

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991570 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.01.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 271/00 (2006.01)
C07D 271/02 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)

(54) АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/449,620

(32) 2017.01.24

(33) US

(86) PCT/US2018/014621

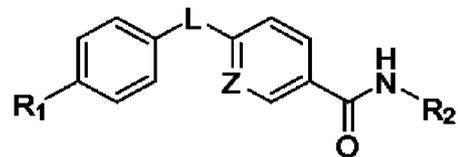
(87) WO 2018/140338 2018.08.02

(71) Заявитель:
АЛФАЛА КО., ЛТД. (TW)

(72) Изобретатель:
Чунг Ченг-Хо, Тсенг Ши-Лианг, Янг
Юнг-Нинг, Чен Йен-Фу (TW)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Раскрываются соединения формулы (I) ниже
и их фармацевтически приемлемые соли



(I),

где каждая из переменных R₁, R₂, L и Z определена в настоящей заявке. Также раскрываются способы уменьшения уровня гликемии и лечения глюкогонсвязанных соединений с применением соединения формулы (I) или его соли или фармацевтической композиции, содержащей их.

201991570 A1

201991570 A1

АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

Настоящее изобретение заявляет приоритет по дате подачи международной предварительной заявки США № 62/449,620, поданной 24 января 2017 г., которая включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые действуют в качестве антагонистов или обратного агониста глюкагонового рецептора, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и применениям соединений или композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диабет является серьезной проблемой общественного здравоохранения и затрагивает миллионы людей в мире. Два главных гормона, инсулин и глюкагон, которые регулируют гомеостаз сахара в крови, играют важную роль при диабете. Глюкагон секретируется панкреатическими альфа-клетками и может стимулировать гликогенолиз и глюконеогенез. Кроме того, передача сигналов глюкагона также может влиять на метаболизм липидов, потребление пищи, сердечнососудистую систему и массу жировой ткани. Антагонизм передачи сигналов глюкагона долгое время использовался в качестве потенциальных терапий для лечения диабета. Многие из них были основаны на вмешательстве в связывание рецептор-лиганд. Глюкагоновый рецептор является рецептором, связанным с G-белком класса B, и в основном экспрессируется в печени и реже в других тканях. Антагонизм глюкагонового рецептора малыми молекулами уменьшает вторичные мессенджеры

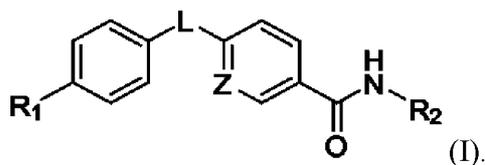
ниже по ходу потока, включая цАМФ и кальциевый ион, что приводит к экспрессии глюконеогенных генов и последующему повышению уровня сахара в крови. Глюкагоновый рецептор +/- мышцы обладают устойчивостью к ожирению, вызванному питанием, и стрептозотоцин-вызванному диабету. В настоящее время несколько малых молекул антагонистов глюкагонового рецептора прошли клинические испытания и показали значительное снижение уровня сахара в крови по сравнению с плацебо. Антагонизм глюкагоновый рецептор также может принести пользу при сердечнососудистых заболеваниях благодаря защите кардиомиоцитов. На мышинной модели с инактивированным глюкагоновым рецептором животные демонстрировали более высокую выживаемость и более низкую сердечную недостаточность после инфаркта миокарда.

Поэтому существует потребность в модуляторах глюкагонового рецептора, которые имеют несколько или менее вредных побочных эффектов на терапевтическое применение.

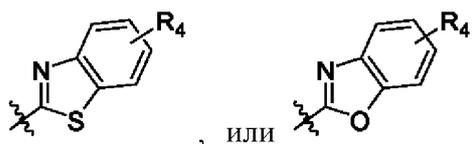
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к определенным амидным соединениям в качестве модуляторов глюкагонового рецептора для лечения глюкагон-связанных нарушений. Неожиданно эти соединения, действуя как антагонисты или обратные агонисты глюкагонового рецептора, дают более высокую эффективность при модуляции глюкагонового рецептора для снижения уровня гликемии по сравнению с известными терапевтическими агентами.

Одним объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I) ниже и их фармацевтически приемлемые соли:



В этой формуле, R_1 представляет собой



; R_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$; L представляет собой $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ или $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, причем X представляет собой NH или O ; и Z представляет собой C или N , где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, арил, или гетероарил, причем C_{1-6} алкил представляет собой необязательно замещенными от одного до трех заместителями гало, и причем каждый из арила и гетероарила является необязательно замещенным от одного до трех составляющими, выбранными из группы C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, арила, замещенного галогеном C_{1-6} алкила, C_{1-6} алокси, и гало; R_4 представляет собой от одной до трех составляющих, выбранных из H , гало, гидроксила, циано, амина, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алокси, замещенного галогеном C_{1-6} алкила, и C_{3-10} циклоалкила; R_5 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и замещенный галогеном C_{1-6} алкил; и R_6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, или C_{1-10} гетероциклоалкил, причем C_{1-6} алкил является необязательно замещенным от одной до трех составляющими, выбранными из гало, гидроксил, C_{1-6} алокси, и арил, и каждый причем C_{3-10} циклоалкил и C_{1-10} гетероциклоалкил является необязательно замещенным от одной до двух составляющими, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алокси и гало.

Термин “алкил” в настоящей заявке относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей 1–20 (например, 1–10 и 1–6) атомов углерода. Примеры включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил и трет-бутил.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической углеводородной группе, имеющей 3-12 (например, 3-10 и 3-8) атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической 5–8-ми членной моноциклической, 8–12-ти членной бициклической или 11–14-ти членной трициклической кольцевой системе, имеющей один или более гетероатомов (например, O, N, P, и S). Примеры включают пиперазинил, имидазолидинил, азепанил, пирролидинил, дигидротиадиазолил, диоксанил, морфолинил, тетрагидропуранил и тетрагидрофуранил.

Термин «алокси» относится к –O–алкильной группе. Примеры включают метокси, этокси, пропокси и изопропокси.

Термин «галo» относится к радикалу фтор, хлор, бром или иод. Термин «амино» относится к радикалу, происходящему от амина, который является незамещенным или моно-/дизамещенным алкилом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или гетероарилом.

Термин «арил» относится к 6-ти углеродной моноциклической, 10-ти углеродной бициклической, 14-ти углеродной трициклической ароматической кольцевой системе. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил и антраценил.

Термин «гетероарил» относится к ароматической 5–8-ми членной моноциклической, 8–12-ти членной бициклической, или 11–14-ти членной трициклической кольцевой системе, имеющей один или более гетероатомов (например, O, N, P, и S). Примеры включают триазолил, оксазолил, тиadiaзолил, тетразолил, пиразолил, пиридил,

фурил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиенил, хинолинил, индолил, тиазолил и бензотиазолил.

Алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алокси, арил, и гетероарил, упомянутые в настоящей заявке, включают как насыщенные, так и ненасыщенные составляющие. Возможные заместители при циклоалкиле, гетероциклоалкиле, алокси, ариле и гетероариле включают, но без ограничения к этому, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, C₃-C₂₀ циклоалкил, C₃-C₂₀ циклоалкенил, C₁-C₂₀ гетероциклоалкил, C₁-C₂₀ гетероциклоалкенил, C₁-C₁₀ алокси, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси, amino, C₁-C₁₀ алкиламино, C₁-C₂₀ диалкиламино, ариламино, диариламино, C₁-C₁₀ алкилсульфонамино, арилсульфонамино, C₁-C₁₀ алкилимино, арилимино, C₁-C₁₀ алкилсульфонимино, арилсульфонимино, гидроксил, гало, тио, C₁-C₁₀ алкилтио, арилтио, C₁-C₁₀ алкилсульфонил, арилсульфонил, ациламино, аминоксил, аминоксилоацил, амидо, амидино, гуанидин, уреидо, тиоуреидо, циано, нитро, нитрозо, азидо, ацил, тиоацил, ацилокси, карбоксил и карбоксилловый сложный эфир. С другой стороны, возможные заместители в алкиле включают все перечисленные выше заместители, кроме C₁-C₁₀ алкила. Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, и гетероарил также могут быть конденсированы друг с другом.

В дополнение к соединениям формулы (I), приведенным выше, их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где это применимо, также охватываются настоящим изобретением. Соль может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (например, amino) в соединении. Примеры включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, ацетат, малат, тозилат, тартрат, фумурат, глутамат, глюкуронат, лактат, глутарат и малеат. Соль может быть образована между катионом и отрицательно заряженной группой. Примеры подходящего катиона включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Соль также включает соли, содержащие четвертичные атомы азота. Сольват относится к комплексу, образованному между активным соединением и фармацевтически

приемлемым растворителем. Примеры фармацевтически приемлемого растворителя включают воду, этанол, изопропанол, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, связанных с глюкагоном, как например метаболическое нарушение, связанное с глюкагоном (например, диабет типа I, диабет типа II).

Фармацевтическая композиция содержит одно из соединений формулы (I), описанных выше, или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также охватывает применение такой композиции для получения лекарственного средства для лечения нарушений (например, метаболического нарушения), связанных с глюкагоном.

Композиция для перорального введения может представлять собой любую перорально приемлемую лекарственную форму, включая капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно добавляются смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в комбинации с эмульгирующими или суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители. Твердые лекарственные формы для перорального применения могут быть получены с помощью методики распылительной сушки; стратегии экструзии горячего расплава, микронизации технологии наноизмельчения.

Назальная аэрозольная или ингаляционная композиция может быть получена в соответствии с методиками, известными в области фармацевтических композиций. Например, такая композиция может быть получена в виде раствора в солевом растворе, применяя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы адсорбции, фторуглероды и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, известные в данной области техники. Композиция, содержащая активное соединение, также может вводиться в форме суппозиториев для ректального введения.

Носитель в фармацевтической композиции должен быть “приемлемым” с точки зрения его совместимости с активным ингредиентом композиции (и предпочтительно способным стабилизировать активный ингредиент) и не вредным для субъекта, подлежащего лечению. Один или более солюбилизующих агентов могут применяться в качестве фармацевтических эксципиентов для доставки активного соединения. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат магния и D&C Yellow #10.

Объем настоящего изобретения также охватывает способ лечения нарушений (например, метаболического нарушения), связанных с глюкозоном.

Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

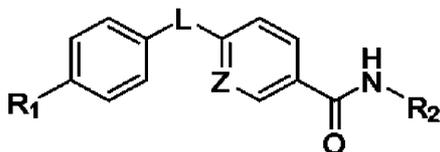
Описанные выше соединения или фармацевтическая композиция, содержащая одно или более из них, могут вводиться субъекту перорально, парентерально, ингаляционным спреем, местно, ректально, назально, буккально или через имплантированный резервуар. Используемый здесь термин «парентеральный» включает методы подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, интрасиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.

Термин «лечение» относится к применению или введению соединения для лечения, облегчения, смягчения, изменения, исправления, улучшения или воздействия на заболевание, симптом или предрасположенность. «Эффективное количество» относится к количеству соединения, которое требуется для обеспечения желаемого количества у субъекта. Эффективные количества варьируются, как известно специалистам в данной области, в зависимости от пути введения, применения эксципиента и возможности совместного применения с другими терапевтическими лечениями, такими как применение других активных агентов.

Подробное описание одного или более вариантов выполнения настоящего изобретения приведено ниже. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из последующего описания и приложенной формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

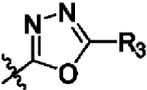
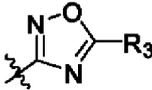
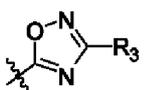
Далее подробно раскрываются соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли:



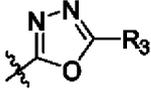
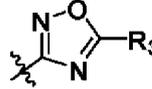
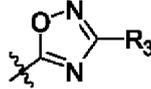
(I),

где каждая из переменных R₁, R₂, L, и Z имеет значение, как определено в части «сущность изобретения».

В одном варианте выполнения настоящего изобретения, соединения формулы (I)

каждое имеет R_1 , представляющий собой  ,  , или  .

Как правило, R_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$; L представляет собой $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ или $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, причем X представляет собой NH ; и Z представляет собой

C . Например, R_1 представляет собой  ,  или  ; L

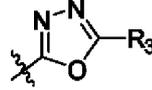
представляет собой $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, причем X представляет собой NH или O ; и Z представляет собой C . L также может представлять собой $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$, причем X

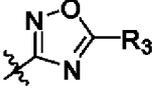
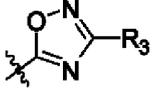
представляет собой NH или O . Необходимо отметить, что в этом варианте

выполнения настоящего изобретения, R_3 может представлять собой C_{1-6} алкил,

необязательно замещенный фенил или пиридирил; и R_6 , как правило, представляет

собой C_{1-6} алкил.

Примерное соединение формулы (I) имеет R_1 , представляющий собой  ,

 , или  ;

причем R_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$; причем

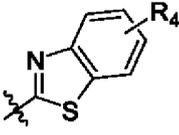
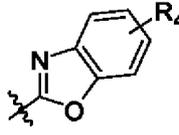
L представляет собой $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ или $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$; и причем Z представляет собой C ,

где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный фенил или

пиридирил, R_5 представляет собой H или C_{1-6} алкил, R_6 представляет собой C_{1-6}

алкил, и X представляет собой NH .

В другом варианте выполнения настоящего изобретения, соединения формулы (I)

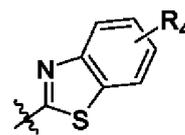
каждое имеет R_1 , представляющий собой  или  . R_4 , как

правило, представляет собой H . Снова, R_2 может представлять собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$;

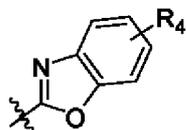
L может представлять собой $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ или $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, причем X

представляет собой NH , и причем R_6 представляет собой C_{1-6} алкил; и Z представляет

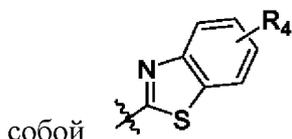
собой С или N. В этом варианте выполнения настоящего изобретения, примерное



соединение формулы (I) имеет R_1 , представляющий собой

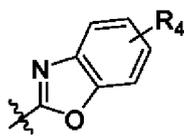


; причем R_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2R_5$; причем L представляет собой $-\text{X}-\text{CH}(R_6)-$ или $-\text{CH}(R_6)-\text{X}-$; и причем Z представляет собой С, где R_4 представляет собой Н, R_5 представляет собой Н или C_{1-6} алкил, R_6 представляет собой C_{1-6} алкил, и представляет собой NH. В этом варианте выполнения настоящего изобретения, другое примерное соединение формулы (I) имеет R_1 , представляющий



собой

или



; причем R_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2R_5$; причем L представляет собой $-\text{X}-\text{CH}(R_6)-$ или $-\text{CH}(R_6)-\text{X}-$; и причем Z представляет собой N, где R_4 представляет собой Н, R_5 представляет собой Н или C_{1-6} алкил, R_6 представляет собой C_{1-6} алкил, и X представляет собой NH.

В вышеупомянутых вариантах выполнения настоящего изобретения, R_3 может представлять собой C_{1-6} алкил, арил, или 6-ти членный гетероарил, причем C_{1-6} алкил является необязательно замещенными от одного до трех заместителями гало, и причем каждый из арила и 6-ти членного гетероарила является необязательно замещенным от одного до трех составляющими, выбранными из группы метила, трифторметила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, F и Cl.

В вышеупомянутых вариантах выполнения настоящего изобретения, R_6 может представлять собой C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, причем C_{1-6} алкил является необязательно замещенным от одного до трех составляющими, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, метокси, и фенила.

Ссылаясь на переменную L в формуле (I), атом углерода, присоединенный как к X, так и к R₆, может иметь стереоизомерную конфигурацию R или S, и такие соединения могут иметь энантиомерный избыток 90% или выше (например, $\geq 95\%$ и $\geq 99\%$).

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтическую композицию для лечения нарушений, связанных с глюкагоном, как например метаболическое нарушение, связанное с глюкагоном (например, диабет типа I, и диабет типа II), причем композиция содержит одно из соединений формулы (I), изложенных выше, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, настоящее изобретение также охватывает способ лечения нарушений, связанных с глюкагоном, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении вышеуказанным субъектом может быть млекопитающее, например, человек.

В настоящем изобретении, заболеваниями, состояниями или нарушениями, связанными с глюкагоном, могут быть, например, гипергликемия, диабет типа II, метаболический синдром, нарушение механизма усваивания глюкозы, глюкозурия, диабетическая нефропатия, диабетическая нейропатия, диабетическая ретинопатия, повышенное содержание инсулина в крови, синдром инсулинорезистентности, катаракта, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и инфаркт миокарда. Однако настоящее изобретение не ограничено этим, и соединения или их фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут применяться для любых других заболеваний, состояний или нарушений, связанных с сигнальным путем глюкагона. В одном варианте выполнения настоящего изобретения заболеваниями, состояниями или нарушениями, связанными с глюкагоном, является гипергликемия, диабет типа II, нарушение механизма

усваивания глюкозы, синдром инсулинорезистентности и ожирение. В другом варианте выполнения настоящего изобретения заболеваниями, состояниями или нарушениями, связанными с глюкагоном, является диабет типа II.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой любое соединений, выбранное из группы, состоящей из соединений 1-1 - 1-62, соединений 2-1 - 2-48, соединений 3-1 - 3-15, соединений 4-1 - 4-30, соединений 5-1 - 5-8, соединений 6-1 - 6-2, и соединений 7-1 - 7-4, перечисленных в следующих Таблицах 1 - 7. В одном варианте выполнения настоящего изобретения, соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой любое соединений, выбранное из группы, состоящей из соединения 1-2, соединения 1-38, соединения 1-39, соединения 1-41, соединения 1-43, соединения 1-45, соединения 1-47, соединения 1-49, соединения 2-18, соединения 2-19, соединения 2-27, соединения 2-28, и соединений 4-27 - 4-30.

Способы синтеза соединений формулы (I) хорошо известны в данной области техники. Смотрите, например, R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2nd Ed., VCH Publishers 1999); P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed., John Wiley and Sons 2007); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (2nd ed., John Wiley and Sons 2009); P. Roszkowski, J.K. Maurin, Z. Czarnocki "Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel (PZQ)" *Tetrahedron: Asymmetry* 17 (2006) 1415–1419; and L. Hu, S. Magesh, L. Chen, T. Lewis, B. Munoz, L. Wang "Direct inhibitors of keap1-nrf2 interaction as antioxidant inflammation modulators," WO2013/067036.

Соединения формулы (I), полученные таким образом, изначально подвергают скринингу с применением *in vitro* анализов, например, анализ глюкагонового ингибирования цАМФ и I¹²⁵-глюкагон-связывающий анализ, оба описаны в Примере 6 ниже, на их эффективность в связывании с глюкагоновым рецептором и ингибирование расположенной ниже по ходу потока цАМФ. Они могут быть затем

оценены с применением *in vivo* анализов, известных в данной области техники. Выбранные соединения могут быть дополнительно протестированы для подтверждения их эффективности в моделях эффективности и побочных эффектов, связанных с заболеванием. На основании результатов можно определить подходящий диапазон дозировки и путь введения.

Без дальнейшего уточнения полагают, что специалист в данной области техники может на основании приведенного выше описания использовать настоящее изобретение в его наиболее полной степени. Следующие конкретные примеры, то есть ПРИМЕРЫ 1-7, должны поэтому рассматриваться как просто иллюстративные, и никоим образом не ограничивающие остальную часть раскрытия. Все публикации, цитируемые здесь, включены в качестве ссылки во всей их полноте.

Среди конкретных примеров в примерах 1-5 изложены процедуры получения определенных промежуточных соединений и 172 примерных соединений формулы (I), а также аналитические данные для полученных таким образом соединений; и ПРИМЕРЫ 6 и 7 раскрывают протоколы для тестирования этих соединений.

Ниже описаны процедуры, используемые для синтеза вышеописанных 172 примерных соединений.

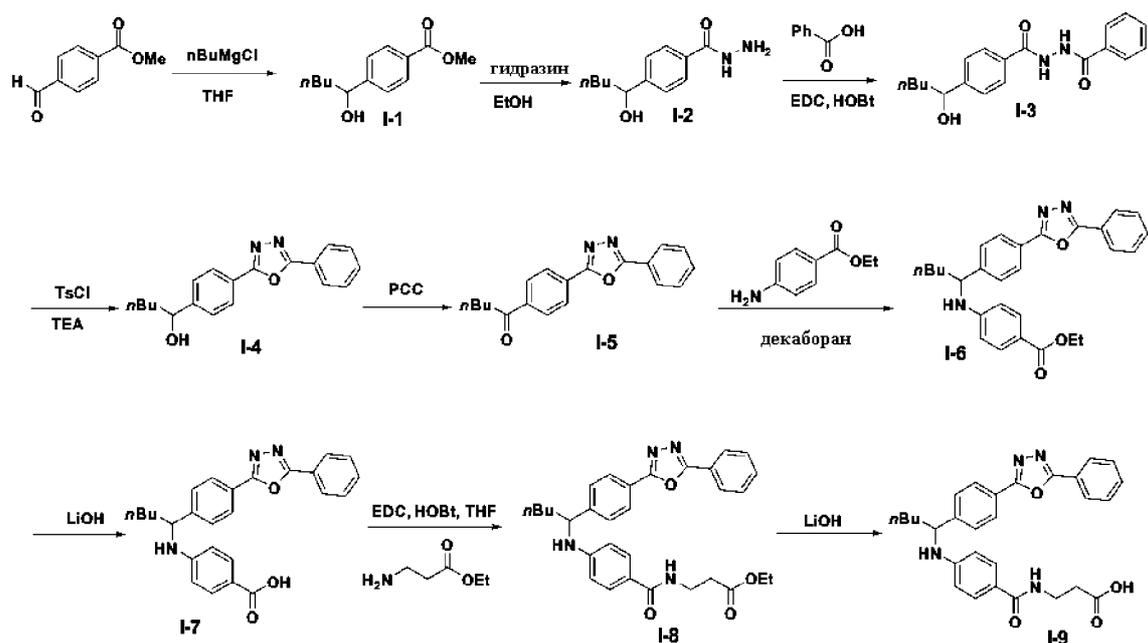
Если не указано иное, все использованные исходные материалы были коммерчески доступны и использовались в том виде, в котором поставлялись. Реакции, требующие безводных условий, проводили в высушенной в огне стеклянной посуде и охлаждали в атмосфере аргона или азота. Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере аргона или азота и контролировали с помощью аналитической тонкослойной хроматографии, выполненной на пластинах со стеклянной подложкой (5 см_10 см), предварительно покрытых силикагелем 60 F254, поставляемых Merck. Визуализация полученных хроматограмм осуществлялась путем просмотра под ультрафиолетовой лампой ($\lambda = 254$ нм) с последующим погружением в раствор нингидрина в *n*BuOH (0,3% масс./об.), содержащий уксусную кислоту (3% об./об.) или раствор

фосфомолибденовой кислоты в этаноле (2,5% мас./об.) и помещали в аппарат для сушки струей горячего воздуха. Растворители для реакций сушили в атмосфере аргона или азота перед использованием следующим образом: ТГФ, толуол и DCM сушили на колонке с высушенным молекулярным ситом 5A (LC technology solution Inc), и DMF из гидрида кальция или безводного с коммерчески доступным. Флэш-хроматографию обычно использовали для очистки и разделения смесей продуктов с использованием колонок RediSep Rf Silica Gel Disposable Flash Columns, с силикагелем Gold® 20-40 / 40-60 микрон, и обращеннофазовых колонок Reusable RediSep Rf Gold® C18, 20-40 микрон, от RediSep. Системы элюентов приведены в концентрациях об./об. Спектры ¹³C и ¹H ЯМР были записаны на Bruker AVIII (400 МГц). Хлороформ-d или диметилсульфоксид-d₆ и CD₃OD использовали в качестве растворителя, а TMS (δ 0,00 ppm) в качестве внутреннего стандарта. Значения химического сдвига приведены в ppm относительно TMS в дельта (δ) единицах. Мультиплетности записываются как s (синглет), br s (широкий синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов), m (мультиплет). Константы связи (J) выражены в Гц. Масс-спектры с электрораспылением (ESMS) регистрировали с использованием масс-спектрометра Thermo LTQ XL. Спектральные данные были записаны как значения m/z.

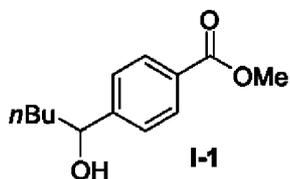
Пример 1: Синтез соединений, показанных в следующей Таблице 1

Следующая схема приведена для синтеза соединений 1-1 - 1-62.

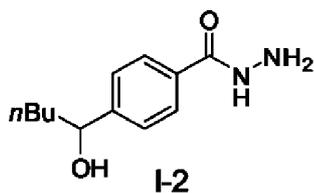
Схема I



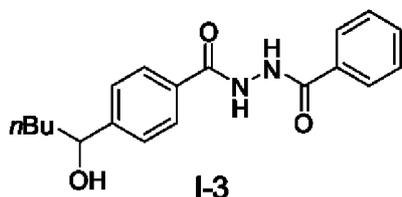
Стадия I: Реакция Гриньяра



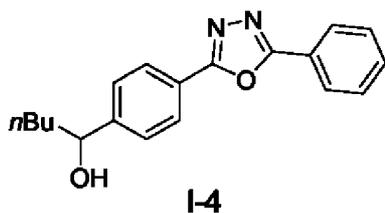
Раствор метил 4-формилбензоата (9.84 г, 60.0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. К этому раствору добавили 2М / бутилмагния хлорид (30 мл) по каплям в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Реакцию затем погасили посредством добавления насыщенного водного хлорида аммония. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органической слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле дала метил 4-(1-гидроксипентил)бензоат **I-1**. Бесцветное масло, выход (4.80 г, 36%).

Стадия II: Образование гидразина

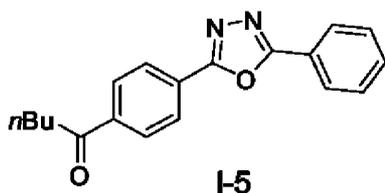
К раствору метил 4-(1-гидроксипентил)бензоата (4.80 г, 21.59 ммоль) в абсолютном EtOH (30 мл) добавили гидразин моногидрат (2.50 г, 50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали всю ночь с возвратом флегмы, затем охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 60 мл H₂O, отфильтровали, промыли с помощью H₂O (2×50 мл) и EtOH (2×40 мл) с обеспечением соединения, указанного в названии **I-2** в виде твердого вещества грязновато-белого цвета (3.83 г, 80%).

Стадия III: амидирование

К раствору **I-2**, добавили бензойную кислоту (0.67 г, 5.5 ммоль), EDCI (1.44 г, 7.5 ммоль) и HOBT (1.15 г, 7.5 ммоль) в 20 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме дало продукт в виде твердого вещества белого цвета **I-3** (1.04 г, 64 %).

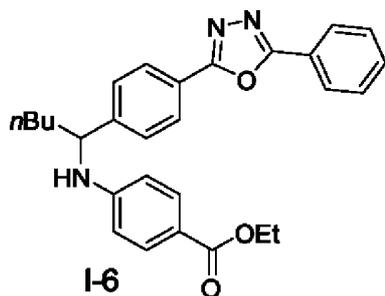
Стадия IV: аннелирование

Соединения **I-3** (1.04 г, 3.2 ммоль), TsCl (0.91 г, 4.8 ммоль), и TEA (1.5 мл, 9.6 ммоль) смешали в ACN (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали для удаления метанола и экстрагировали с EtOAc. Органический слой промыли с помощью воды и высушили над безводным сульфатом магния. Отфильтровали, растворитель выпарили при пониженном давлении. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Гекс= 30: 100) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **I-4** (0.80 г, 81%).

Стадия V: окисление

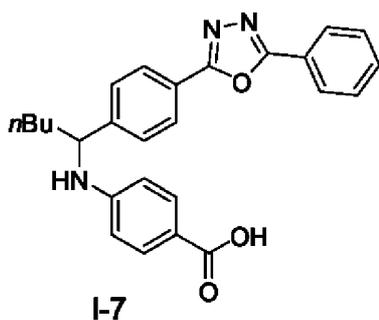
Неочищенный продукт растворили в DCM (20 мл) и пиридиния хлорхромат (0.30 г, 1.4 ммоль) добавили. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (EA : гексан= 10:100). Продуктом является соединение **I-5** в виде твердого вещества белого цвета (0.30g, 100%).

Стадия VI: восстановительное аминирование



К раствору **I-5** (0.17 г, 0.58 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили этил 4-аминобензоат (0.09 г, 0.53 ммоль), и декаборан (0.04 г, 0.32 ммоль) и перемешивали всю ночь. Реакцию контролировали посредством TLC. Сразу после того, как исходный материал был израсходован, затем экстрагировали EtOAc и H₂O, высушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили посредством хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA : гексана = 20 : 100 с получением 0.36 г твердого вещества белого цвета **I-6**.

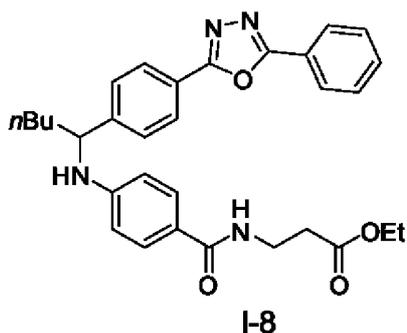
Стадия VII: гидролиз



Соединение **I-6** (0.45 г, 1.0 ммоль) растворили в диоксане (20 мл), а затем добавили 2М / LiOH(вод) 20 мл. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель

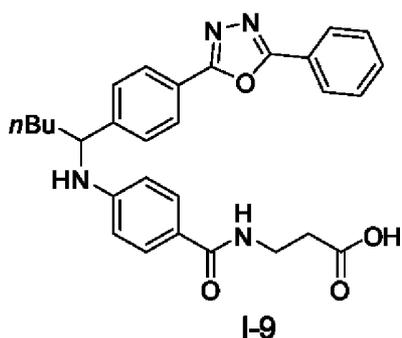
удалили на роторном испарителе и добавили $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ до $\text{pH} \sim 5$. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества белого цвета **I-7** (0.42 г, 100 %).

Стадия VIII: амидирование



К раствору соединения **I-7** (426 мг, 1 ммоль), β -аланинэтиловый сложный эфир гидрохлорид (230 мг, 1.5 ммоль), EDCI (288 мг, 1.5 ммоль), Et_3N (304 мг, 3 ммоль) и HOBT (229 мг, 1.5 ммоль) в сухом THF (20 ml). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме дало остаток. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Hex = 60: 100) обеспечила продукт в виде бесцветного масла **I-8**.

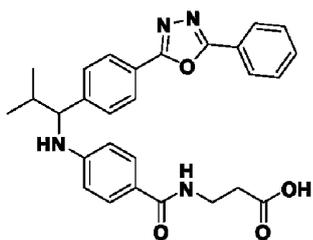
Стадия IX: гидролиз



Соединение **I-8** (0.52 г, 1 ммоль) растворили в THF (20 мл), а затем добавили 20 мл 2М LiOH(вод). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на ротаторном испарителе и добавили HCl_(вод) до pH4~5. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла коричневого цвета **I-9** (0.21 г, 43%, выход за две стадии).

Соединение 1-1

3-(4-((2-Метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота

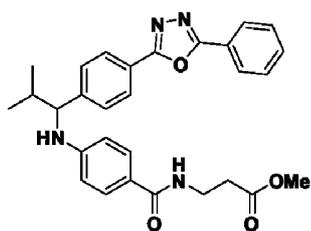


¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) : δ 12.11 (br. s., 1H), 8.04-8.13 (m, 4H), 7.98 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.58-7.67 (m, 5H), 7.50 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 8.8

Гц, 2H), 4.28 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Гц, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Гц, 3H).MS(M+1):485.

Соединение 1-2.

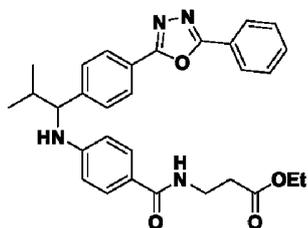
Метил 3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.09-8.16 (m, 4H), 7.52-7.57 (m, 5H), 7.47 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.61 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.48-4.65 (m, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 3.64-3.71 (m, 5H), 2.61 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.08-2.21 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Гц, 3H).; MS(M+1):499.

Соединение 1-3.

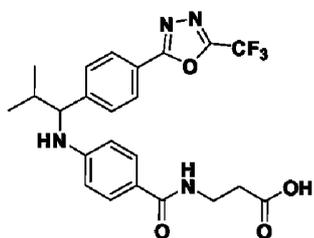
Этил 3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.09-8.15 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.99 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.56-7.68 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.69 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.29 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.02 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.05 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.09-1.19 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):513. ВЭЖХ: 99.6%

Соединение 1-4.

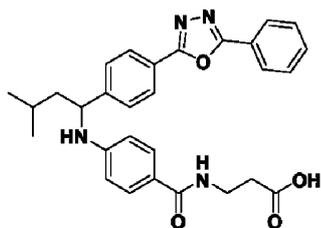
3-(4-((2-Метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.95 - 8.04 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.63 - 6.77 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.30 (br. s., 1H), 3.30 (br. s., 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1):477.

Соединение 1-5.

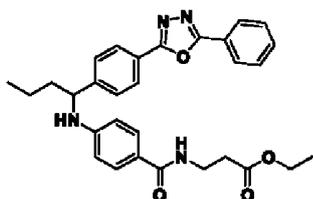
3-(4-((3-Метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.95-8.16 (m, 5H), 7.56-7.70 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.47-4.64 (m, 1H), 3.50 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.39 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.63-1.88 (m, 2H), 1.36-1.59 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1):499 .

Соединение 1-6.

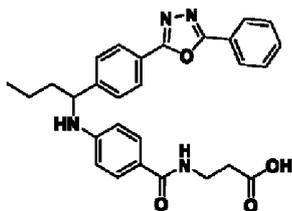
Этил 3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.11 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.47-4.59 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.35-3.41 (m, 2H), 1.64-1.87 (m, 2H), 1.28-1.50 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 513.

Соединение 1-7.

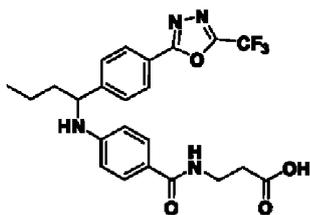
3-(4-((1-(4-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.11 (dd, $J = 7.6, 2.2$ Гц, 2H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.99 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.58-7.69 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.77 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.53 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.63 - 1.88 (m, 2H), 1.28-1.50 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H).

Соединение 1-8.

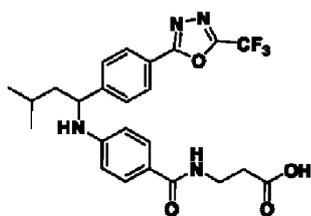
3-(4-((1-(4-(5-(Трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.96-8.04 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 4.50-4.58 (m, 1H), 3.21-3.46 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.22-1.54 (m, 2H), 0.83-1.01 (m, 3H). MS(M+1): 477.

Соединение 1-9.

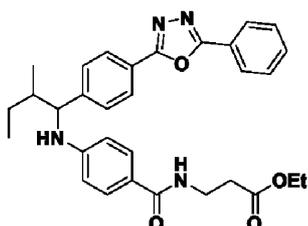
3-(4-((3-Метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 7.96-8.05 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.54-4.63 (m, 1H), 3.22-3.47 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.34-1.56 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1): 491.

Соединение 1-10.

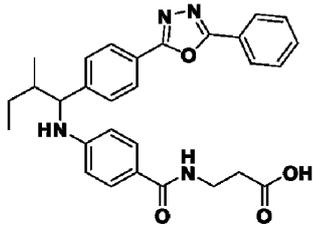
Этил 3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.08-8.13 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 2H), 6.52 - 6.60 (m, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Гц, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 1H), 1.45-1.71 (m, 2H), 1.18-1.32 (m, 3H), 0.83-0.97 (m, 6H).; MS(M+1): 527.

Соединение 1-11.

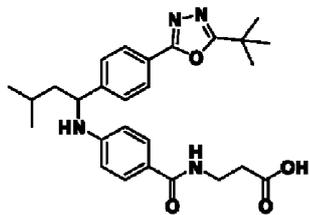
3-(4-((2-Метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.08-8.15 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 2H), 6.51-6.74 (m, 3H), 4.33-4.45 (m, 1H), 3.33 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.22-1.44 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 1H), 0.71-1.00 (m, 6H). MS(M+1):499.

Соединение 1-12.

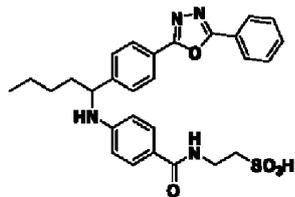
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.32 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.62-1.81 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.88-1.00 (m, 6H). MS(M+1): 479.

Соединение 1-13

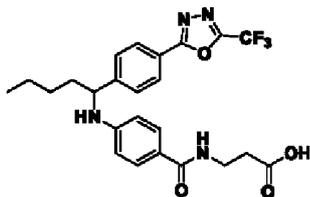
2-(4-((1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)этан-1-сульфоновая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.02 - 8.13 (m, 5H), 7.59 - 7.66 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.77 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.43 - 4.59 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.78 - 1.92 (m, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 1.22 - 1.46 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Гц, 3H). MS(M+1): 535.

Соединение 1-14

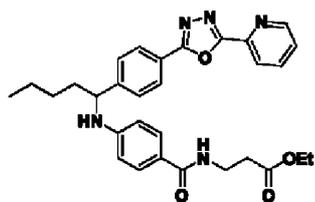
3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.13 (br. s., 1H), 7.87 - 8.11 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.40 - 6.87 (m, 3H), 4.42 - 4.63 (m, 1H), 3.35 - 3.49 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.61 - 1.94 (m, 2H), 1.16 - 1.54 (m, 4H), 0.74 - 0.98 (m, 3H). MS(M+1): 491.

Соединение 1-15.

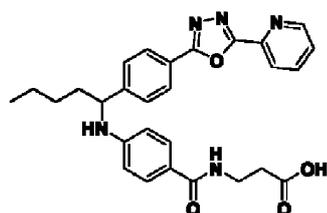
Этил 3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, Ацетон- d_6) : δ 8.77-8.83 (m, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.03-8.13 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.08 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.51 -3.63 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.80-1.99 (m, 2H), 1.30-1.62 (m, 4H), 1.14-1.24 (m, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS(M+1): 528. Чистота: 98.3 %

Соединение 1-16.

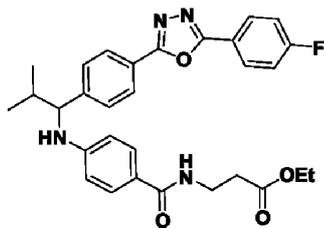
3-(4-((1-(4-(5-(Пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.79-8.82 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.96- 8.09 (m, 4H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.77 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.23-3.43 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.61-1.78 (m, 1H), 1.22-1.47 (m, 4H), 0.82-0.91 (m, 3H). ; MS(M+1): 500.

Соединение 1-17.

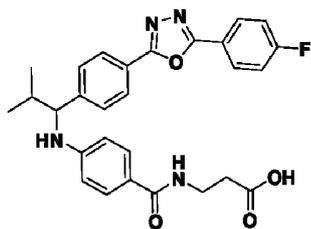
Этил 3-(4-((1-(4-(5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13-8.23 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 4.4$ Гц, 4H), 6.64-6.73 (m, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):531.

Соединение 1-18.

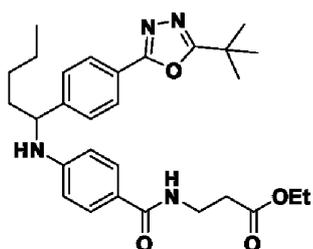
3-(4-((1-(4-(5-(4-Фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино) бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 - 8.23 (m, 2H), 8.06 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.48 (t, $J = 4.4$ Гц, 4H), 6.62-6.73 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 2.34 -2.43 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 503. ВЭЖХ: 100.0%

Соединение 1-19.

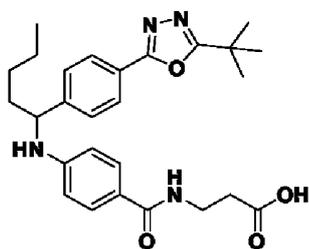
Этил 3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино) бензамидо) пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.75 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.39-4.56 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.62-1.89 (m, 2H), 1.22-1.45 (s, 10H), 1.14 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Гц, 3H). MS(M+1):507.

Соединение 1-20.

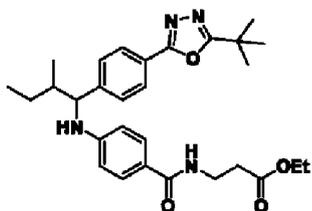
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.74 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.40-4.55 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.40 (m, 10H), 1.21-1.35 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.2 Гц, 3H). MS(M+1):479.

Соединение 1-21.

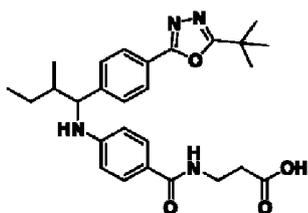
Этил 3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.95-8.03 (m, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Гц, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.45-6.69 (m, 3H), 4.26 -4.46 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 5H), 0.67-1.02 (m, 6H). MS(M+1):507.

Соединение 1-22.

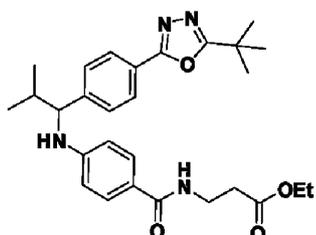
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.97 (br. s., 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Гц, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.50-6.70 (m, 3H), 4.25-4.45 (m, 1H), 3.22-3.42 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.71-1.92 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.17 (m, 2H), 0.65-1.01 (m, 6H). MS(M+1):479.

Соединение 1-23.

этил 3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.99 (t, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.66(d, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.25(t, 1H), 4.03 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.38 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 1.96-2.09 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 493.

Соединение 1-24.

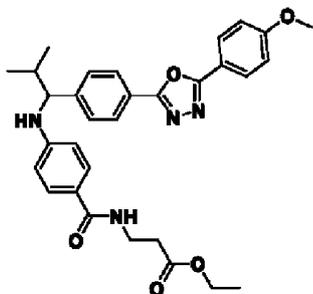
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.25 (s, 1H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.40 (s, 8H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1): 465.

Соединение 1-25.

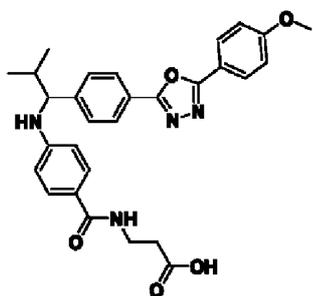
этил 3-(4-((1-(4-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.04 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Гц, 7H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Гц, 3H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Гц, 3H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Гц, 3H), 6.64-6.74 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 3H), 4.21-4.35 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 7.3$ Гц, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.34-3.42 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.3$ Гц, 4H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 5H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Гц, 4H). MS(M+1): 543.

Соединение 1-26.

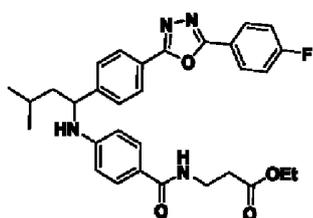
3-(4-((1-(4-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота.



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.01-8.08 (m, 7H), 7.97 (t, $J = 5.6$ Гц, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Гц, 3H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 3H), 7.12-7.22 (m, 3H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 3H), 4.28 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.05 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 515.

Соединение 1-27.

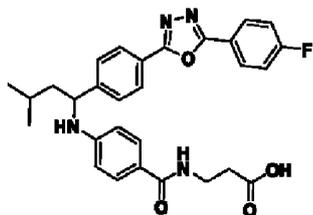
этил 3-(4-((1-(4-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.11-8.24 (m, 2H), 7.95-8.06 (m, 3H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 9.2$ Гц, 4H), 6.70-6.83 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 2H), 4.48-4.66 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 2H), 1.59-1.86 (m, 2H), 1.39-1.59 (m, 1H), 1.11-1.29 (m, 3H), 0.83-0.99 (m, 6H). MS(M+1): 545.

Соединение 1-28.

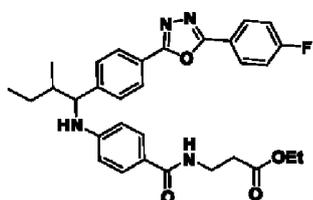
3-(4-((1-(4-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота.



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 12.14 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 2H), 8.05 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.99 (br. s., 1H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.39-7.56 (m, 4H), 6.76 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.48-4.68 (m, 1H), 3.33 (br. s., 2H), 2.42 (br. s., 2H), 1.62-1.84 (m, 2H), 1.42-1.61 (m, 1H), 0.84-1.06 (m, 6H). MS(M+1): 517.

Соединение 1-29.

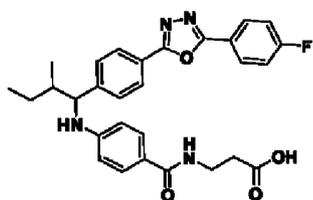
этил 3-(4-((1-(4-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат.



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.14-8.20 (m, 2H), 7.97-8.07 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 8.4$, 6.0 Гц, 2H), 7.44-7.51 (m, 4H), 6.55-6.71 (m, 3H), 4.29-4.49 (m, 1H), 3.99- 4.05 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 2H), 1.59-1.95 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.08-1.19 (m, 3H), 0.75-1.00 (m, 6H). MS(M+1): 545.

Соединение 1-30.

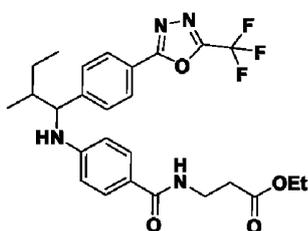
3-(4-((1-(4-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота.



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.13 (br. s., 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 7.95-8.07 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Гц, 2H), 7.44-7.52 (m, 4H), 6.47-6.81 (m, 3H), 4.24-4.50 (m, 1H), 3.24-3.43 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.24-1.43 (m, 1H), 1.03-1.20 (m, 1H), 0.72-1.01 (m, 6H). MS(M+1): 517.

Соединение 1-31.

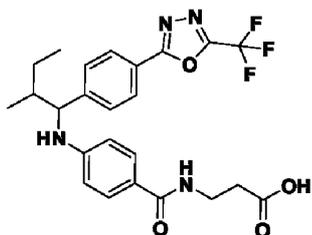
этил 3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 8.03 (d, $J = 8.3$ Гц, 2 H), 7.56-7.42 (m, 4H), 6.60 (br. s., 1H), 6.49-6.37 (m, 2H), 4.62-4.45 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.10 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.62 (q, $J = 5.5$ Гц, 2H), 2.54 (t, $J = 5.4$ Гц, 2H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.49 (td, $J = 7.0, 13.8$ Гц, 1H), 1.32-1.16 (m, 4H), 0.98-0.83 (m, 6H). MS(M+1): 519.

Соединение 1-32.

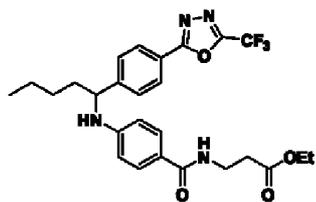
3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 8.04-7.97 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 4H), 6.82-6.75 (m, 1 H), 6.45-6.36 (m, 2H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 1H), 1.29-1.12 (m, 1H), 0.96-0.80 (m, 6H). MS(M+1): 591.

Соединение 1-33.

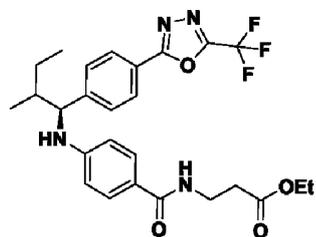
этил 3-(4-(((1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.96-8.07 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 9.3$ Гц, 2H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.52 (q, 1H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.39 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 1.64-1.91 (m, 2H), 1.21-1.50 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.86 (t, 3H). MS(M+1): 519.

Соединение 1-34.

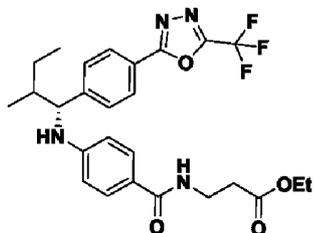
этил 3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.97-8.04 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Гц, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Гц, 2H), 6.53-6.72 (m, 3H), 4.29-4.52 (m, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.21-1.92 (m, 3H), 1.08- 1.19 (m, 3H), 0.64-1.01 (m, 6H). MS(M+1): 518.

Соединение 1-35.

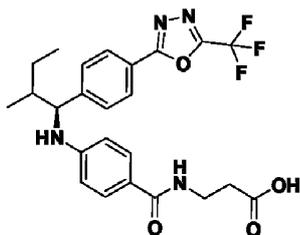
этил 3-(4-(((1R)-2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.93-8.08 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Гц, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.47-6.76 (m, 3H), 4.31-4.49 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 2.46-2.48 (m, 2H), 1.21-1.90 (m, 3H), 1.14 (t, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.79-1.02 (m, 6H). MS(M+1): 518.

Соединение 1-36.

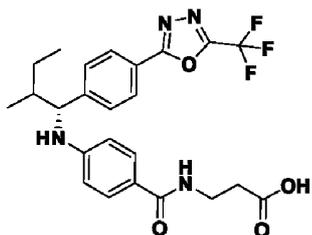
3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.90-8.08 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Гц, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.64-6.71 (m, 3H), 4.45 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 2H), 1.04-1.91 (m, 3H), 0.80-0.99 (m, 6H). MS(M+1): 491.

Соединение 1-37.

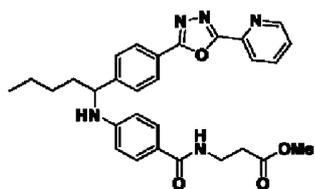
3-(4-(((1R)-2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.90-8.08 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Гц, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.48-6.64 (m, 3H), 4.45 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.36-3.41 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 2H), 1.11-1.93 (m, 3H), 0.62-1.04 (m, 6H). MS(M+1): 491.

Соединение 1-38.

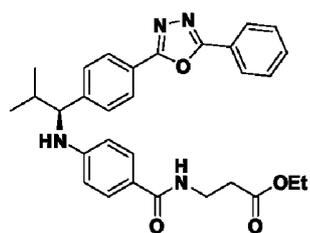
метил 3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.78-8.86 (dt, 1H), 8.23-8.28 (d, 1H), 8.06 (m, J = 8.3 Гц, 4H), 7.64 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.54(d, 2H), 4.53 (q, 1H), 3.38 (q, 2H), 1.66-1.90 (m, 2H), 1.37-1.50 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.87 (t, 3H). MS(M+1):514.

Соединение 1-39.

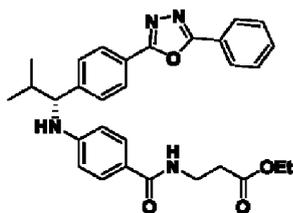
(S)-этил 3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропиламино) бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8.08-8.15 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.99 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.56-7.67 (m, 5H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.53-6.73 (m, 3H), 4.28 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.38 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1):513.

Соединение 1-40.

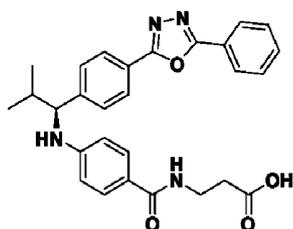
(R)-этил 3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропиламино) бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.09-8.14 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.96- 8.03 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.57 (m, 3H), 4.20-4.35 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 513.

Соединение 1-41.

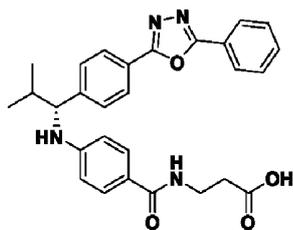
(S)-3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропиламино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.09-8.14 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.97 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.57-7.67 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.48-6.75 (m, 3H), 4.29 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.27-3.42 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.00-2.14 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.75-0.90 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 1-42.

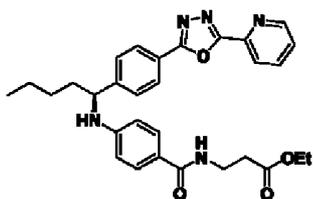
(R)-3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропиламино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.08-8.14 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.97 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.57-7.67 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.46-6.76 (m, 3H), 4.28 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 1-43.

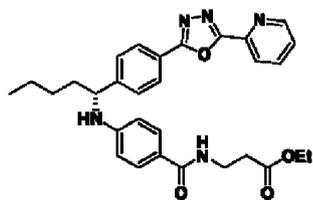
этил (S)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.79-8.82 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.99-8.09 (m, 4H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.78 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.44-4.59 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.38 (d, $J = 6.4$ Гц, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.62-1.92 (m, 2H), 1.23-1.46 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.81-0.89 (m, 3H). MS(M+1): 528.

Соединение 1-44.

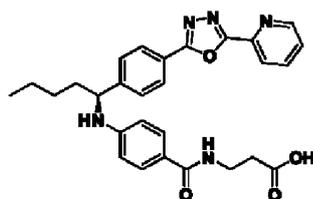
этил (R)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.70-8.91 (m, 1H), 8.17-8.34 (m, 1H), 7.92-8.13 (m, 4H), 7.58-7.75 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.42-6.84 (m, 3H), 4.42-4.64 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.37-2.60 (m, 2H), 1.24-1.93 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 0.79-0.94 (m, 3H). MS(M+1): 528.

Соединение 1-45

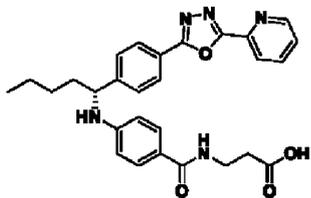
(S)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.81 (dt, J = 4.9, 1.2 Гц, 1H), 8.18-8.32 (m, 1H), 8.02-8.14 (m, 3H), 7.98 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.56-7.71 (m, 3H), 7.42-7.56 (m, J = 8.8 Гц, 2H), 6.77 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.43-6.62 (m, J = 8.8 Гц, 2H), 4.43-4.61 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 2.42 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 1.83 (td, J = 8.4, 4.2 Гц, 1H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 3H), 0.78-0.96 (m, 3H).

Соединение 1-46.

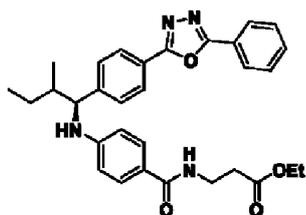
(R)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.70-8.82 (m, 1H), 8.19-8.32 (m, 1H), 8.02-8.13 (m, 3H), 7.98 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.44-6.87 (m, 3H), 4.42-4.60 (m, 1H), 3.32-3.46 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.19-1.92 (m, 6H), 0.78-0.94 (m, 3H). MS(M+1): 500.

Соединение 1-47.

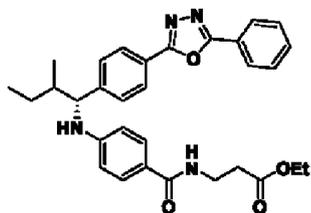
этил 3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.14-8.08 (m, 2 H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Гц, 2 H), 7.57- 7.48 (m, 5 H), 7.43 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Гц, 2 H), 6.62-6.53 (m, 1 H), 6.51-6.42 (m, 2 H), 4.54-4.27 (m, 2 H), 4.14-4.05 (m, 2 H), 3.67-3.58 (m, 2 H), 2.60-2.50 (m, 2 H), 1.86 (dt, $J = 4.2, 6.2$ Гц, 1 H), 1.64-1.44 (m, 3 H), 1.30-1.17 (m, 4 H), 0.98-0.86 (m, 6 H). MS(M+1): 527.

Соединение 1-48.

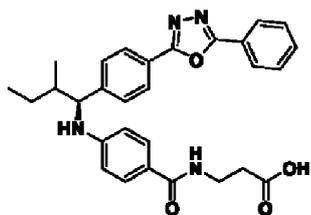
этил 3-(4-(((1R)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.12-8.09 (m, 2 H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Гц, 2 H), 7.53- 7.47 (m, 5 H), 7.43 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Гц, 2 H), 6.56 (br. s., 1 H), 6.49-6.41 (m, 2 H), 4.50-4.29 (m, 2 H), 4.10 (q, $J = 7.3$ Гц, 2 H), 3.66-3.59 (m, 2 H), 2.58-2.52 (m, 2 H), 1.85 (dd, $J = 2.9, 6.4$ Гц, 1 H), 1.60-1.44 (m, 1 H), 1.35-1.18 (m, 4 H), 0.98-0.88 (m, 6 H). MS(M+1): 527.

Соединение 1-49.

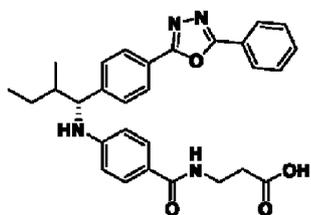
3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.09 (dd, $J = 2.2, 7.6$ Гц, 2H), 8.04 (dd, $J = 1.2, 8.6$ Гц, 2H), 7.53-7.45 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Гц, 2H), 6.73-6.63 (m, 1H), 6.43 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Гц, 2H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 6H). MS(M+1): 499.

Соединение 1-50.

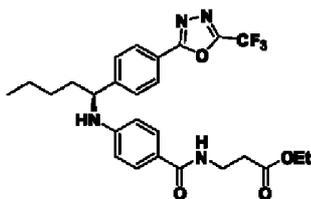
3-(4-(((1R)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 8.11-8.06 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Гц, 2H), 6.72 (br. s., 1H), 6.42 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Гц, 2H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 4.6$ Гц, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 6H). MS(M+1): 499.

Соединение 1-51.

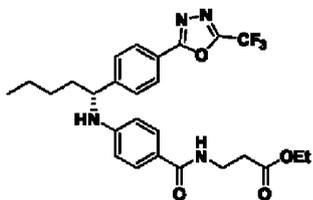
этил (S)-3-(4-(((1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) : δ 8.07-8.00 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 4H), 6.59 (t, $J = 6.1$ Гц, 1H), 6.48-6.37 (m, 2H), 4.52-4.36 (m, 2H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.81 (dt, $J = 2.7, 6.0$ Гц, 2H), 1.46-1.27 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.92-0.84 (m, 3H). MS(M+1): 519.

Соединение 1-52.

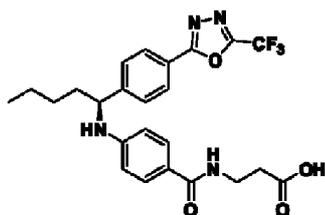
этил (R)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.09-7.97 (m, 2 H), 7.54-7.44 (m, 4 H), 6.59 (t, $J = 5.9$ Гц, 1 H), 6.47-6.38 (m, 2 H), 4.50-4.36 (m, 2 H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Гц, 2 H), 3.67- 3.55 (m, 2 H), 2.60-2.49 (m, 2 H), 1.87-1.72 (m, 2 H), 1.44-1.27 (m, 4 H), 1.26-1.17 (m, 3 H), 0.91-0.81 (m, 3 H). MS(M+1): 519.

Соединение 1-53.

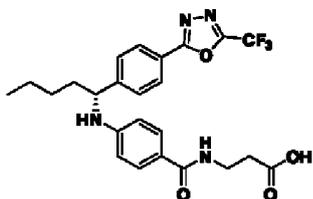
(S)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.08-7.97 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 1.7, 8.6$ Гц, 4H), 6.66 (t, $J = 6.1$ Гц, 1H), 6.47-6.37 (m, 2H), 4.40 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.66-3.50 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 5.9$ Гц, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.46-1.27 (m, 4H), 0.91-0.80 (m, 3H), MS(M+1): 491.

Соединение 1-54.

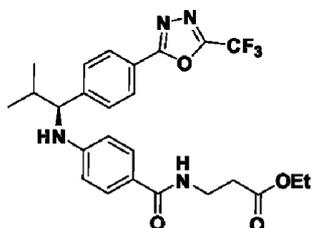
(R)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.08-7.93 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 4H), 6.82-6.64 (m, 1 H), 6.44-6.37 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 2.57 (q, $J = 5.5$ Гц, 2H), 1.92-1.68 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 4H), 0.86 (dt, $J = 1.7, 7.0$ Гц, 3H). MS(M+1): 491.

Соединение 1-55.

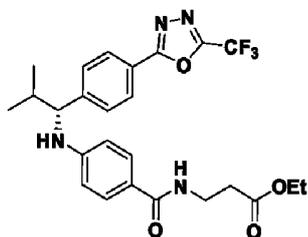
этил (S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8.05-7.99 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 6$ Гц 2H), 7.47 (d, $J = 6$ Гц 2H), 6.69(d, $J = 6$ Гц 1H), 6.56(d, $J = 6$ Гц 2H), 4.30 (t, $J = 6$ Гц 1H), 4.03 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1):505.

Соединение 1-56.

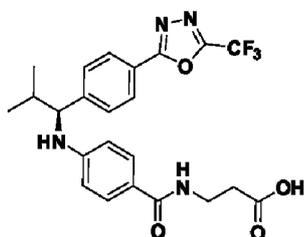
этил (R)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 7.94-8.07 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 6.65-6.73 (m, 1H), 6.52-6.60 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 3H), 1.14 (s, 4H), 1.00-1.06 (m, 3H), 0.77-0.86 (m, 3H). MS(M+1):505.

Соединение 1-57.

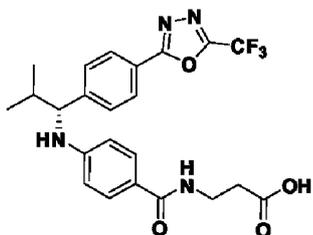
(RS)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.02 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.30 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):477.

Соединение 1-58.

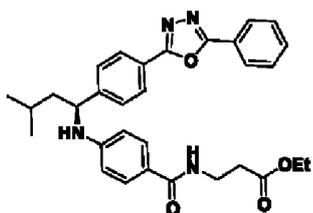
(R)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.00-8.07 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 1H), 6.51-6.58 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 3H), 0.76-0.84 (m, 2H). MS(M+1):477.

Соединение 1-59.

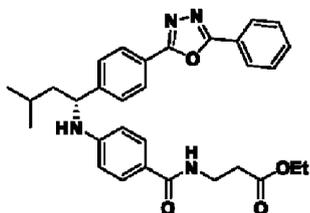
этил (S)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.14-8.03 (m, 4H), 7.56-7.40 (m, 7H), 6.60 (s, 1H), 6.49-6.42 (m, 2 H), 4.46 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.79-1.56 (m, 3H), 1.27-1.16 (m, 3H), 0.97 (dd, $J = 6.1, 18.3$ Гц, 6H). MS(M+1): 527.

Соединение 1-60.

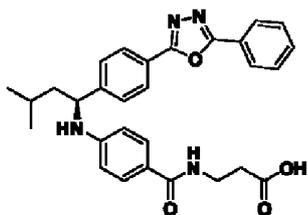
этил (R)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.15-8.00 (m, 4H), 7.55-7.42 (m, 7H), 6.60 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 6.51- 6.42 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.62 (q, $J = 6.2$ Гц, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 3H), 1.25-1.17 (m, 3H), 0.96 (dd, $J = 5.9, 18.1$ Гц, 6H). MS(M+1): 527.

Соединение 1-61.

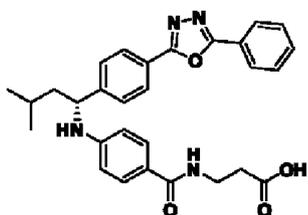
(S)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.13-7.97 (m, 4H), 7.55-7.38 (m, 7H), 6.83 (dd, $J = 5.4, 14.2$ Гц, 1H), 6.43 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.59- 2.54 (m, 2H), 1.76-1.51 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 6H). MS(M+1): 499.

Соединение 1-62.

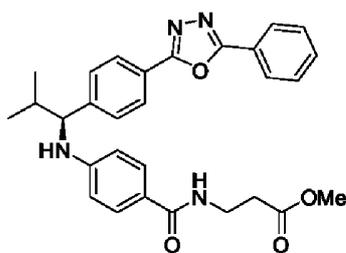
(R)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8.05 (dddd, $J = 1.7, 3.9, 6.0, 19.7$ Гц, 4H), 7.55-7.40 (m, 7H), 6.77 (dt, $J = 5.6, 11.4$ Гц, 1H), 6.50-6.38 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.80-1.53 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 6H). MS(M+1): 499.

Соединение 1-63.

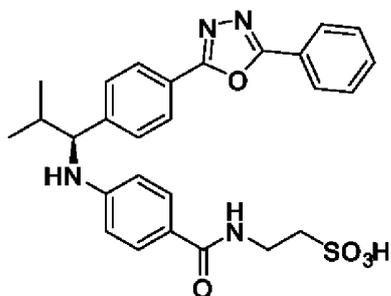
метил (S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8.09 - 8.14 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.00 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.57-7.67 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.69 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29-3.45 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):499.

Соединение 1-64.

(S)-2-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)этан-1-сульфоновая кислота

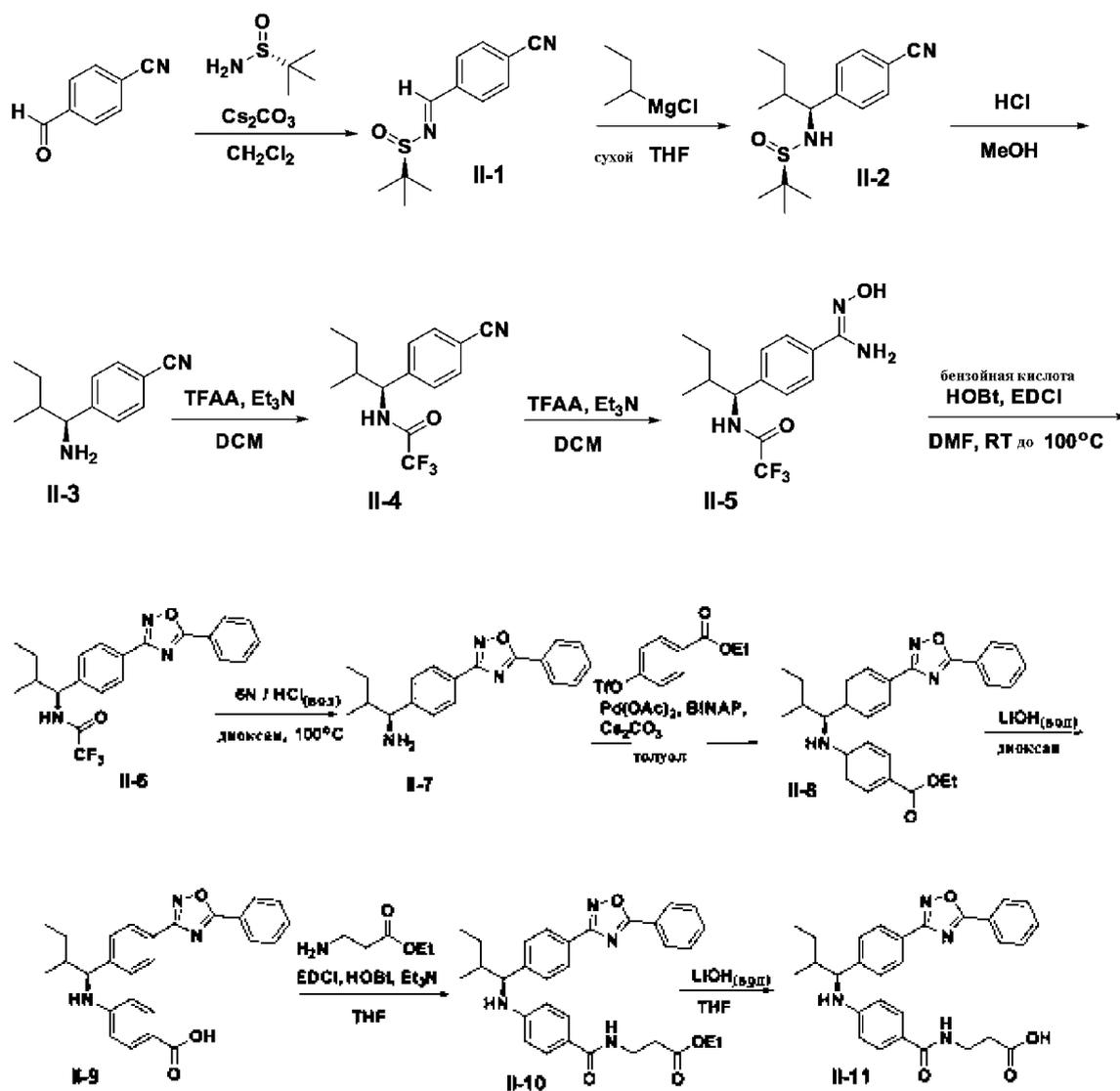


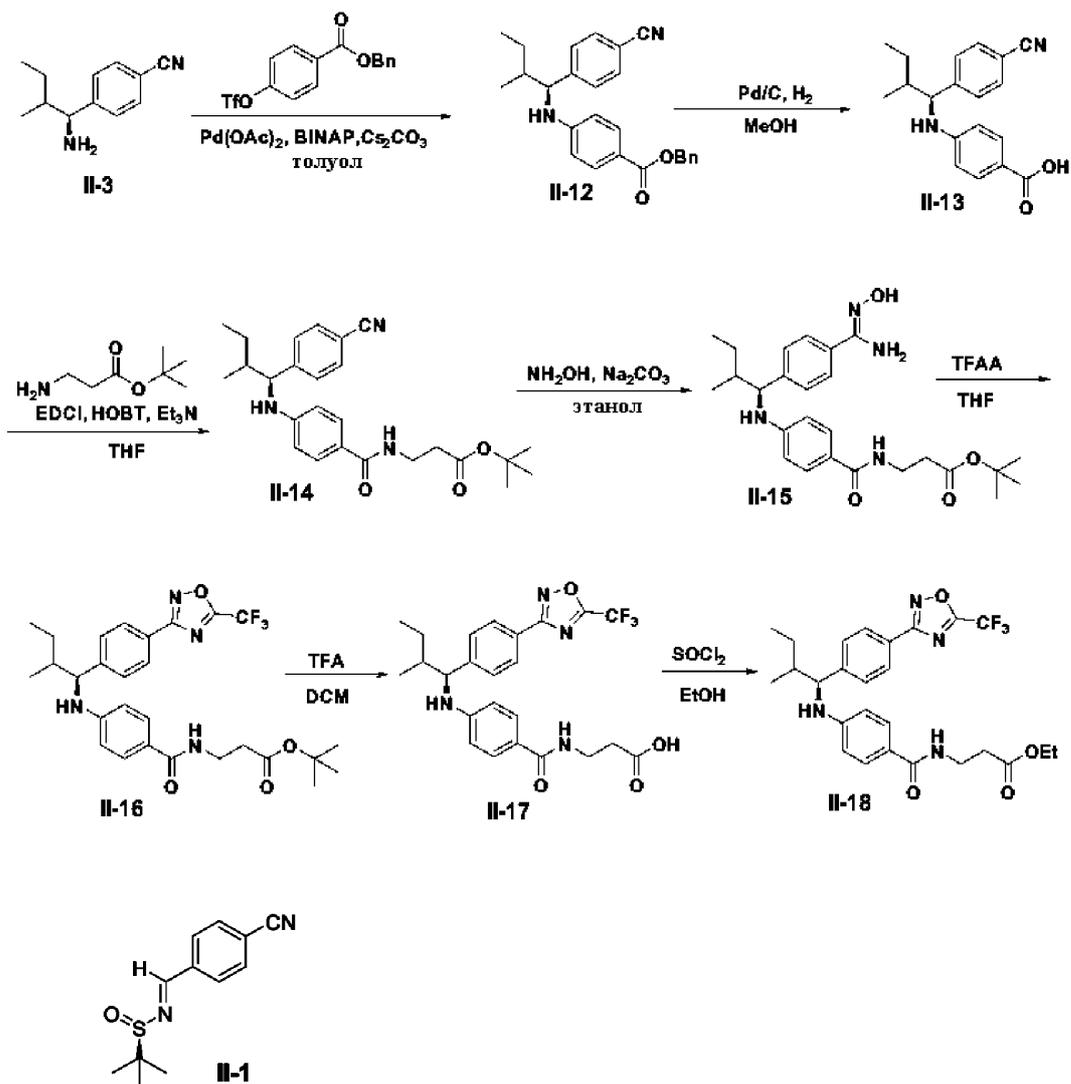
^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.09 - 8.14 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 3H), 7.58-7.66 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.39-3.47 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):521.

Пример 2: Синтез соединений, показанных в следующей Таблице 2

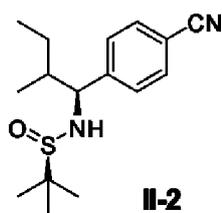
Следующая схема приведена для синтеза соединений 2-1 - 2-48.

Схема II

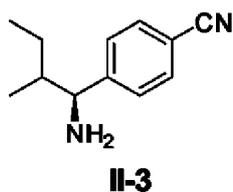




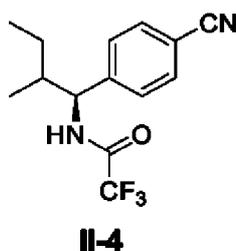
К раствору 4-формилбензонитрила (7.27 г, 55.5 ммоль), (S)-(+)-*трет*-бутансульфинамида (8.06 г, 66.5 ммоль), и Cs₂CO₃ (21.68 г, 66.5 ммоль) смешали в DCM (200 мл) нагревали с возвратом флегмы в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали для удаления метанола и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промыли с помощью воды и высушили над безводным сульфатом магния. Отфильтровали, растворитель выпарили при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета II-1 (13.6 г, 100%).



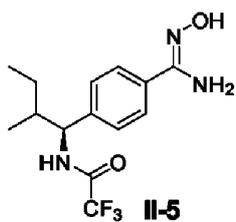
Раствор соединения **II-1** (6.80 г, 29.0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. К этому раствору добавили 1.2М / *втор*-бутилмагния хлорид (25 мл) по каплям в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Реакцию затем погасили посредством добавления насыщенного водного хлорида аммония. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органической слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле дала соединение **II-2**. Бесцветное твердое вещество, выход (7.2 г, 85%).



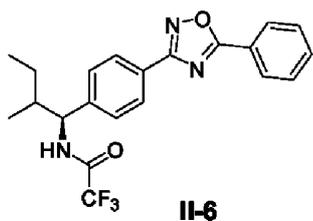
Соединение **II-2** (2.00 г, 6.84 ммоль) суспендировали в 2М / HCl в MeOH (30 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. После выпаривания, избыток HCl нейтрализовали посредством добавления по каплям $\text{NaHCO}_3(\text{вод})$ до pH = 10. Затем экстрагировали с помощью EA и воды. Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO_4 и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле **II-3**.



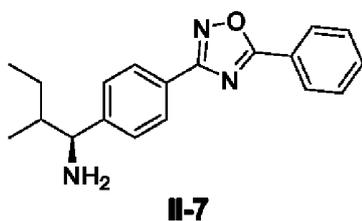
Трифторуксусный ангидрид (1.0 мл, 6.84 ммоль) добавили по каплям к раствору анилина (1.30 г, 6.84 ммоль), триэтиламина (1.0 мл, 6.84 ммоль) в CH_2Cl_2 . Реакции позволили нагреться до комнатной температуры в течение периода времени 30 минут. После выпаривания растворителя при пониженном давлении, полученную смесь промыли с помощью воды и ЕА, органический слой высушили над MgSO_4 . Получили неочищенный продукт **II-4**.



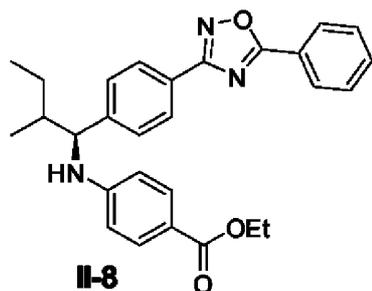
Гидроксиламин гидрохлорид (1.66 г, 23.94 ммоль) и карбонат натрия (1.50 г, 13.68 ммоль) добавили к раствору **II-4** (1.94 г, 6.84 ммоль) в этаноле (20 мл) и нагревали с возвратом флегмы в течение 1 часа. Реакцию охладили до комнатной температуры и охладили в вакууме. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата и воды. Органический слой высушили над сульфатом магния с получением неочищенного продукта **II-5** (бесцветное масло), который применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.



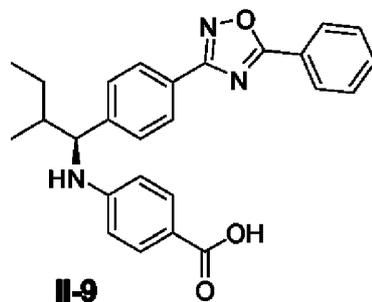
К раствору бензойной кислоты (0.84 г, 6.84 ммоль) добавили HOBt (1.26 г, 8.21 ммоль) и EDCI (1.44 г, 7.53 ммоль) в DMF при комнатной температуре в течение 30 мину. Раствор бензамидина (300 мг, 2.20 ммоль, 1.00 эквив) в DMF (абс, 2 мл) добавили к реакционной смеси в течение 10 мин при комнатной температуре, затем нагревали с возвратом флегмы в течение 3 часов. Когда исходный материал был израсходован, воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме дало остаток. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Hex = 10: 90) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **II-6** (1.8 г, 65%).
Выход = $1.80 / 2.7593 = 65\%$



II-6 (1.80 г, 4.46 ммоль) растворили в диоксане (30 мл) с последующим добавлением 6M HCl(вод) 30 мл. Реакционную смесь перемешивали при 100°C всю ночь. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и воды. Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (желтое масло) **II-7** (1.4 г, 100%).

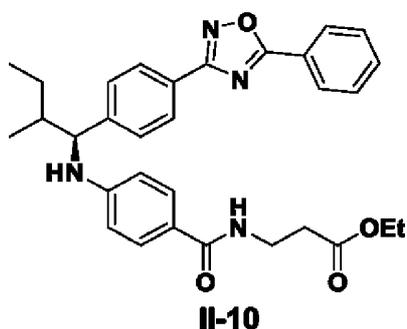


$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11 г, 0.5 ммоль), BINAP (0.62 г, 1 ммоль), карбонат цезия (2.91 г, 8.92 ммоль), этил 4-(трифторметилсульфонил)бензоат (1.60 г, 5.35 ммоль), и R-ANU-NH₂ (1.40 г, 4.46 ммоль) в 30 мл толуола продули азотом в течение 30 мин. Смесь перемешивали на масляной бане при 80 °С всю ночь. Охладили смесь до комнатной температуры, разбавили EtOAc, отфильтровали через целит и промыли с помощью EtOAc. Смесь промыли с помощью воды и солевого раствора, органический слой высушили над MgSO₄, и концентрировали с получением неочищенной смеси. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Hex= 8: 92) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **II-8** (1.1 г, 54 %).

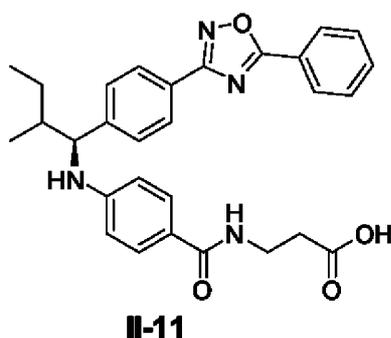


II-8 (0.5 г, 1.09 ммоль) растворили в диоксане (20 мл) с последующим добавлением 2М LiOH(вод) 20 мл. реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе и добавили HCl_(вод) до pH4~5. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушили с

безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта **II-9** (0.43 г, 89%).

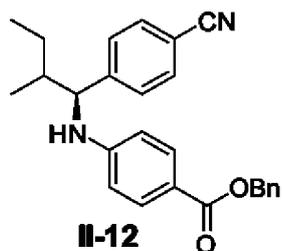


К раствору **II-9** (1.0 г, 2.34 ммоль), добавили *бета*-аланин этиловый сложный эфир · HCl (0.54 г, 3.51 ммоль EDCI (0.67 г, 3.51 ммоль), Et_3N (0.71 г, 7.02 ммоль) и HOBT (0.54 г, 3.51 ммоль) в 30 мл сухого THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме с получением остатка. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Hex = 30: 70) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **II-10** (0.9 г, 73%).

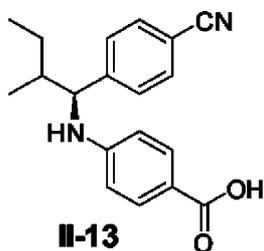


Соединение **II-10** (0.6 г, 1.14 ммоль) растворили в THF (20 мл) с последующим добавлением 2M / LiOH (вод) 20 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали посредством TLC.

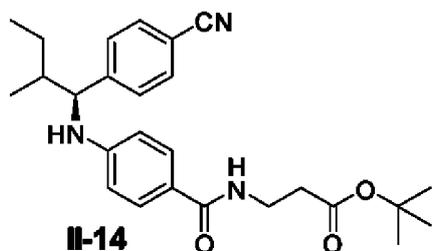
По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе и добавили $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ до $\text{pH} \sim 5$. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии ($\text{EA} : \text{Hex} = 45 : 50$) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **II-11** (0.3 г, 53%).



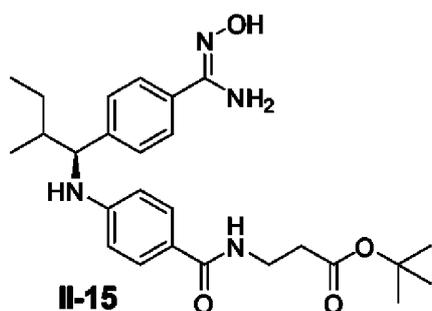
Раствор **II-11** (1.9 г, 10 ммоль), BINAP (3.1 г, 5 ммоль), бензил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоата (4.36 г, 12 ммоль) и Cs_2CO_3 (6.57 г, 20 ммоль) в 70 мл толуола продули азотом в течение 30 мин. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.57 г, 2.5 ммоль) добавили к смеси. Смесь перемешивали на масляной бане при $80\text{ }^\circ\text{C}$ всю ночь. Охладили смесь до комнатной температуры, разбавили с помощью EtOAc , отфильтровали через целит и промыли с помощью EtOAc . Органическую смесь промыли с помощью воды и солевого раствора, органический слой высушили над MgSO_4 , и концентрировали с получением неочищенной смеси. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии 40г с 10% EA в гексане дала **II-12** (2.6 г, 65%).



II-12 (2.6 г, 6.5 ммоль) растворили в 50 мл MeOH, с последующим добавлением Pd/C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию контролировали посредством TLC. Катализатор удалили посредством целлита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта **II-13** (2 г, 99%).

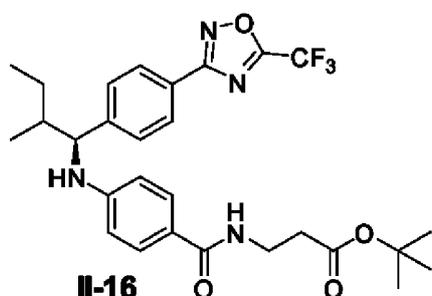


К раствору **II-13** (2.0 г, 6.5 ммоль) добавили *tert*-бутил 3-аминопропаноат гидрохлорид (1.76 г, 10 ммоль), EDCI (2.5 г, 13 ммоль), DIPEA (2.5 г, 13 ммоль) и HOBT (2.0 г, 13 ммоль) в сухом THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме с получением неочищенного продукта **II-14** (1.97 г, 70%).

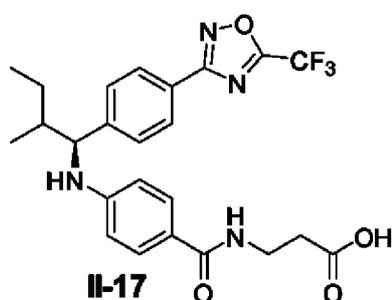


Гидроксиламин гидрохлорид (1.1 г, 15.8 ммоль) и карбонат натрия (0.96 г, 9 ммоль) добавили к раствору **II-14** (1.97 г, 4.5 ммоль) в этаноле (20 мл) и нагревали с возвратом флегмы в течение 1 часа. Реакционную смесь охладили до комнатной

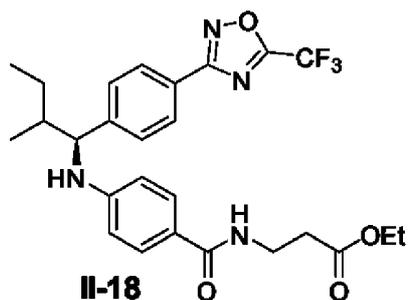
температуры и концентрировали в вакууме. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата и воды. Органический слой высушили над сульфатом магния с получением неочищенного продукта **II-15** (бесцветное масло), которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.



К раствору **II-15** (1.94 г, 4.5 ммоль) в сухом THF 20 мл добавили по каплям TFAA (1.03 г, 4.9 ммоль). Раствор светло-желтого цвета перемешивали при комнатной температуре (RT) в инертной атмосфере в течение 2 часов. Реакционную смесь конденсировали в вакууме. Неочищенный продукт промыли с помощью EtOAc (100 мл) с получением соединения **II-16** (1.68 г, 2 стадия 68%).



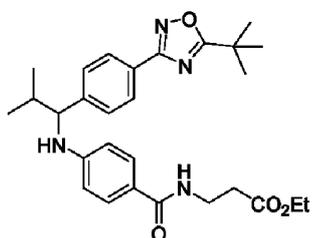
К раствору **II-16** (1.1 г, 2 ммоль) в DCM (10 мл), TFA (1.5 мл) добавили. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь распределили между DCM и H₂O. Сушка (MgSO₄) и концентрация дали продукт **II-17** (0.6 г, 61%).



II-17 (0.5 г, 1 ммоль) растворили в 10 мл EtOH, и SOCl₂ (1 мл) добавили. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь распределили между EA и H₂O. Сушка (MgSO₄) и концентрация дали продукт **II-18** (0.45 г, 87%).

Соединение 2-1

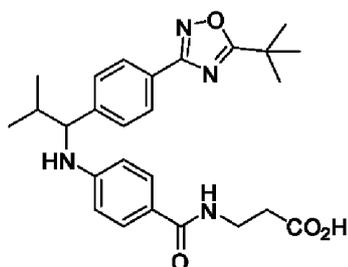
этил 3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.99 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 6.54 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 4.2 (d, *J* = 5.9 Гц, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.61 (q, *J* = 6.3 Гц, 2H), 2.55 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 6.8 Гц, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Гц, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Гц, 3H). MS(M+1): 493.

Соединение 2-2

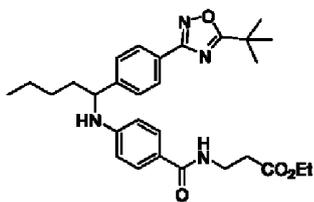
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.97 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.53-7.47 (m, 4H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.23 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.38 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 465.

Соединение 2-3.

этил 3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо) пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.02(d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.58 (t, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.47 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.65 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.58(t, J

= 6.3 Гц, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 507.

Соединение 2-4.

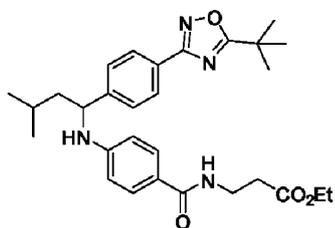
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.98 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.54-7.48 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.35 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.40 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.33-1.28 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 479.

Соединение 2-5.

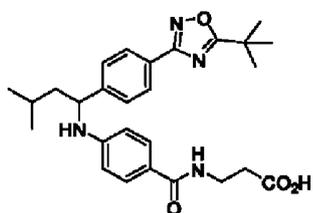
этил 3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) : δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.55 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.46 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.11 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.63 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.56 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.98 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 507.

Соединение 2-6.

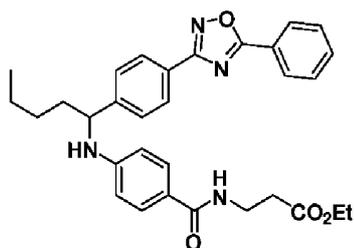
3-(4-((1-(4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 7.98 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.35 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 479.

Соединение 2-7.

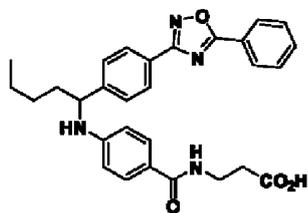
этил 3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.61-7.48 (m, 5H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.59 (t, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.46 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.40 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.63 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.55 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 527

Соединение 2-8.

3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



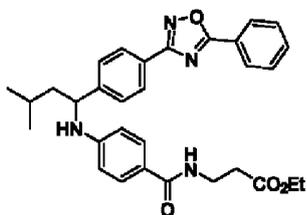
Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8.17 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.48 (q, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.35 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.42-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 499.

Соединение 2-9.

этил

3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-

ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат

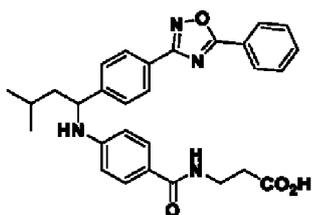


Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.61-7.49 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.56 (t, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.48 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.63 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.55 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.00 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.94 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-10.

3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-

ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота

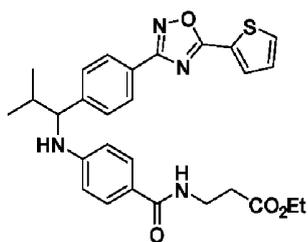


Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.17 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.75-7.58 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.54 (q, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.35 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.39 (t, $J =$

6.8 Гц, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 0.96 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.90 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 499

Соединение 2-11.

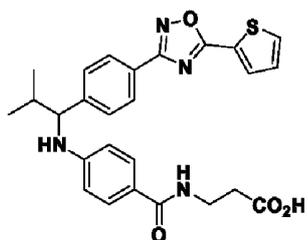
этил 3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.06 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.54 (t, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.46 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.22 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.63 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.55 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 519.

Соединение 2-12.

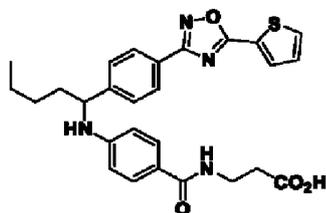
3-(4-((2-метил-1-(4-(5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 491

Соединение 2-13.

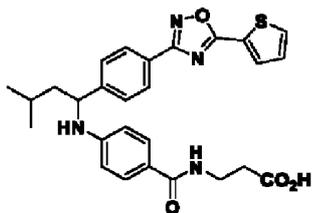
3-(4-((1-(4-(5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.6 (t, $J = 4.4$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.48 (q, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 6.5$ Гц, 3H). MS(M+1): 505.

Соединение 2-14.

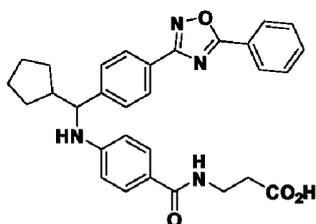
3-(4-((3-метил-1-(4-(5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.10-8.08 (m, 1H), 8.07-7.97 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.35 (dd, $J = 4.9, 3.4$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.54 (q, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 505

Соединение 2-15.

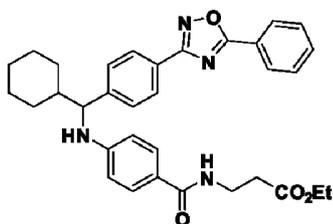
3-(4-((циклопентил(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.01-7.98 (m, 3H), 7.73-7.59 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.26 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.36 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 5H), 1.26-1.21 (m, 2H). MS(M+1): 511.

Соединение 2-16.

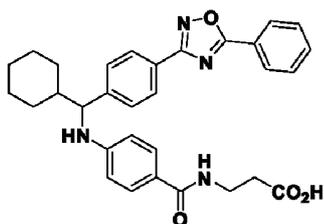
этил 3-(4-((циклогексил(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.21 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.63-7.49 (m, 5H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.56 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.53 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.24 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.13 (q, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.64 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.27-1.06 (m, 8H). MS(M+1): 553

Соединение 2-17.

3-(4-((циклогексил(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метил)амино)бензамидо)пропановая кислота

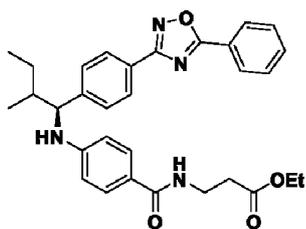


Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.17 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J =$

6.8 Гц, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.01-2.00 (brs, 1H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.37-1.34 (m, 1H), 1.22-0.97 (m, 5H). MS(M+1): 525.

Соединение 2-18.

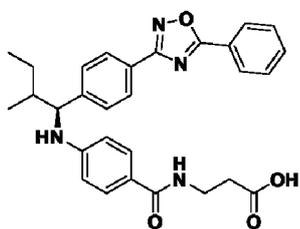
этил 3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 8.13-8.23 (m, 2H), 7.94-8.09 (m, 3H), 7.62-7.79 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Гц, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.58-6.72 (m, 3H), 4.27-4.45 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 1H), 1.04 -1.73 (m, 5H), 0.76-0.97 (m, 6H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-19.

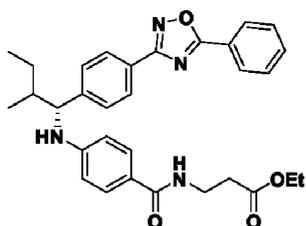
3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 8.18 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.89-8.10 (m, 3H), 7.61- 7.80 (m, 3H), 7.40-7.61 (m, 4H), 6.58-6.68 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.76-1.95 (m, 1H), 1.12-1.66 (m, 2H), 0.75-1.03 (m, 6H). MS(M+1):499.

Соединение 2-20.

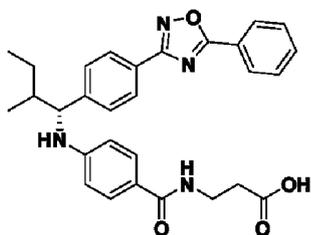
этил3-(4-(((1R)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 8.12-8.22 (m, 2H), 7.92-8.08 (m, 3H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Гц, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.56-6.70 (m, 3H), 4.26-4.49 (m, 1H), 3.94-4.13 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.42-2.53 (m, 2H), 1.57 -1.89 (m, 1H), 1.06-1.49 (m, 2H), 0.75-0.97 (m, 6H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-21.

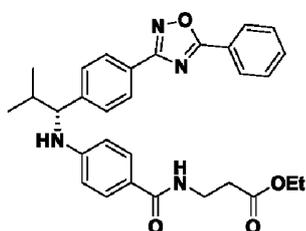
3-(4-(((1R)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 8.09-8.24 (m, 2H), 7.92-8.07 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Гц, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Гц, 2H), 6.51-6.68 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 1.75- 1.92 (m, 1H), 1.05-1.47 (m, 2H), 0.76-1.01 (m, 6H). MS(M+1):499.

Соединение 2-22.

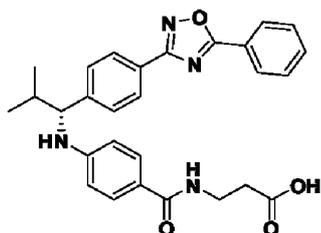
этил (R)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 8.12-8.24 (m, 2H), 7.93-8.07 (m, 3H), 7.60-7.79 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 6.51-6.68 (m, 3H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 2.39-2.55 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1):513.

Соединение 2-23.

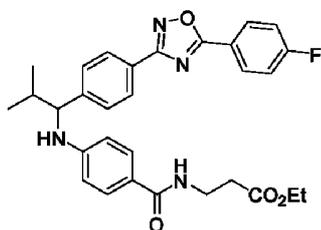
(R)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.11-8.26 (m, 2H), 7.90-8.07 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.45-7.53 (m, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.47-6.67 (m, 3H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.35 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.96-2.12 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):485.

Соединение 2-24.

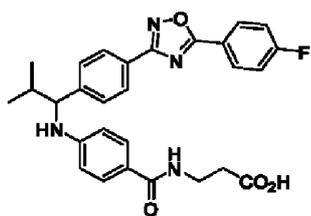
этил 3-(4-((1-(4-(5-(4-фотрфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.22-8.19 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.5 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.55 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.47 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.23 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 531

Соединение 2-25.

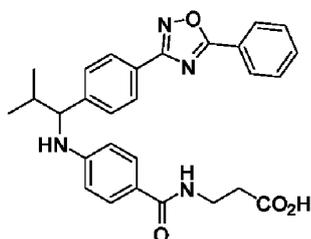
3-(4-((1-(4-(5-(4-фотрфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 7.46-7.43 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Гц, 4H), 6.54 (t, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.77 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.241 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.29 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.10 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 503

Соединение 2-26.

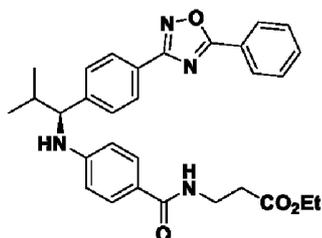
3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 8.17 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.25 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 2-27.

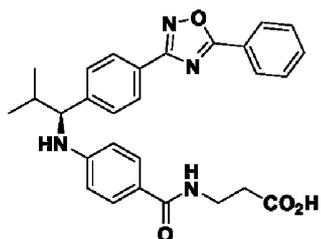
этил (S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 8.13-8.22 (m, 2H), 7.93-8.07 (m, 3H), 7.62-7.78 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.56-6.69 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.38 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.10-1.19 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1): 513.

Соединение 2-28.

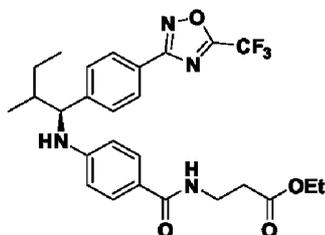
(S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 8.15-8.21 (m, 2H), 7.93-8.05 (m, 3H), 7.61-7.76 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.56-6.68 (m, 3H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.24-3.42 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 2-29.

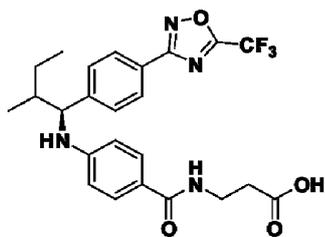
этил 3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.05 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 2H), 7.43-7.60 (m, 4H), 6.49-6.64 (m, 2H), 4.24-4.47 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 3.55 (td, $J = 6.8, 2.0$ Гц, 2H), 2.58 (td, $J = 6.8, 1.6$ Гц, 2H), 1.14-1.99 (m, 6H), 0.75-1.09 (m, 6H). MS(M+1): 519.

Соединение 2-30

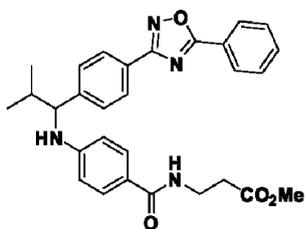
3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ : 7.94-8.11 (m, 2H), 7.36-7.60 (m, 4H), 6.46-6.66 (m, 2H), 4.23-4.49 (m, 1H), 3.54 (td, $J = 6.8, 1.2$ Гц, 2H), 2.57 (td, $J = 6.8, 1.2$ Гц, 2H), 1.10-2.01 (m, 3H), 0.71-1.06 (m, 6H). MS(M+1): 491.

Соединение 2-31

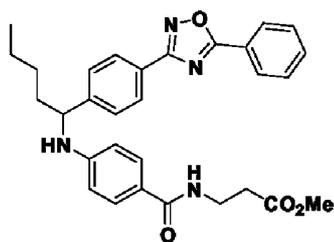
метил 3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.19 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.61-7.48 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.53 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.23 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.94 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 499.

Соединение 2-32

метил 3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.63-7.50 (m, 5H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.55 (t, $J = 8.6$

Гц, 1H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 513.

Соединение 2-33

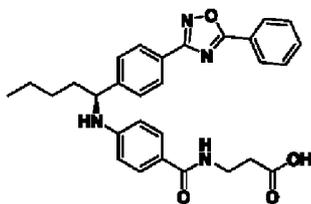
этил (S)-3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.17 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.76- 7.70 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Гц, 2 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 2.49-2.46 (m, 2 H), 1.89-1.78 (m, 1 H), 1.76-1.66 (m, 1 H), 1.49-1.22 (m, 4 H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3 H), 0.86 (t, $J = 6.6$ Гц, 3 H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-34

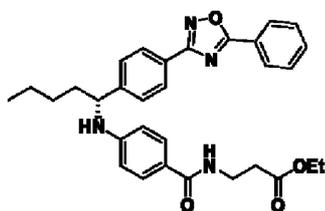
(S)-3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.17 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.49 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 499.

Соединение 2-35

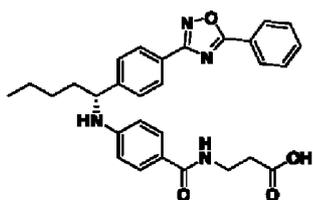
этил (R)-3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.18 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 8.04-7.97 (m, 3H), 7.76- 7.71 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Гц, 2 H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1 H), 1.47-1.23 (m, 4 H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3 H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-36

(R)-3-(4-((1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.17 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.49 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.47-1.26 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 499.

Соединение 2-37.

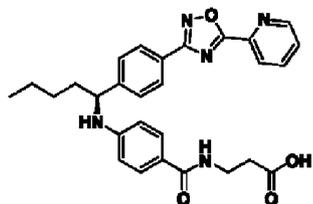
этил (S)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.82 (d, $J = 4.4$ Гц, 1H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.08 (dt, $J = 1.5, 7.8$ Гц, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.69 (ddd, $J = 1.0, 4.9, 7.8$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.48 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.46-1.24 (m, 4H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 528.

Соединение 2-38

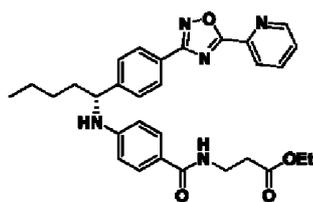
(S)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J = 4.6, 7.6$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.49 (q, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 500.

Соединение 2-39.

этил (R)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат

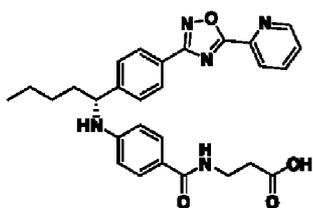


^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.82 (dd, $J = 1.5, 4.4$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.09 (dt, $J = 1.7, 7.7$ Гц, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.70 (ddd, $J = 1.0, 4.9, 7.8$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.48 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H),

1.88-1.78 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 4H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 528.

Соединение 2-40.

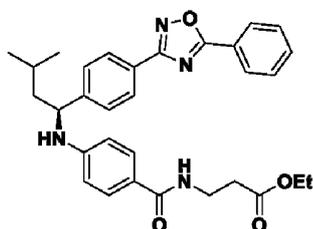
(R)-3-(4-((1-(4-(5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J = 4.6, 7.6$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.49 (q, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.48-1.24 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 500.

Соединение 2-41.

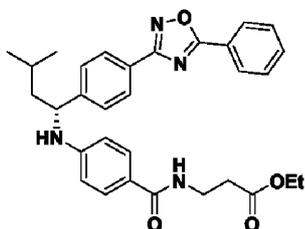
этил (S)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12-8.23 (m, 2H), 7.96-8.07 (m, 3H), 7.72 (d, J = 6.8Гц1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.3Гц 2H), 7.51 (d, J=8.3Гц2H), 6.75 (d, J=7.8Гц1H), 6.56 (d, J=8.3Гц2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.02 (q, J=7.2Гц 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.1Гц 3H), 0.96 (d, J=6.4Гц 3H), 0.90 (d, J=6.4Гц 3H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-42.

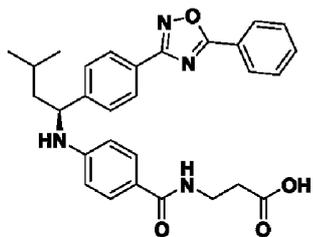
этил (R)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12-8.21 (m, 2H), 7.96-8.07 (m, 3H), 7.72 (d, J=6.8Гц 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.3Гц 2H), 7.50 (d, J=8.3Гц 2H), 6.74 (d, J=7.8Гц1H), 6.56 (d, J=8.3Гц2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.02 (q, J=7.3Гц2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.1Гц 3H), 0.96 (d, J=6.4Гц 3H), 0.91 (d, J=6.4Гц 3H). MS(M+1): 527.

Соединение 2-43.

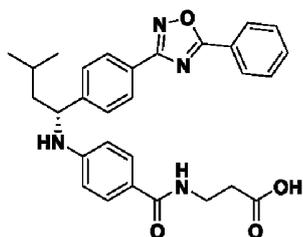
(S)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.11-8.22 (m, 2H), 7.95-8.08 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.3\text{Гц}$ 2H), 7.52 (d, $J=8.8\text{Гц}$ 2H), 6.74 (d, $J=7.8\text{Гц}$ 1H), 6.57(d, $J=8.8\text{Гц}$ 2H), 4.50-4.58 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.43 (t, $J=7.1\text{Гц}$ 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.4\text{Гц}$ 3H), 0.90 (d, $J=6.4\text{Гц}$ 3H). MS(M+1):499.

Соединение 2-44.

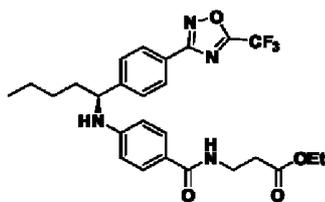
(R)-3-(4-((3-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12-8.21 (m, 2H), 7.94-8.07 (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.60(d, $J=8.3\text{Гц}$ 2H), 7.51(d, $J=8.8\text{Гц}$ 2H), 6.74(d, $J=7.3\text{Гц}$ 1H), 6.56 (d, $J=8.8\text{Гц}$ 2H), 4.51-4.60 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.43 (t, $J=7.1\text{Гц}$ 2H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.45-1.55(m, 1H), 0.94-0.99 (m, 3H), 0.91(d, $J=6.4\text{Гц}$ 3H). MS(M+1):499.

Соединение 2-45.

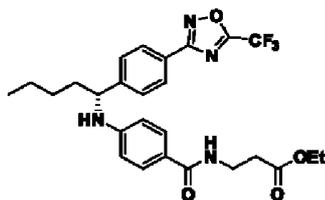
этил (S)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.93-8.05 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.44 - 4.55 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.39 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.22-1.46 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.85 (t, J = 7.1 Гц, 3H). MS(M+1): 519.

Соединение 2-46.

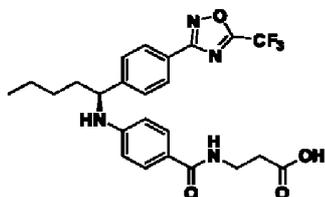
этил (R)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.93-8.05 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.39 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.22-1.45 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.85 (t, J = 7.1 Гц, 3H). MS(M+1): 519.

Соединение 2-47.

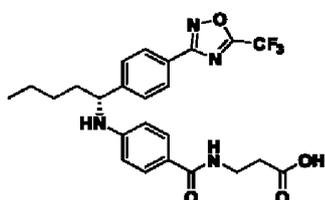
(S)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.99 (d, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.43 - 4.56 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.23-1.46 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 491.

Соединение 2-48.

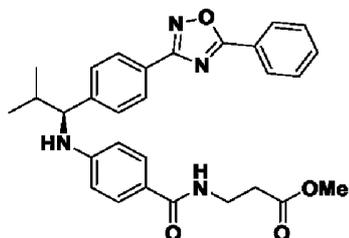
(R)-3-(4-((1-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.99 (d, $J = 8.3$ Гц, 3H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.76 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.43-4.56 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.22-1.45 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 491.

Соединение 2-49

метил (S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат

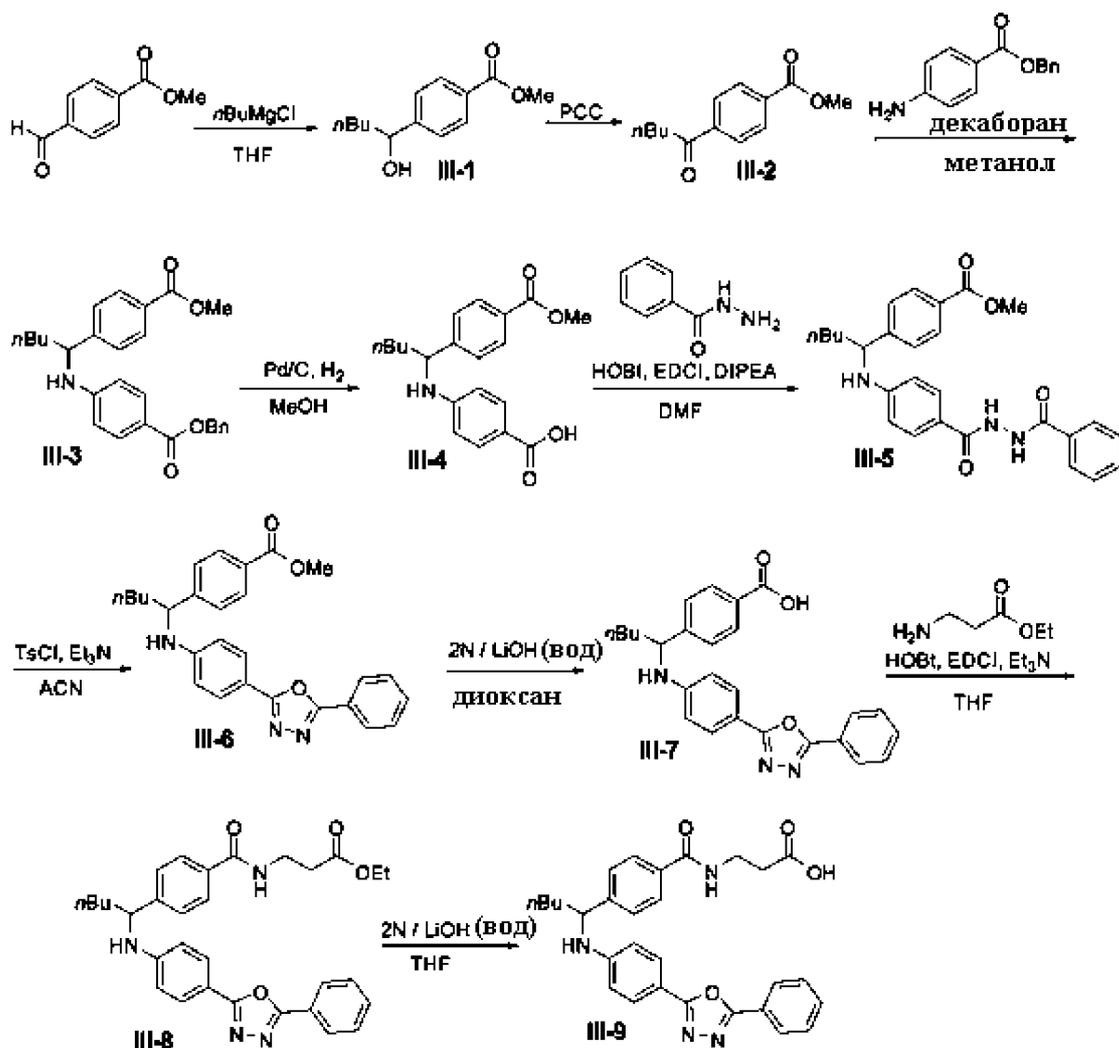


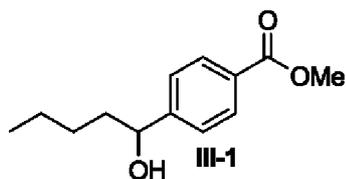
^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) : δ 8.14-8.19 (m, 2H), 7.97- 8.03 (m, 3H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 6.64- 6.68 (m, 1H), 6.54-6.59 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 3.55-3.56 (m, 3H), 2.68 (s, 8H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.01-1.06 (m, 3H), 0.79-0.84 (m, 3H) MS(M+1): 499.

Пример 3: Синтез соединений, показанных в следующей Таблице 3

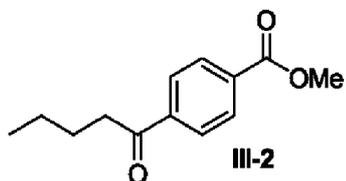
Следующая схема приведена для синтеза соединений 3-1 - 3-15.

Схема III



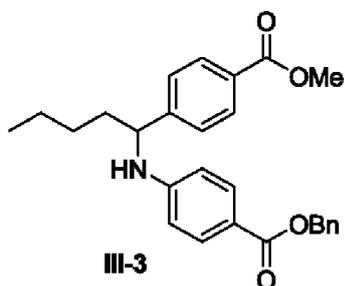
Стадия I: Реакция Гриньяра

Раствор метил 4-формилбензоат (9.84 г, 60.0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. К этому раствору добавили 2М / бутилмагния хлорид (30 мл) по каплям в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Реакцию затем погасили посредством добавления насыщенного водного хлорида аммония. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органической слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле дала метил 4-(1-гидроксипентил)бензоат **III-1**. Бесцветное масло, выход (4.80 г, 36%).

Стадия II: Реакция окисления.

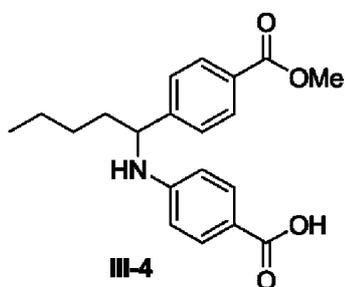
К раствору метил 4-(1-гидроксипентил)бензоат **III-1** (4.45 г, 20.0 ммоль) в абсолютном DCM (100 мл) добавили PCC (6.04 г, 28.0 ммоль) при комнатной температуре всю ночь. Смесь отфильтровали посредством целина для удаления остаточного PCC. Затем экстрагировали этилацетатом. Органической слой высушили над сульфатом магния. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (EA : Hex = 10 : 90) дала соединение **III-2**, Твердое вещество белого цвета, выход (4.10 г, 93 %).

Стадия III: Реакция восстановительного аминирования.



К раствору соединения **III-2** (1.10 г, 5 ммоль) добавили бензил 4-аминобензоата (1.05 г, 4.6 ммоль) и декаборан (0.34 г, 2.75 ммоль) в 20 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Нех= 35 : 65) дала продукт в виде бесцветного масла **III-3** (1.90 г, 88 %).

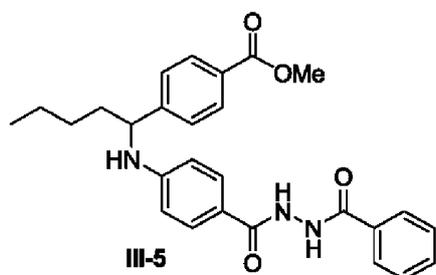
Стадия IV: Реакция депротонирования.



Соединение **III-3** (1.90 г, 4.40 ммоль) растворили в метаноле (100 мл) с последующим добавлением Pd/C и H₂ баллон. Реакционную смесь перемешивали всю ночь. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе. Экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушили с безводным Mg₂SO₄ и

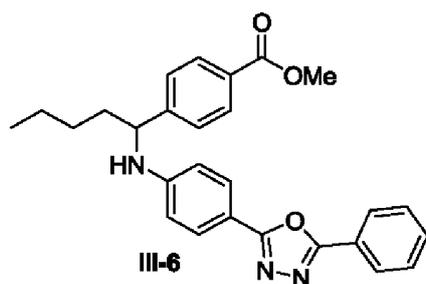
концентрировали в вакууме дало продукт в виде твердого вещества белого цвета **III-4** (0.8 г, 53 %).

Стадия V: Реакция амидирования



Раствор **III-4** (2.34 г, 6.85 ммоль), бензогидразида (7.7 г, 7.53 ммоль), EDCI (2.0 г, 10.28 ммоль) и HOBT (1.58 г, 10.28 ммоль) получили в 30 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме дало продукт в виде твердого вещества белого цвета **III-5** (1.0 г, 93 %).

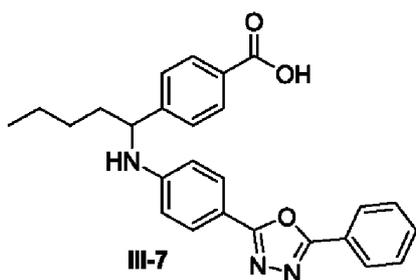
Стадия VI: Реакция аннелирования.



Соединения **III-5** (1.0 г, 2.2 ммоль), TsCl (0.62 г, 3.3 ммоль), и TEA (1.0 мл, 6.51 ммоль) смешали в ACN (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали для удаления метанола и

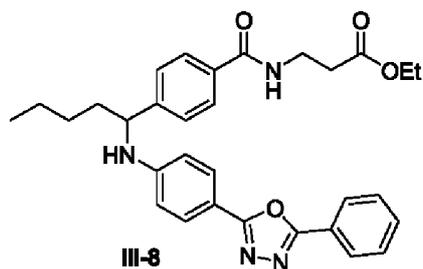
экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промыли с помощью водой и высушили над безводным сульфатом магния. Отфильтровали, растворитель выпарили при пониженном давлении. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Hex= 40: 60) обеспечила продукт в виде бесцветного масла **III-6** (0.70 г, 73%).

Стадия VII: Реакция гидролиза.



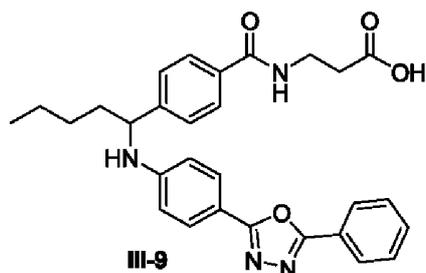
Соединение **III-6** (0.70 г, 1.58 ммоль) растворили в диоксане (20 мл) с последующим добавлением 2М LiOH(вод) 20 мл. Реакционную смесь нагревали до 60°C всю ночь. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе и добавили HCl_(вод) до pH4~5. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением (Твердое вещество белого цвета) неочищенного **III-7** (0.74 г, 108%).

Стадия VIII: Реакция амидирования.



К раствору соединения **III-7** (0.36 г, 0.84 ммоль) добавили *β*-аланин этиловый сложный эфир гидрохлорид (0.19 г, 1.27 ммоль), EDCI (0.24 г, 1.27 ммоль), Et₃N (0.26 г, 2.54 ммоль) и HOBT (0.19 г, 1.27 ммоль) в сухом THF 30 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Воду добавили к остатку, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Дальнейшее концентрирование в вакууме с получением остатка. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Hex= 60: 40) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **III-8** (0.30 г, 68 %).

Стадия IX: реакция гидролиза.

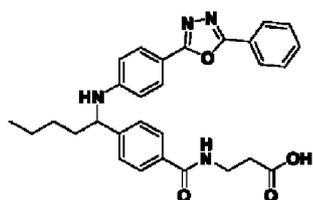


Соединение **III-8** (0.20 г, 0.38 ммоль) растворили в THF (20 мл) с последующим добавлением 2M LiOH(вод) 20 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе и добавили

НCl_(вод) до pH4~5. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка неочищенного масляного остатка посредством колоночной хроматографии (EA: Нех= 90: 10) обеспечила продукт в виде твердого вещества белого цвета **III-9** (0.17 г, 89%).

Соединение 3-1.

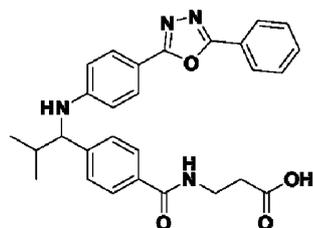
3-(4-(1-((4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)пентил)бензамидо)пропановая кислота



¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) : δ 8.42 (t, *J* = 5.2 Гц, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.65-1.91 (m, 2H), 1.20-1.48 (m, 4H), 0.82-0.90 (m, 3H). MS(M+1): 499.

Соединение 3-2.

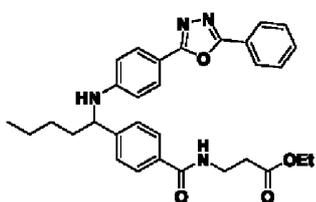
3-(4-(2-метил-1-((4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)пропил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.43 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 15.4, 8.6$ Гц, 4H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.27 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 1.99 -2.10 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 3-3.

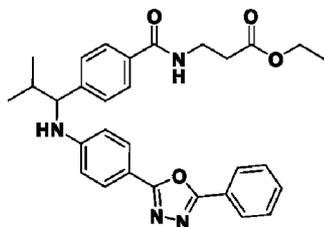
этил 3-(4-(1-((4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)пентил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР(400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.37-8.51 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 4H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.98-7.12 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.41-4.59 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.76-1.93 (m, 1H), 1.59-1.76 (m, 1H), 1.20-1.47 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 527.

Соединение 3-4.

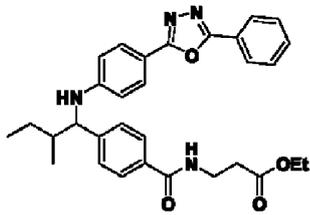
этил 3-(4-(2-метил-1-((4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)пропил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.36-8.52 (m, 1H), 7.99-8.11 (m, 2H), 7.67-7.83 (m, 4H), 7.53-7.64 (m, 3H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.89-7.02 (m, 1H), 6.64-6.80 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 3H), 2.51-2.56 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.01-1.06 (m, 3H), 0.78-0.82 (m, 3H). MS(M+1):513.

Соединение 3-5.

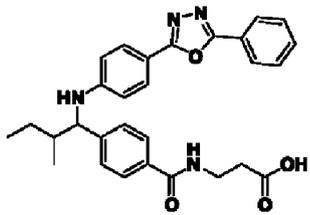
этил 3-(4-(2-метил-1-((4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)бутил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8.45 (s, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Гц, 2H), 6.83-7.04 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Гц, 2H), 4.26-4.52 (m, 1H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.73-1.92 (m, 1H), 1.03-1.46 (m, 5H), 0.65-0.99 (m, 6H). MS(M+1):527.

Соединение 3-6.

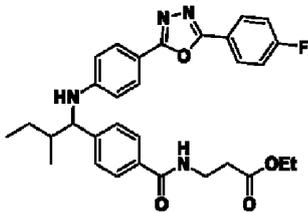
3-(4-(2-метил-1-((4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)бутил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.19 (br. s., 1H), 8.43 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.02- 8.07 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Гц, 2H), 6.84-7.02 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Гц, 2H), 4.28-4.47 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 2.46-2.52 (m, 2H), 1.02-1.93 (m, 3H), 0.66-1.00 (m, 6H). MS(M+1):499.

Соединение 3-7.

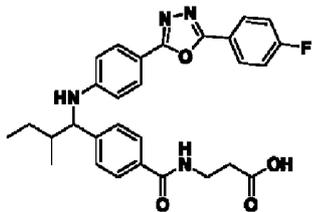
этил 3-(4-(1-((4-(5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-2-метилбутил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.45 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.07- 8.13 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 4H), 6.82-7.04 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Гц, 2H), 4.26-4.48 (m, 1H), 4.04 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.02-1.45 (m, 5H), 0.66-1.00 (m, 6H). MS(M+1):545.

Соединение 3-8.

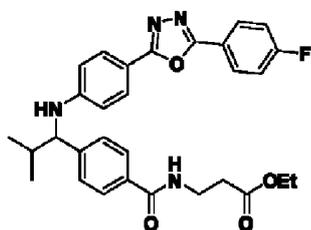
3-(4-(1-((4-(5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-2-метилбутил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.19 (br. s., 1H), 8.43 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Гц, 2H), 7.67-7.81 (m, 4H), 7.37-7.50 (m, 4H), 6.84-7.02 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Гц, 2H), 4.29-4.44 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 1H), 1.03-1.21 (m, 1H), 0.64-1.00 (m, 6H). MS(M+1): 517.

Соединение 3-9.

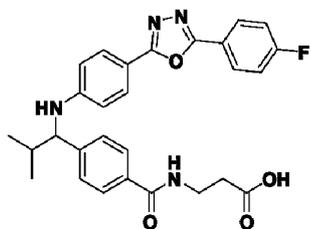
этил 3-(4-(1-((4-(5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропил) бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.38-8.50 (m, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Гц, 2H), 7.73 (dd, $J = 12.0, 8.6$ Гц, 4H), 7.38-7.50 (m, 4H), 6.90-7.03 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.46 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.54 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.95-2.12 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 531.

Соединение 3-10.

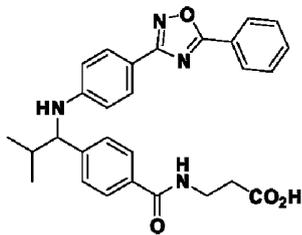
3-(4-(1-((4-(5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 11.78-12.54 (m, 1H), 8.42 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 8.05 -8.16 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 15.9, 8.6$ Гц, 4H), 7.39-7.50 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.27 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.39-3.47 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):503.

Соединение 3-11.

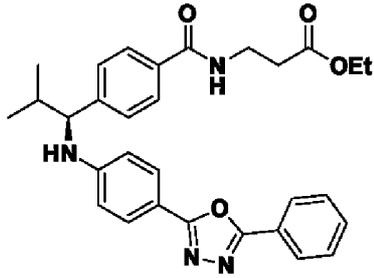
3-(4-(2-метил-1-((4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)пропил)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.43 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.76-7.61 (m, 7H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.45-3.43(q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.47 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 3-12.

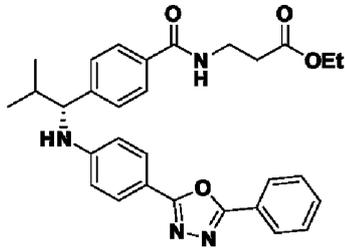
(S)-этил 3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фениламино)пропил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.40-8.50 (m, 1H), 7.97-8.12 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 12.0$, 8.8 Гц, 4H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.71-6.98 (m, 3H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.46 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 513.

Соединение 3-13.

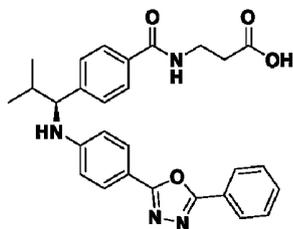
(R)-этил 3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фениламино)пропил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.45 (s, 1H), 7.99-8.10 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 12.0$, 8.8 Гц, 4H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.65-7.03 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.46 (d, $J = 5.6$ Гц, 2H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.99- 2.12 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1):513.

Соединение 3-14.

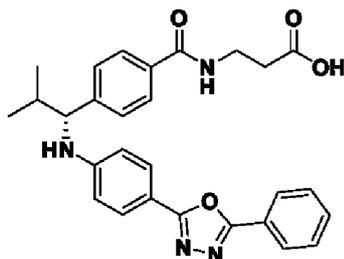
(S)-3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фениламино)пропил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.43 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 14.8, 8.8 Гц, 4H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.65-7.04 (m, 3H), 4.27 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 3.38-3.51 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 485.

Соединение 3-15.

(R)-3-(4-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фениламино)пропил)бензамидо)пропановая кислота



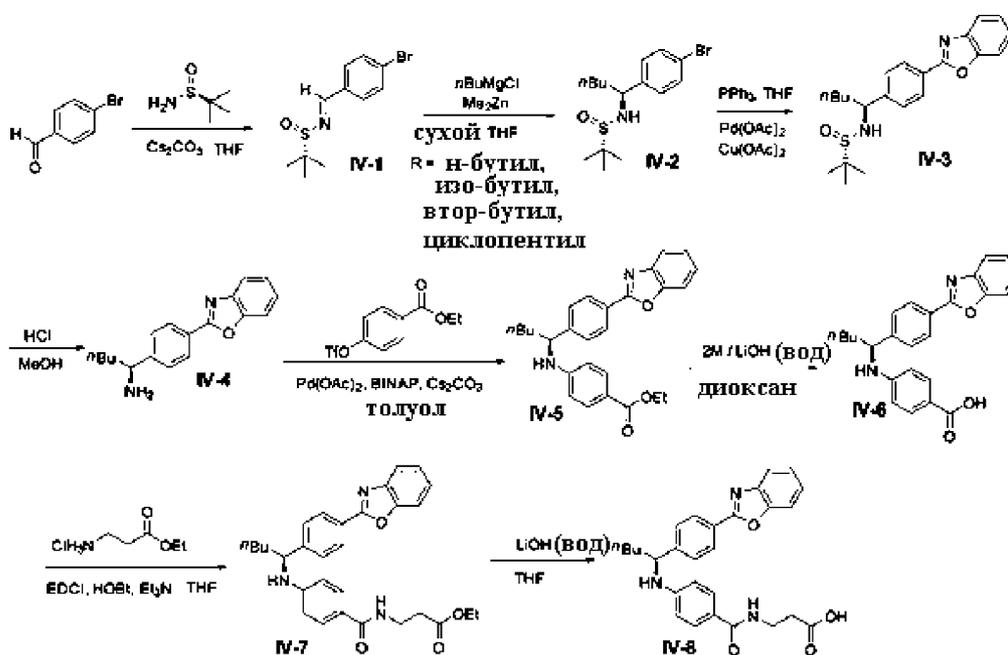
^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.43 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 15.6, 8.8 Гц, 4H), 7.53-7.66 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.65-7.02 (m, 3H), 4.27 (t, J

= 7.6 Гц, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.80 (d, J = 6.4 Гц, 3H). MS(M+1): 485.

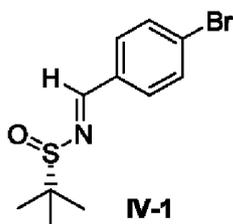
Пример 4: Синтез соединений, показанных в следующих Таблицах 4 и 5

Следующая схема приведена для синтеза соединений 4-1 - 4-30 и 5-1 - 5-8.

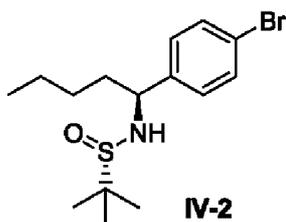
Схема IV



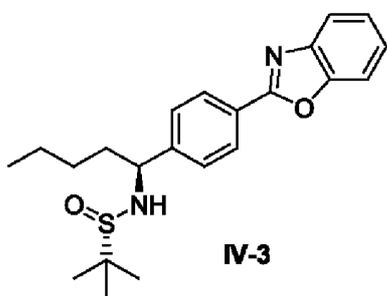
Типичная методика синтеза аминоксидного соединения



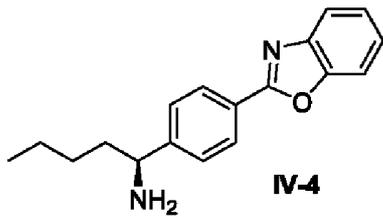
К раствору 4-бромбензальдегида (37.0 г, 200.0 ммоль), (S)-(+)-*трет*-бутансульфинамида (29.0 г, 240.0 ммоль), и Cs_2CO_3 (78.1 г, 240 ммоль) в 370 мл THF при комнатной температуре всю ночь. Реакционный раствор концентрировали для удаления метанола и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промыли с помощью воды и высушили над безводным сульфатом магния. Отфильтровали, растворитель выпарили при пониженном давлении с получением (S,E)-N-(4-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в качестве твердого вещества белого цвета. (54.72 г, 95%)



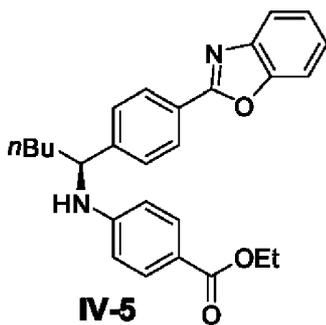
Раствор (S,E)-N-(4-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (28.8 г, 100 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) охладили до $-78\text{ }^\circ\text{C}$. К этому раствору добавили *n*-бутилмагния хлорид (65 мл, 2М в THF) и диметилцинк (12.5 мл, 1.2М в толуоле) по каплям в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Реакцию затем погасили посредством добавления насыщенного водного хлорида аммония. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушили над сульфатом магния, подвергли отсасыванию и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с 20% EA в гексане дала (S)-N-((S)-1-(4-бромфенил)пентил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (23.8 г, 69 %).



Реакционную смесь бензо[d]оксазола (2.0 г, 16.5 ммоль), (S)-N-((S)-1-(4-бромфенил)пентил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4.77g, 13.7 ммоль), Pd(OAc)₂ (0.31 г, 1.37 ммоль), Cu(OAc)₂ (0.51 г, 2.75 ммоль), и K₂CO₃ (27.5 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали с возвратом флегмы всю ночь. Затем смесь отфильтровали, и фильтрат выпарили при пониженном давлении. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии с 15% ЕА в гексане с получением (S)-N-((S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3.84 г, 72%).



(S)-N-((S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3.84 г, 10 ммоль) суспендировали в 2М / HCl в MeOH (30 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. После выпаривания, избыток HCl нейтрализовали посредством добавления по каплям NaHCO_{3(вод)} до pH = 10. Затем экстрагировали с помощью ЕА и воды. Объединенные органические слои высушили с безводным MgSO₄ и концентрировали с получением (S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентан-1-амиана (2.74 г, 98%)



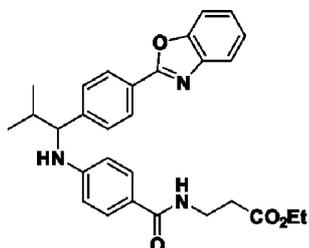
Раствор (S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентан-1-амина (2.74 г, 9.8 ммоль), этил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоата (3.5 г, 11.7 ммоль), BINAP (3 г, 4.9

ммоль) и Cs_2CO_3 (6.37 г, 19.5 ммоль) в 100 мл толуола продули азотом в течение 30 мин. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.55 г, 2.4 ммоль) добавили к смеси. Смесь нагревали при 90 °С всю ночь. Экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу промыли с помощью воды, высушили и выпарили в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле с 15% ЕА в гексанах с получением этил (S)-4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино) бензоата (3 г, 72%).

После общей процедуры реакции гидролиза с получением кислотных соединений затем провели амидирование этиловым сложным эфиром бета-аланина с получением этиловых сложноэфирных соединений и последующий гидролиз до кислоты в качестве аналогичных соединений SAR.

Соединение 4-1.

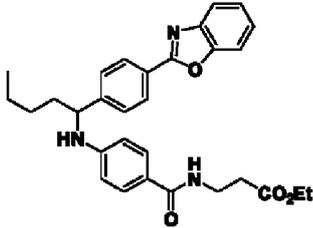
этил 3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.20 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.53 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.24 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.64 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.57 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.03 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.97 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 486.

Соединение 4-2.

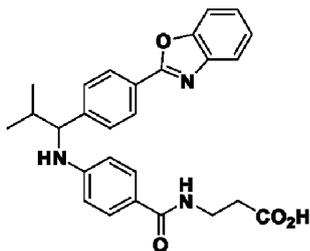
этил 3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.64 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.57 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.9 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 500.

Соединение 4-3.

3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота

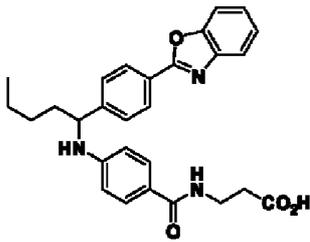


Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 12 (brs, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H),

4.28 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.04 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 458.

Соединение 4-4.

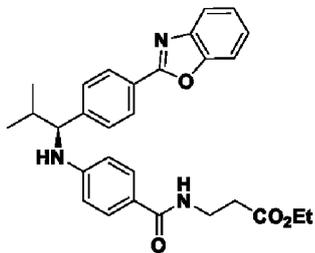
3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



Твердое вещество белого цвета. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.37 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 4H), 6.62-6.56 (m, 2H), 5.77 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.76 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.12 -0.99 (m, 2H), 0.71-0.54 (m, 4H), 0.12 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 503.

Соединение 4-5.

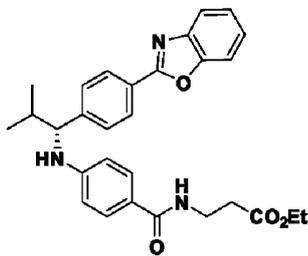
этил (S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.95-8.04 (m, 1H), 7.72- 7.83 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 6.52-6.73 (m, 3H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.38 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 1.98-2.12 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 486.

Соединение 4-6.

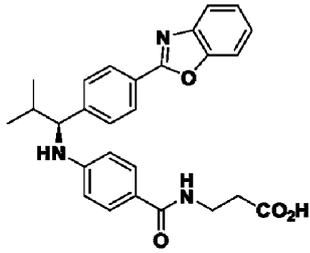
этил (R)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.53-6.73 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.38 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.44-2.49 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Гц, 3H). MS(M+1): 486.

Соединение 4-7.

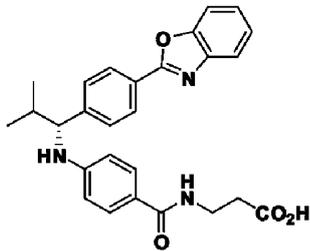
(S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.97 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.53-6.73 (m, 3H), 4.28 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 458.

Соединение 4-8.

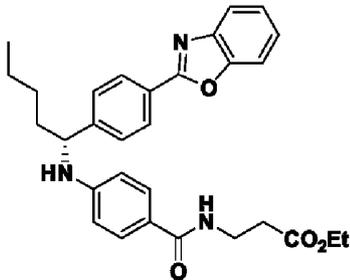
(R)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.97 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.52-6.73 (m, 3H), 4.28 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.32-3.44 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 458.

Соединение 4-9.

этил (R)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат

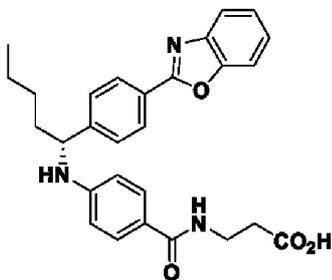


^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.14 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 9.2$ Гц, 3H), 4.41-4.57 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.39 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.43-2.56 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.78 - 0.93 (m, 3H).

MS(M+1): 500.

Соединение 4-10.

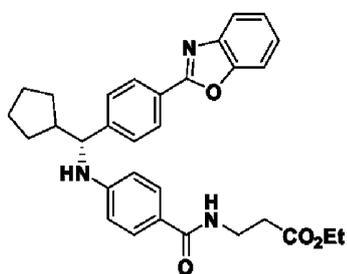
(R)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.14 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.97 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 7.34-7.45 (m, 2H), 6.50-6.80 (m, 3H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.20-1.93 (m, 6H), 0.81-0.91 (m, 3H). MS(M+1): 472.

Соединение 4-11.

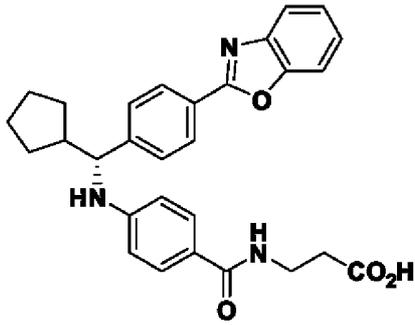
этил (R)-3-(4-(((4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)(циклопентил)метил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.93-8.02 (m, 1H), 7.71- 7.83 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.8 Гц, 3H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 1H), 1.35-1.72 (m, 5H), 1.18-1.33 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 3H). MS(M+1): 512.

Соединение 4-12.

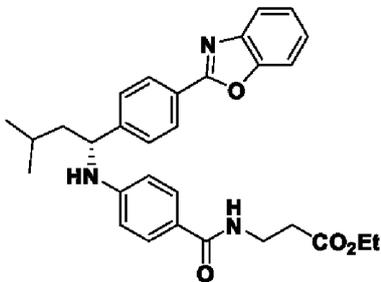
(R)-3-(4-(((4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)(циклопентил)метил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.95 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 6.50-6.83 (m, 3H), 4.29 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.33-3.45 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 1H), 1.36-1.73 (m, 5H), 1.16-1.35 (m, 2H). MS(M+1): 484.

Соединение 4-13.

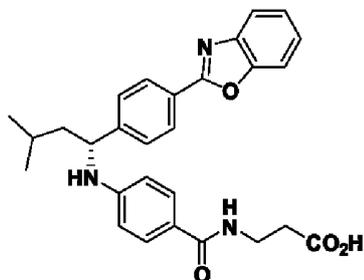
этил (R)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 3H), 4.49-4.64 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.39 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.39-1.84 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1): 500.

Соединение 4-14.

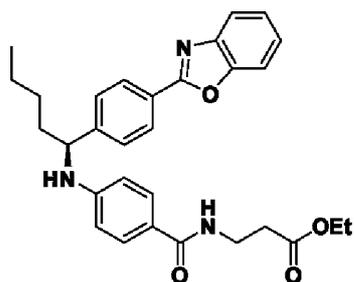
(R)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.14 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.97 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.34-7.45 (m, 2H), 6.51-6.80 (m, 3H), 4.48-4.65 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.43-1.86 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Гц, 3H). MS(M+1): 472.

Соединение 4-15.

этил (S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат

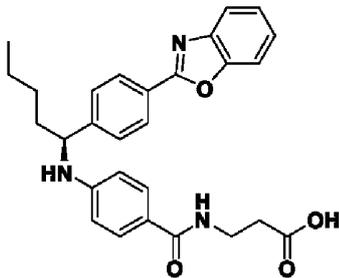


^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.14 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 8.01 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.77 (d,

$J = 7.8$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Гц, 4H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). MS(M+1): 500. ВЭЖХ 95%.

Соединение 4-16.

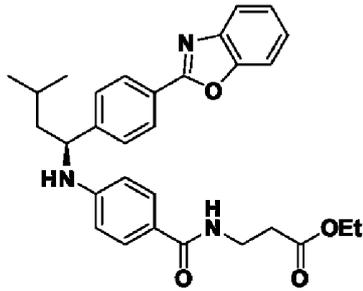
(S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.97-8.04 (m, 1H), 7.68- 7.83 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.34-7.45 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.44-4.54 (m, 1H), 3.38 (q, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.44 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.22-1.46 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 472. ВЭЖХ 96%.

Соединение 4-17.

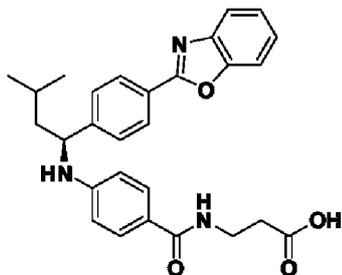
этил (S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.99 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.77 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 4.02 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.39 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Гц, 3H). MS(M+1): 500. ВЭЖХ 95%.

Соединение 4-18.

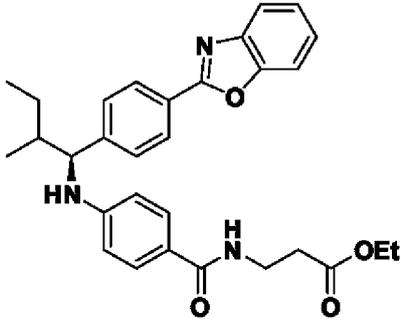
(S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-3-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота.



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.14 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.98 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.71-7.82 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 1.65-1.83 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 1H), 0.96 (d, J = 5.9 Гц, 3H), 0.91 (d, J = 5.9 Гц, 3H). MS(M+1): 472. ВЭЖХ 96%.

Соединение 4-19.

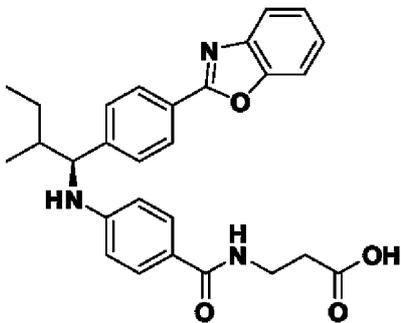
Этил 3-(4-(((1S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Гц, 2H), 7.97-8.05 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Гц, 2H), 7.50 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Гц, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.49-6.73 (m, 3H), 4.26-4.50 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.39 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.77-1.91 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.22-1.44 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.70-0.99 (m, 6H). MS(M+1): 500. ВЭЖХ 94%.

Соединение 4-20.

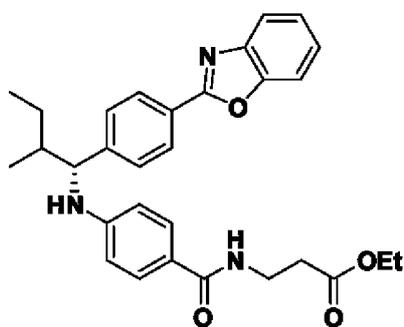
3-(4-(((1S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 8.13 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 2H), 7.93-8.01 (m, 1H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Гц, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 2H), 6.53- 6.70 (m, 3H), 4.30-4.47 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.24-1.45 (m, 1H), 0.71-0.99 (m, 6H). MS(M+1): 472. ВЭЖХ 94%

Соединение 4-21.

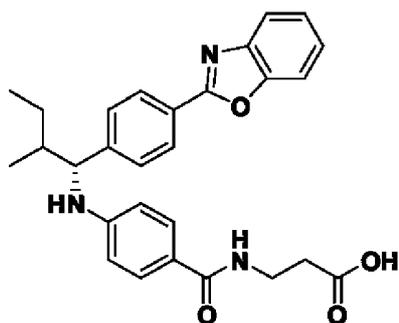
этил3-(4-(((1R)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 2H), 7.97-8.03 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Гц, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Гц, 2H), 7.35- 7.44 (m, 2H), 6.54-6.73 (m, 3H), 4.30-4.46 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.39 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.24-1.45 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.73-0.98 (m, 6H). MS(M+1): 500. ВЭЖХ 95%.

Соединение 4-22.

3-(4-(((1R)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилбутил)амино)бензамидо)пропановая кислота

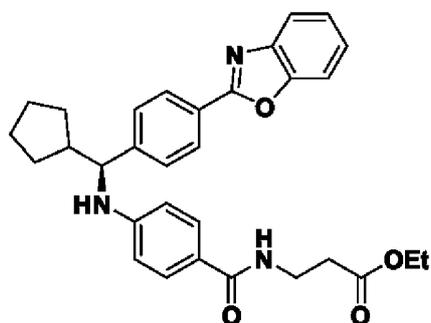


^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.13 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 2H), 7.93-8.01 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Гц, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 2H), 6.50-6.72 (m, 3H), 4.28-4.47 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.22-1.46 (m, 1H), 0.71-0.99 (m, 6H). MS(M+1): 472. ВЭЖХ 99%.

Соединение 4-23.

этил

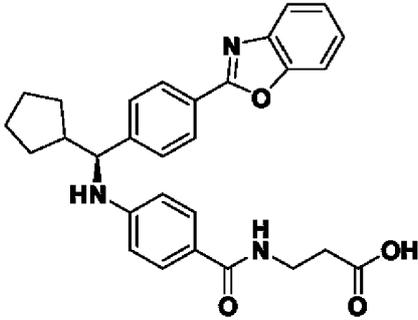
(S)-3-(4-(((4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)(циклопентил)метил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.98 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.36-7.43 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.37-1.68 (m, 5H), 1.19-1.32 (m, 2H), 1.11-1.16 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H). MS(M+1): 512. ВЭЖХ 96%.

Соединение 4-24.

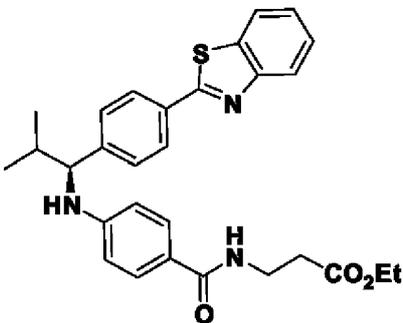
(S)-3-(4-(((4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)(циклопентил)метил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.97 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.33-3.40 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.36-1.68 (m, 5H), 1.16-1.33 (m, 2H). MS(M+1): 484. ВЭЖХ 99%.

Соединение 4-25.

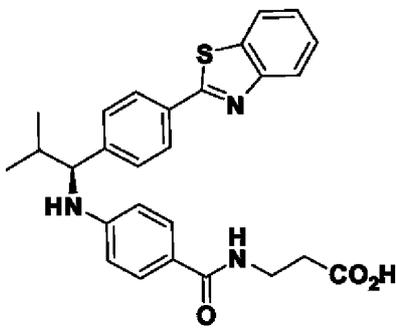
этил (S)-3-(4-(((1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.95-8.06 (m, 4H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.25 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 4.02 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 502. ВЭЖХ 98%.

Соединение 4-26.

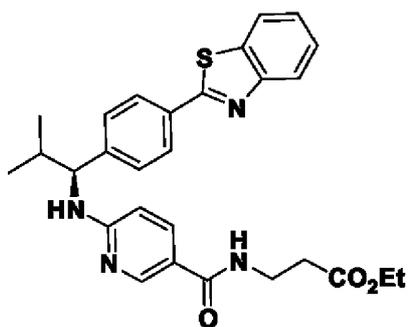
(S)-3-(4-((1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.1 (br. s., 1H), 8.12 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.93-8.07 (m, 4H), 7.39-7.60 (m, 6H), 6.67 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 4.26 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 3.28-3.37 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.83 (d, J = 6.4 Гц, 3H). MS(M+1): 474. ВЭЖХ 99%.

Соединение 4-27.

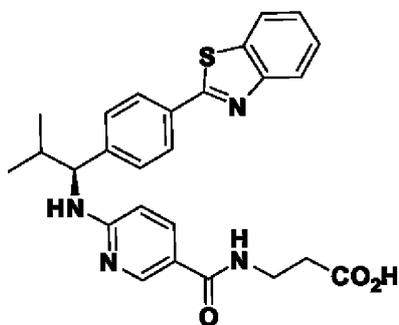
этил (S)-3-(6-((1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)никотинамидо) пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.39 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.08-8.18 (m, 2H), 7.99-8.06 (m, 3H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.79-4.90 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.10 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 1.12-1.16 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 503. ВЭЖХ 98%.

Соединение 4-28.

(S)-3-(6-((1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропил)амино)никотинамидо)пропановая кислота



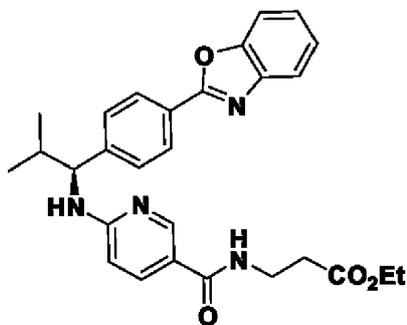
^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.09 (br. s., 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 7.98-8.07 (m, 3H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 475. ВЭЖХ 99%.

Соединение 4-29.

этил

(S)-3-(6-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-

метилпропил)амино)никотинамидо) пропаноат

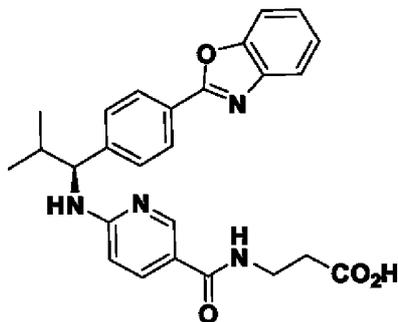


^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.39 (s, 1H), 8.07-8.20 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Гц, 3H), 7.33-7.45 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.41 (q, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS(M+1): 487. ВЭЖХ 98%.

Соединение 4-30.

(S)-3-(6-((1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-

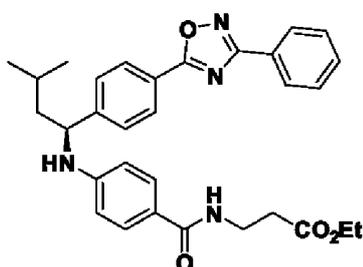
метилпропил)амино)никотинамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.39 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Гц, 3H), 7.69-7.83 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.37 (q, J = 6.4 Гц, 2H), 2.43 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 459. ВЭЖХ 97%.

Соединение 5-1.

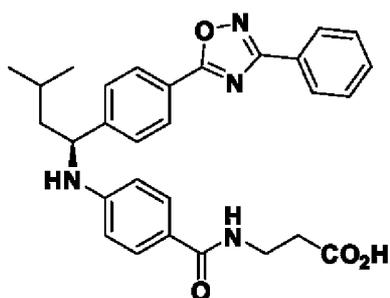
этил (S)-3-(4-((3-метил-1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.04 - 8.16 (m, 4H), 8.00 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.02 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.91 (d, J = 5.9 Гц, 3H). MS(M+1): 527. ВЭЖХ 98%.

Соединение 5-2.

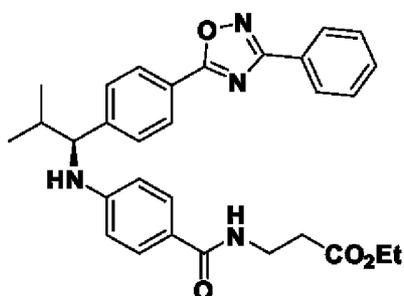
(S)-3-(4-((3-метил-1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 8.08 (dd, J = 7.6, 2.2 Гц, 2H), 7.98 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.76 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.55-4.63 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 1.65-1.83 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Гц, 3H). MS(M+1): 499. ВЭЖХ95%.

Соединение 5-3.

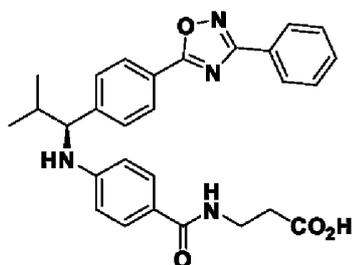
этил (S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.12 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 5H), 7.50 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.71 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.39 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.05 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 513. ВЭЖХ 99%.

Соединение 5-4.

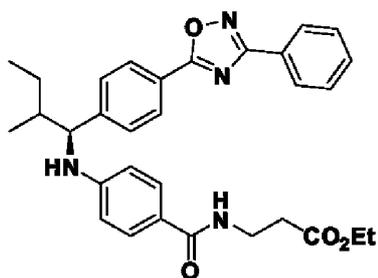
(S)-3-(4-((2-метил-1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) : δ 8.13 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.06- 8.10 (m, 2H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.57-7.66 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.31 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 485. ВЭЖХ 99%.

Соединение 5-5.

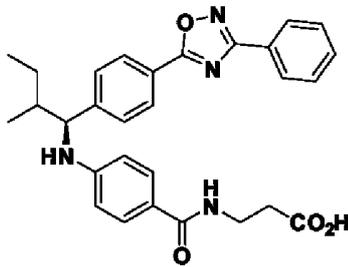
этил 3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.96-8.15 (m, 5H), 7.46-7.68 (m, 7H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.54-6.76 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 2.41 -2.50 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 1H), 1.22-1.48 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 3H), 0.70 -0.98 (m, 6H). MS(M+1): 527. ВЭЖХ95%.

Соединение 5-6.

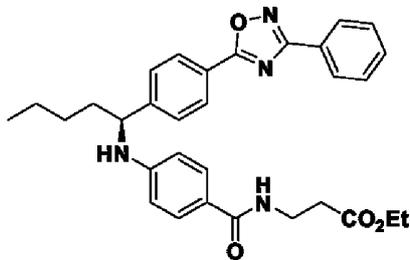
3-(4-(((1S)-2-метил-1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)бутил)амино)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.96-8.17 (m, 5H), 7.41-7.68 (m, 7H), 6.49-6.74 (m, 3H), 4.29-4.50 (m, 1H), 3.33 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.27-2.35 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 1H), 1.06- 1.44 (m, 2H), 0.72-0.98 (m, 6H). MS(M+1): 499. ВЭЖХ 97%.

Соединение 5-7.

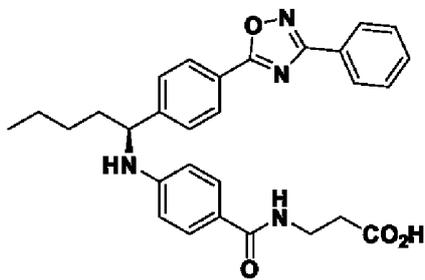
этил (S)-3-(4-((1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.97-8.18 (m, 5H), 7.45-7.69 (m, 7H), 6.79 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 4.52 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.02 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.38-3.43 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.65-1.90 (m, 2H), 1.23-1.47 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.85 (t, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 527. ВЭЖХ96%.

Соединение 5-8.

(S)-3-(4-((1-(4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)пентил)амино)бензамидо)пропановая кислота

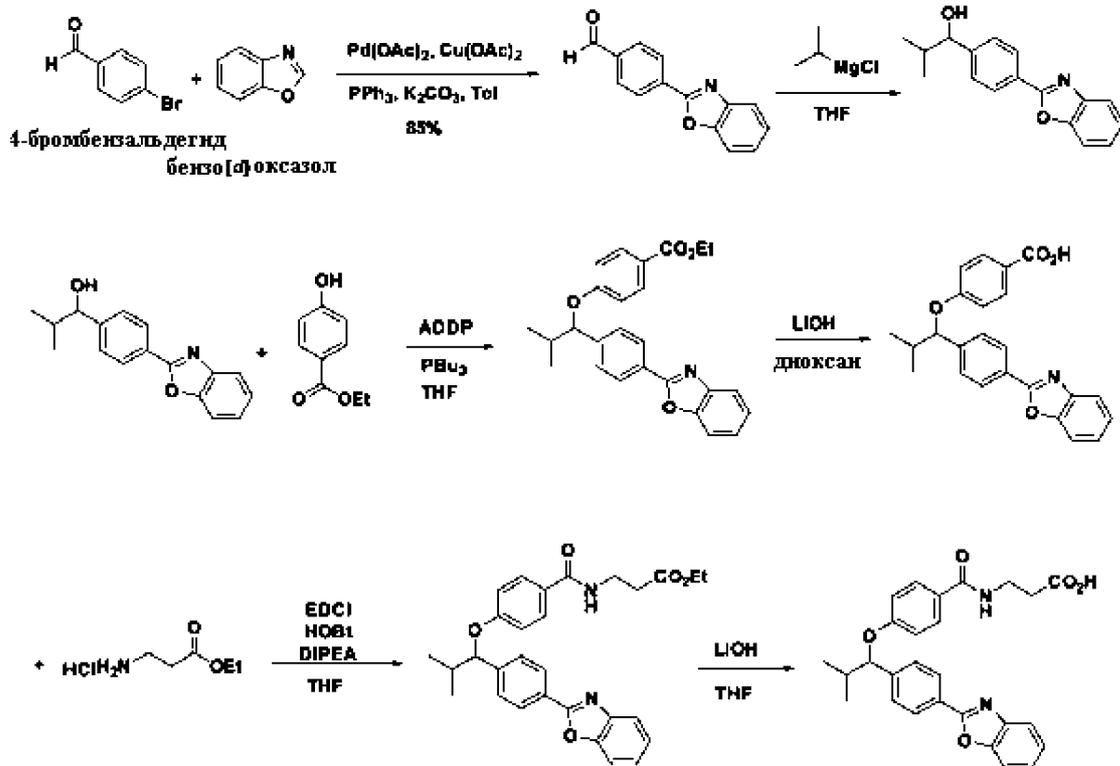


^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 7.94-8.18 (m, 5H), 7.43-7.69 (m, 7H), 6.77 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.45-6.59 (m, 2H), 4.53 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.29-3.39 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 1.63-1.90 (m, 2H), 1.20-1.48 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.1 Гц, 3H). MS(M+1): 499. ВЭЖХ 97%.

Пример 5: Синтез соединений, показанных в следующих Таблицах 6 и 7

Следующая схема приведена для синтеза соединений 6-1, 6-2, и 7-1 - 7-4.

Схема V



Реакционную смесь бензоазолов (16.5 ммоль), 4-бромбензальдегида (13.7 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.37 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.75 ммоль), и K_2CO_3 (27.5 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали с возвратом флегмы всю ночь. Затем смесь отфильтровали, и фильтрат выпарили при пониженном давлении. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии с получением 4-(бензо[d]оксазол-2-ил)бензальдегида (2.50 г, 85%).

Раствор 4-(бензо[d]оксазол-2-ил)бензальдегида (2.50 г, 14 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) охладили до $-78\text{ }^\circ\text{C}$. К этому раствору добавили изопропилмагния хлорид (2М в THF, 10 мл) и диметилцинк (4.2 ммоль) по каплям в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Реакцию затем погасили посредством добавления насыщенного водного хлорида аммония. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органической слой высушили над

сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле дала 1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (2.58 г, 69 %).

В круглодонную колбу добавили этил 4-гидроксibenзоат (1.66 г, 10ммоль), 1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (2.40 г, 9 ммоль), тринбутилфосфин (2.02 г, 10 ммоль) и THF (10 мл). ADDP(2.52, 10ммоль) добавили по каплям в реакционную смесь в течение 3 мин при комнатной температуре. В общем, реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь высушили в вакууме, затем очистили с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 15% EtOAc в гексанах) с получением этил 4-(1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензоата (2.24 г, 60%).

К раствору этил 4-(1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензоат (2.10 г, 5 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили 2.5 М вод. LiOH (10 мл). Смесь нагревали до 80 °С, перемешивали в течение 5 часов и охладили до комнатной температуры. После добавления 1 М вод. HCl, смесь экстрагировали этилацетатом дважды. Объединенный органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали, и концентрировали, с получением кислоты в виде белых кристаллов (1.78 г, 92%).

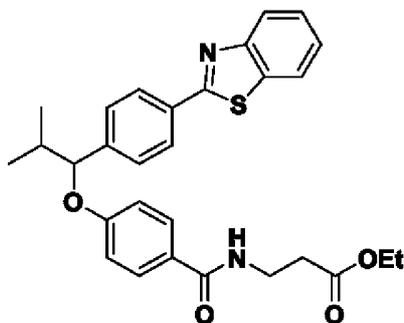
4-(1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензойную кислоту (1.78 г, 4.6 ммоль) растворили в THF (50 мл), и HOBT (1.40 г, 9.2 ммоль), EDCI (1.76 г, 9.2 ммоль), этил 3-аминопропаноат гидрохлорид (1.41 г, 9.2 ммоль) и DIPEA (1.92 г, 9.2 ммоль) добавили. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Экстрагировали этилацетатом, соляным раствора и высушили, отфильтровали, и выпарили в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле с 15% EtOAc в гексанах с получением этил 3-(4-(1-(4-(бензо [d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензамидо)пропаноата (1.43 г, 64%)

Этил 3-(4-(1-(4-(бензо [d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензамидо)пропаноат (1.43 г, 2.94ммоль) растворили в THF (20 мл) с последующим

добавлением LiOH 0.24 г в 10 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе. После добавления 2 М вод. HCl, смесь экстрагировали этилацетатом дважды. Объединенный органический слой высушили, отфильтровали, и выпарили в вакууме с получением 3-(4-(1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензамидо)пропановой кислоты (1.21 г, 90%).

Соединение 6-1.

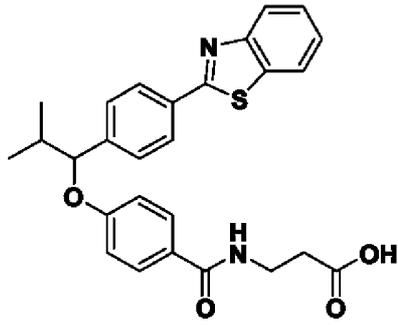
Этил 3-(4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензамидо)пропаноат



¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) : δ 8.29 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 8.02-8.09 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.42 -7.48 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 5.26 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 2.16 (dq, J = 13.4, 6.6 Гц, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 503. ВЭЖХ 98%.

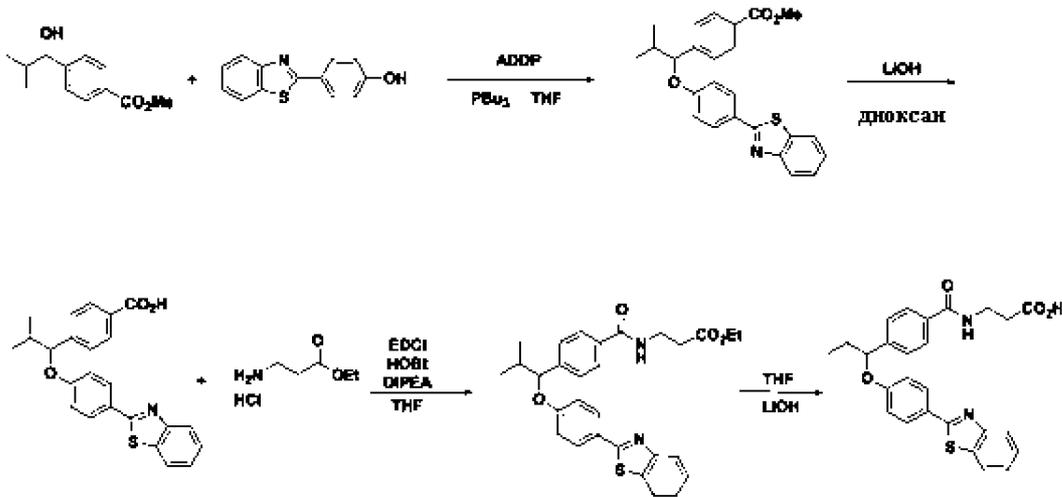
Соединение 6-2.

3-(4-(1-(4-(Бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-2-метилпропокси)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.27 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.01-8.08 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 5.26 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 3.39 - 3.43 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 475. ВЭЖХ 98%.

Схема VI



В колбу добавили 4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенол (2.27 г, 10 ммоль), метил 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензоат (2.08 г, 10 ммоль), три-*n*-бутилфосфин (2.02 г, 10 ммоль) и THF (10 мл). ADDP(2.52, 10ммоль) добавили по каплям в реакционную смесь в течение 3 мин при комнатной температуре. В общем реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь высушили в вакууме, затем

очистили посредством флеш-хроматографии с 15% EtOAc в гексанах с получением метил 4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензоата (2.34 г, 56%).

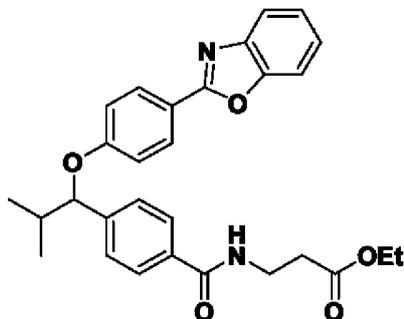
К раствору метил 4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензоата (2.34 г, 5.6 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили 2.5 М вод. LiOH (10 мл). Смесь нагрели до 80 °С, перемешивали в течение 5 часов и охладили до комнатной температуры. После добавления 1 М вод. HCl, смесь экстрагировали этилацетатом дважды. Объединенный органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали, и затем концентрировали с получением кислоты в виде кристаллов белого цвета (2.03 г, 90%).

4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензойную кислоту (2.03 г, 5.04 ммоль) растворили в THF (50 мл), и HOBT (1.40 г, 9.2 ммоль), EDCI (1.76 г, 9.2 ммоль), этил 3-аминопропаноат гидрохлорид (1.41 г, 9.2 ммоль) и DIPEA (1.92 г, 9.2 ммоль) добавили. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Экстрагировали этилацетатом, соляным раствором и высушили, отфильтровали, и выпарили в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силитагеле с 15% EtOAc в гексанах с получением этил 3-(4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензамидо)пропаноата (1.72 г, 68%).

Этиловый сложный эфир (1.72 г, 3.42 ммоль) растворили в THF (20 мл) с последующим добавлением LiOH 0.24 г в 10 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию контролировали посредством TLC. По завершении реакции, растворитель удалили на роторном испарителе. После добавления 2 М вод. HCl, смесь экстрагировали этилацетатом дважды. Объединенный органический слой высушили, отфильтровали, и выпарили в вакууме с получением 3-(4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензамидо)пропановой кислоты (1.40 г, 87%).

Соединение 7-1.

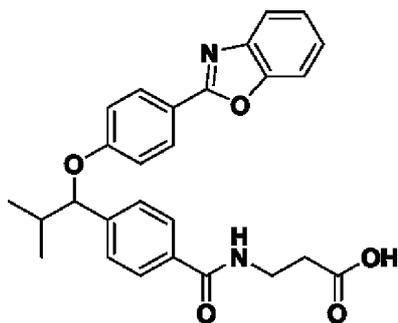
Этил 3-(4-(1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.49 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 5.27 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.46 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.54 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.10- 2.20 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H). MS(M+1): 487. ВЭЖХ 96%.

Соединение 7-2.

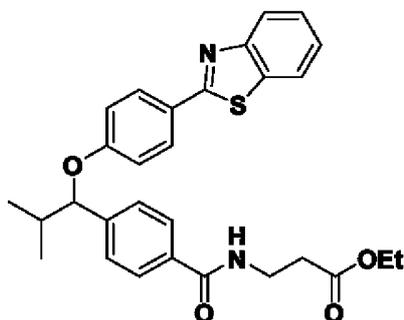
3-(4-(1-(4-(бензо[d]оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.48 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.98-8.08 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.04-7.13 (m, 2H), 5.27 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 459. ВЭЖХ 94%.

Соединение 7-3.

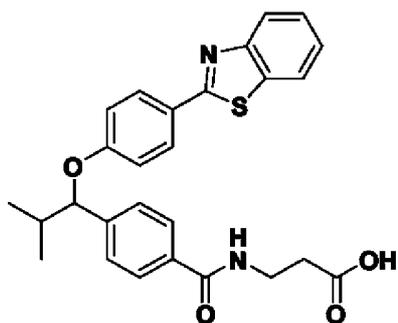
Этил 3-(4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензамидо)пропаноат



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 8.49 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.24 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 4.04 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.14 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Гц, 3H). MS(M+1): 503. ВЭЖХ 99%.

Соединение 7-4.

3-(4-(1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропил)бензамидо)пропановая кислота



^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) : δ 12.19 (br. s., 1H), 8.49 (t, $J = 5.4$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 5.23 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.84-0.89 (m, 3H). MS(M+1): 475. ВЭЖХ 97%.

В Примерах 1-5, методики синтеза некоторых соединений повторно не описываются снова, если их методики синтеза аналогичны методикам для вышеперечисленных соединений.

Пример 6: Оценка соединений формулы (I) в анализах *in vitro*

Соединения, полученные в примерах 1-5, тестировали в двух анализах *in vitro*, описанных ниже. Результаты показаны в таблицах 1-7, показанных ниже.

Анализ глюкагонового ингибирования цАМФ

Вторичный мессенджер цАМФ ниже по ходу потока, индуцированный глюкагоном, был обнаружен с помощью набора Cisbio cAMP Dynamic 2. Каждое тестируемое соединение готовили в виде раствора в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации 10 мМ. Чтобы оценить эффективность соединений в ингибировании продукции цАМФ, глюкагоновый рецептор (GCGR) сверхэкспрессирующие CHO-K1 клетки или человеческие первичные гепатоциты были обработаны соединениями с

серийным разбавлением. Клетки ресуспендировали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS), содержащем 0.1 % (масс./об.) бычьего сывороточного альбумина и 800 нМ 3-изобутил-1-метилксантин (IBMX) и выселили в малообъемный 384-луночный белый планшет. Разбавленные соединения затем добавляли в планшет для 30 минут предварительной инкубации, где конечная концентрация ДМСО составляла 1%. Клетки стимулировали глюкагоном в концентрации, равной EC50 (показатель концентрации лекарственного средства, дающей полумаксимальный ответ) в течение 30 минут при комнатной температуре. После инкубации в каждую лунку добавляли лизирующий буфер с антителом цАМФ и акцептор флуоресценции для дополнительных 60 минут инкубации. Результаты были записаны Molecular Devices SpectraMax Paradigm с картриджами обнаружения HTRF, и значение IC50 каждого соединения для ингибирования продукции цАМФ было рассчитано с помощью нелинейной регрессии на основе количества продукции цАМФ.

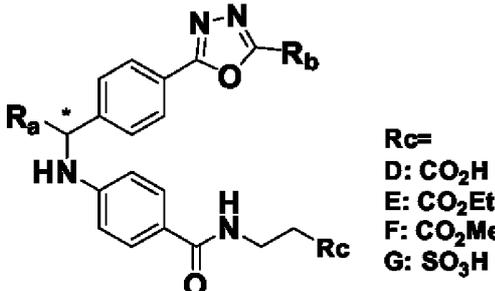
I^{125} - глюкагон-связывающий анализ

Аффинность связывания каждого соединения оценивали конкурентным анализом с I^{125} -глюкагоном. GCGR мембранные фракции были получены из клеток CHO-K1 со сверхэкспрессией GCGR в виде сток-раствора с концентрацией 1 мг/мл. Для оценки IC₅₀ соединений, связывающихся с GCGR, GCGR мембранные фракции обрабатывали соединениями с серийным разведением. Мембранные фракции разбавляли до 7,5 микрограмм на лунку в буфере для анализа объемом 70 микролитров, содержащем 50 mM Трис, pH 7,4, и 0,5% (масс./об.) бычьего сывороточного альбумина и добавляли в 96-луночный планшет. Мембранные фракции затем смешивали с 10 мкл разбавленных соединений. После 5 минут предварительной инкубации в каждую лунку добавляли 20 мкл I^{125} -меченного глюкагона (Perkin Elmer) при конечной концентрации 0,0625 нМ. Смеси для анализа инкубировали при 25 °C в течение 30 минут и затем переносили на планшет Millipore MultiScreen GF/B, покрытый 0,5% (масс./об.) полиэтилененимином. Фильтрующую пластину промыли с помощью промывочного буфера, содержащего 50 mM Трис, pH 7,4, 2 раза, по 300 микролитров каждый раз. Остаточный изотоп детектировали с

помощью счетчика Hidex CHAMELEON V micro-beta, и значение IC_{50} каждого соединения, связывающегося с GCGR, рассчитывали с помощью нелинейной регрессии.

В таблицах 1-7 ниже показаны структуры и активности *in vitro* 172 типичных соединений формулы (I). Было обнаружено, что все 172 соединения связываются с глюкагоновым рецептором и в разной степени ингибируют уровень глюкагона цАМФ ниже по ходу потока, на что указывают их значения IC_{50} (IC_{50} - концентрация ингибитора, где ответ или связывание уменьшается наполовину), включенные в следующие таблицы.

Таблица 1

						
Соединение	R_a	R_b	R_c	Хи- ральность	$IC_{50}^{\text{связывания}}$ (нМ) ^a	$IC_{50}^{\text{цАМФ}}$ (нМ)
1-1	изопропил	Ph	D	SR	27	4690
1-2	изопропил	Ph	F	SR	1216	113
1-3	изопропил	Ph	E	SR	1871(43%)	55
1-4	изопропил	CF ₃	D	SR	433	>30000
1-5	изобутил	Ph	D	SR	175	4134
1-6	<i>n</i> -пропил	Ph	E	SR	2614	31
1-7	<i>n</i> -пропил	Ph	D	SR	211	3330

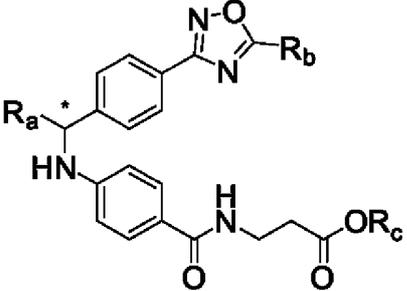
1-8	<i>n</i> -пропил	CF ₃	D	SR	651	>30000
1-9	изобутил	CF ₃	D	SR	956	17108
1-10	<i>втор</i> -бутил	Ph	E	SR	1867(34%)	25
1-11	<i>втор</i> -бутил	Ph	D	SR	72	2538
1-12	изобутил	^t Bu	D	SR	455	6709
1-13	<i>n</i> -бутил	Ph	G	SR	314	>30000
1-14	<i>n</i> -бутил	CF ₃	D	SR	379	3454
1-15	<i>n</i> -бутил	пиридин-2-ил	E	SR	578	306
1-16	<i>n</i> -бутил	пиридин-2-ил	D	SR	203	15690
1-17	изопропил	4-фотрфенил	E	SR	3511(53%)	322
1-18	изопропил	4-фотрфенил	D	SR	122	4351
1-19	<i>n</i> -бутил	^t Bu	E	SR	4408	203
1-20	<i>n</i> -бутил	^t Bu	D	SR	562	15240
1-21	<i>втор</i> -бутил	^t Bu	E	SR	3311	126
1-22	<i>втор</i> -бутил	^t Bu	D	SR	246	10321
1-23	изопропил	^t Bu	E	SR	18674	180
1-24	изопропил	^t Bu	D	SR	314	>30000
1-25	изопропил	4-метоксифенил	E	SR	>30000	284
1-26	изопропил	4-метоксифенил	D	SR	198	4384
1-27	изобутил	4-фотрфенил	E	SR	>30000	118
1-28	изобутил	4-фотрфенил	D	SR	563	4761
1-29	<i>втор</i> -бутил	4-фотрфенил	E	SR	4717	114
1-30	<i>втор</i> -бутил	4-фотрфенил	D	SR	347	3411
1-31	<i>втор</i> -бутил	CF ₃	E	SR	>30000	88

1-32	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	D	<i>SR</i>	885	3478
1-33	<i>н-бутил</i>	CF ₃	E	<i>SR</i>	>30000	142.3
1-34	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	E	<i>S</i>	16103	42
1-35	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	E	<i>R</i>	>30000	384
1-36	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	D	<i>S</i>	359	2042
1-37	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	D	<i>R</i>	1644	3264
1-38	<i>н-бутил</i>	пиридин-2-ил	F	<i>SR</i>	1579	80
1-39	изопропил	Ph	E	<i>S</i>	2853	40.33
1-40	изопропил	Ph	E	<i>R</i>	>30000	162
1-41	изопропил	Ph	D	<i>S</i>	107	2714
1-42	изопропил	Ph	D	<i>R</i>	2921	2930
1-43	<i>н-бутил</i>	Пиридин-2-ил	E	<i>S</i>	1479	46.37
1-44	<i>н-бутил</i>	Пиридин-2-ил	E	<i>R</i>	>30000	829.9
1-45	<i>н-бутил</i>	Пиридин-2-ил	D	<i>S</i>	339	2537
1-46	<i>н-бутил</i>	Пиридин-2-ил	D	<i>R</i>	702	>30000
1-47	<i>втор-бутил</i>	Ph	E	<i>S</i>	226(28%)	36.96
1-48	<i>втор-бутил</i>	Ph	E	<i>R</i>	>30000	164.1
1-49	<i>втор-бутил</i>	Ph	D	<i>S</i>	92	2047
1-50	<i>втор-бутил</i>	Ph	D	<i>R</i>	82	2732
1-51	<i>н-бутил</i>	CF ₃	E	<i>S</i>	6174	33.9
1-52	<i>н-бутил</i>	CF ₃	E	<i>R</i>	>30000	438.7
1-53	<i>н-бутил</i>	CF ₃	D	<i>S</i>	351	1874
1-54	<i>н-бутил</i>	CF ₃	D	<i>R</i>	3073	3673
1-55	изопропил	CF ₃	E	<i>S</i>	>30000	1357
1-56	изопропил	CF ₃	E	<i>R</i>	>30000	164
1-57	изопропил	CF ₃	D	<i>S</i>	2498	>30000
1-58	изопропил	CF ₃	D	<i>R</i>	875	>30000

1-59	изобутил	Ph	E	S	>30000	26
1-60	изобутил	Ph	E	R	>30000	114
1-61	изобутил	Ph	D	S	201	3246
1-62	изобутил	Ph	D	R	876	2049
1-63	изопропил	Ph	F	S	1528	28
1-64	изопропил	Ph	G	S	101	>30000

^a число в патенте представляет собой процент ингибирования, когда соединение вводили при концентрации 30 мкМ.

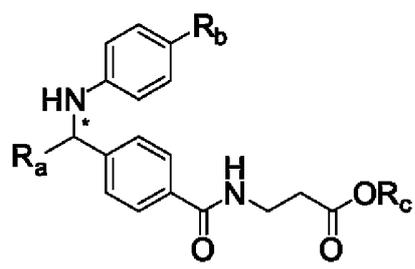
Таблица 2

						
Соединение	R _a	R _b	R _c	Хи- ральность	IC ₅₀ ^{связывания} (нМ)	IC ₅₀ ^{цАМФ} (нМ)
2-1	изопропил	tBu	Et	SR	2905	240
2-2	изопропил	tBu	H	SR	171	878
2-3	<i>n</i> -бутил	tBu	Et	SR	> 30000	225
2-4	<i>n</i> -бутил	tBu	H	SR	164	329
2-5	изобутил	tBu	Et	SR	6245(63%)	395
2-6	изобутил	tBu	H	SR	226	8631
2-7	<i>n</i> -бутил	Ph	Et	SR	1206(27%)	49
2-8	<i>n</i> -бутил	Ph	H	SR	70	934

2-9	изобутил	Ph	Et	SR	1492(31%)	105
2-10	изобутил	Ph	H	SR	124	959
2-11	изопропил	Тиофен	Et	SR	3063(38%)	180
2-12	изопропил	Тиофен	H	SR	354	503.55
2-13	<i>n</i> -бутил	Тиофен	H	SR	126	312.1
2-14	изобутил	Тиофен	H	SR	274	1386
2-15	циклопентил	Ph	H	SR	106	450.3
2-16	циклогексил	Ph	Et	SR	178	438.1
2-17	циклогексил	Ph	H	SR	54	511
2-18	<i>втор-бутил</i>	Ph	Et	S	830	46.7
2-19	<i>втор-бутил</i>	Ph	H	S	49	473.4
2-20	<i>втор-бутил</i>	Ph	Et	R	217	338.3
2-21	<i>втор-бутил</i>	Ph	H	R	85	569.4
2-22	изопропил	Ph	Et	R	673	245.1
2-23	изопропил	Ph	H	R	537	1002
2-24	изопропил	4-F-Ph	Et	SR	2682(35%)	247.9
2-25	изопропил	4-F-Ph	H	SR	58	1187
2-26	изопропил	Ph	H	SR	40	570
2-27	изопропил	Ph	Et	S	634	61
2-28	изопропил	Ph	H	S	29	295
2-29	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	Et	S	1816(18%)	172
2-30	<i>втор-бутил</i>	CF ₃	H	S	166	550
2-31	изопропил	Ph	Me	SR	204	97
2-32	<i>n</i> -бутил	Ph	Me	SR	616	147
2-33	<i>n</i> -бутил	Ph	Et	S	1038	283.4
2-34	<i>n</i> -бутил	Ph	Et	S	>30000	39.37
2-35	<i>n</i> -бутил	Ph	H	R	40	851.8

2-36	<i>n</i> -бутил	Ph	H	<i>R</i>	199	338.4
2-37	<i>n</i> -бутил	пиридин-2-ил	Et	<i>S</i>	1098	89.7
2-38	<i>n</i> -бутил	пиридин-2-ил	Et	<i>S</i>	226	686
2-39	<i>n</i> -бутил	пиридин-2-ил	H	<i>R</i>	>30000	671.7
2-40	<i>n</i> -бутил	пиридин-2-ил	H	<i>R</i>	1025	138.4
2-41	изобутил	Ph	Et	<i>S</i>	389	71.15
2-42	изобутил	Ph	Et	<i>R</i>	42	247.9
2-43	изобутил	Ph	H	<i>S</i>	>30000	391.3
2-44	изобутил	Ph	H	<i>R</i>	199	334.2
2-45	<i>n</i> -бутил	CF ₃	Et	<i>S</i>	>30000	118.2
2-46	<i>n</i> -бутил	CF ₃	Et	<i>R</i>	>30000	2882
2-47	<i>n</i> -бутил	CF ₃	H	<i>S</i>	254	427.6
2-48	<i>n</i> -бутил	CF ₃	H	<i>R</i>	1181	1571
2-49	изопропил	Ph	Me	<i>S</i>	285	55.8

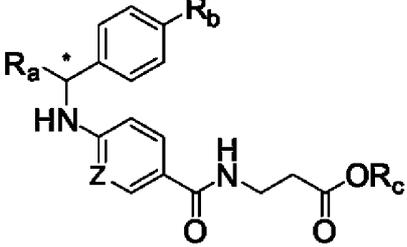
Таблица 3

						
Соединение	R _a	R _b	R _c	Хи- ральность	IC ₅₀ ^{связывания} (нМ)	IC ₅₀ ^{цАМФ} (нМ)

3-1	<i>n</i> -бутил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	H	SR	25	1743
3-2	изопропил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	H	SR	17	2902
3-3	<i>n</i> -бутил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	Et	SR	1323	932.6
3-4	изопропил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	Et	SR	2788	1231
3-5	<i>втор-бутил</i>	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	Et	SR	963	311
3-6	<i>втор-бутил</i>	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	H	SR	58	650
3-7	<i>втор-бутил</i>	5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил	Et	SR	246	159
3-8	<i>втор-бутил</i>	5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил	H	SR	74	1027
3-9	изопропил	5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил	Et	SR	>30000	442
3-10	изопропил	5-(4-фотрфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил	H	SR	143	4504
3-11	изопропил	5-фенил-1,2,4-оксадиазол	H	SR	318	717
3-12	изопропил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	Et	S	>30000	277
3-13	изопропил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	Et	R	>30000	206.7

3-14	изопропил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	H	S	956.9	1776
3-15	изопропил	5-фенил-1,3,4-оксадиазол	H	R	21	631.8

Таблица 4

							
Соединение	R _a	R _b	Z	R _c	Хи- ральность	IC ₅₀ ^{связывания} (нМ)	IC ₅₀ ^{цАМФ} (нМ)
4-1	изопропил	бензо[d]оксазол	C	Et	SR	968	95.7
4-2	<i>n</i> -бутил	бензо[d]оксазол	C	Et	SR	799	118.7
4-3	изопропил	бензо[d]оксазол	C	H	SR	34	2219
4-4	<i>n</i> -бутил	бензо[d]оксазол	C	H	SR	101	1084
4-5	изопропил	бензо[d]оксазол	C	Et	S	714	26.5
4-6	изопропил	бензо[d]оксазол	C	Et	R	>3000	124
4-7	изопропил	бензо[d]оксазол	C	H	S	20	650.7
4-8	изопропил	бензо[d]оксазол	C	H	R	372	1078
4-9	<i>n</i> -бутил	бензо[d]оксазол	C	Et	R	601.5	185.7
4-10	<i>n</i> -бутил	бензо[d]оксазол	C	H	R	149.6	1500
4-11	циклопентил	бензо[d]оксазол	C	Et	R	755.5	236.9

4-12	циклопентил	бензо[d]оксазол	C	H	R	23.85	753.5
4-13	изобутил	бензо[d]оксазол	C	Et	R	31559	360.6
4-14	изобутил	бензо[d]оксазол	C	H	R	111.8	917.2
4-15	<i>n</i> -бутил	бензо[d]оксазол	C	Et	S	350	43
4-16	<i>n</i> -бутил	бензо[d]оксазол	C	H	S	36	785
4-17	изобутил	бензо[d]оксазол	C	Et	S	745	96
4-18	изобутил	бензо[d]оксазол	C	H	S	83	1751
4-19	втор-бутил	бензо[d]оксазол	C	Et	S	446	52
4-20	втор-бутил	бензо[d]оксазол	C	H	S	17	984
4-21	втор-бутил	бензо[d]оксазол	C	Et	R	923	242
4-22	втор-бутил	бензо[d]оксазол	C	H	R	60	899
4-23	циклопентил	бензо[d]оксазол	C	Et	S	308	65
4-24	циклопентил	бензо[d]оксазол	C	H	S	95	862
4-25	изопропил	бензо[d]тиазол	C	Et	S	188.1	30.3
4-26	изопропил	бензо[d]тиазол	C	H	S	42.3	1019
4-27	изопропил	бензо[d]тиазол	N	Et	S	126.6	42.3
4-28	изопропил	бензо[d]тиазол	N	H	S	47.7	2688
4-29	изопропил	бензо[d]оксазол	N	Et	S	284.8	53.4
4-30	изопропил	бензо[d]оксазол	N	H	S	41.8	2377

Таблица 5

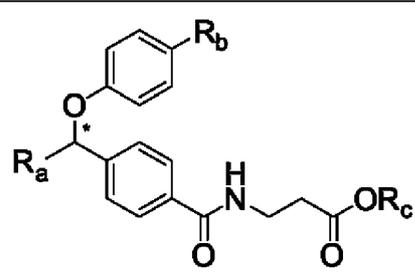
Соединение	R _a	R _b	R _c	Хиральность	IC ₅₀ ^{связывания} (нМ)	IC ₅₀ ^{цАМФ} (нМ)
5-1	изопропил	Ph	Et	<i>S</i>	637	52
5-2	изопропил	Ph	H	<i>S</i>	20	211
5-3	изопропил	Ph	Et	<i>S</i>	1744	71.4
5-4	изопропил	Ph	H	<i>S</i>	34.1	292
5-5	<i>втор-бутил</i>	Ph	Et	<i>S</i>	876	46
5-6	<i>втор-бутил</i>	Ph	H	<i>S</i>	13.07	239
5-7	<i>н-бутил</i>	Ph	Et	<i>S</i>	1023 (32%)	59
5-8	<i>н-бутил</i>	Ph	H	<i>S</i>	14.04	202

Таблица 6

Соединение	R _a	R _b	R _c	Хиральность	IC ₅₀ ^{связывания} (нМ)	IC ₅₀ ^{цАМФ} (нМ)
6-1	изопропил	бензо[d]тиазол	Et	<i>SR</i>	>30000	85.6

6-2	изопропил	бензо[d]тиазол	H	SR	1109	132.6
-----	-----------	----------------	---	----	------	-------

Таблица 7

						
Соединение	R _a	R _b	R _c	Хи- ральность	IC ₅₀ ^{связывания} (нМ)	IC ₅₀ ^{цАМФ} (нМ)
7-1	изопропил	бензо[d]оксазол	Et	SR	>30000	487
7-2	изопропил	бензо[d]оксазол	H	SR	176.5	292
7-3	изопропил	бензо[d]тиазол	Et	SR	2109	292
7-4	изопропил	бензо[d]тиазол	H	SR	207.5	209

Пример 7: Сравнение эффективности соединений формулы (I) со структурно близким известным соединением

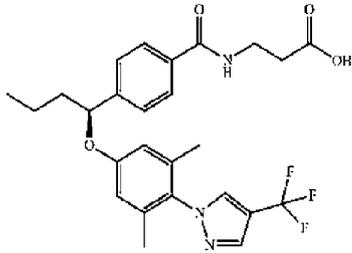
Четыре протестированных соединения были отобраны для сравнения их эффективности *in vitro* со структурно близким известным соединением. Структура известного соединения приведена в Таблице 8 ниже.

Функциональный анализ с обнаружением вторичного мессенджера цАМФ методом HTRF показывает нисходящую передачу сигналов к GCGR при обработки протестированными соединениями. HTRF цАМФ анализ выполняли, следуя указаниям производителя. Первичные человеческие гепатоциты, предварительно

инкубированные с тестируемыми соединениями в различных концентрациях, стимулировали рекомбинантным глюкагоном, и значения IC_{50} определяли нелинейной регрессией, основанной на количестве продукции цАМФ.

Результаты, полученные в этом исследовании, представлены в таблице ниже.

Таблица 8. Сравнение эффективности *in vitro* соединений формулы (I) с известным соединением.

Соединение	$IC_{50}^{цАМФ}$ (нМ) человеческих гепатоцитов
	135
Соединение 1-49	19
Соединение 2-19	15
Соединение 4-28	62
Соединение 4-30	53

Эти результаты показывают, что четыре соединения формулы (I) проявляют гораздо более высокую эффективность в ингибировании продукции цАМФ в гепатоцитах человека по сравнению со структурно близким соединением, известным в данной области.

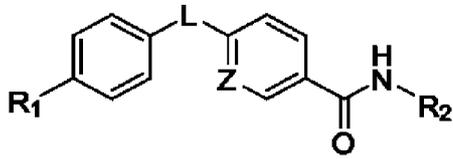
Другие варианты выполнения настоящего изобретения

Все признаки, раскрытые в этом описании, могут быть объединены в любой комбинации. Каждый признак, раскрытый в этом описании, может быть заменен альтернативным признаком, служащим той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый признак является лишь примером общей серии эквивалентных или сходных признаков.

Кроме того, из приведенного выше описания специалист в данной области техники может легко определить основные характеристики настоящего изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации изобретения, чтобы адаптировать его к различным применениям и условиям. , Таким образом, другие варианты выполнения настоящего изобретения также раскрыты в формуле изобретения.

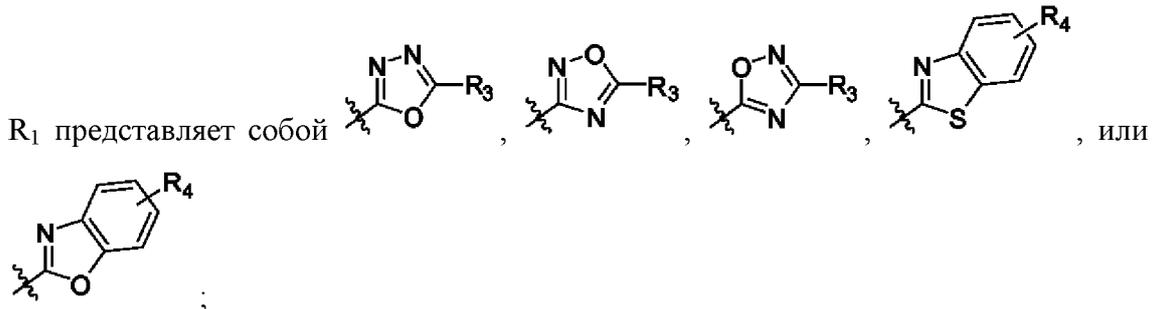
Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где



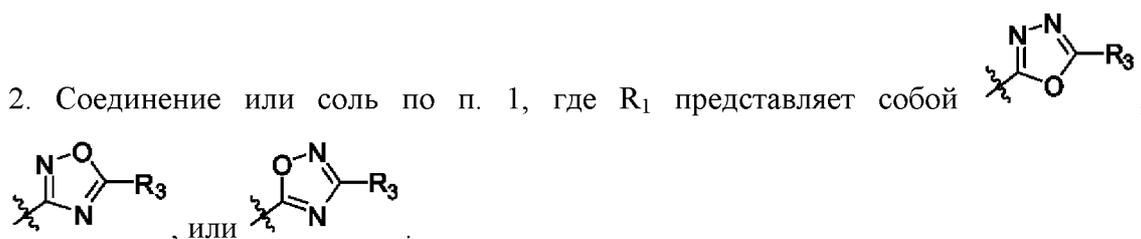
R₂ представляет собой -CH₂CH₂CO₂R₅ или -CH₂CH₂SO₃H;

L представляет собой -X-CH(R₆)- или -CH(R₆)-X-, причем X представляет собой NH или O; и

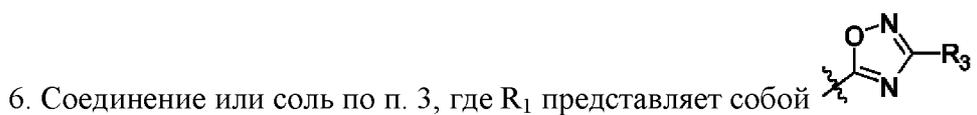
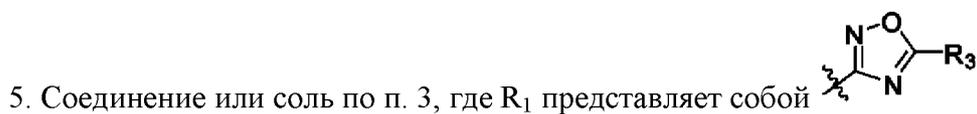
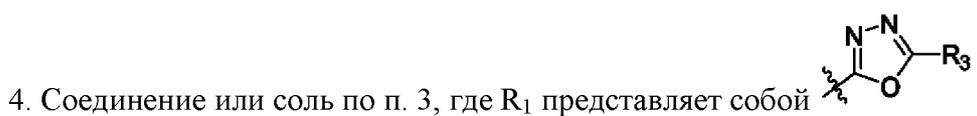
Z представляет собой C или N,

где R₃ представляет собой C₁₋₆ алкил, арил, или гетероарил, причем C₁₋₆ алкил является необязательно замещенными от одного до трех заместителями гало, и причем каждый из арила и гетероарила является необязательно замещенным от

одного до трех составляющими, выбранными из группы C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, арила, замещенного галогеном C_{1-6} алкила, C_{1-6} алокси, и гало; R_4 представляет собой от одной до трех составляющие, выбранные из группы, состоящей из H, гало, гидроксил, циано, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алокси, замещенного галогеном C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила; R_5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и замещенного галогеном C_{1-6} алкил; и R_6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, или C_{1-10} гетероциклоалкил, причем C_{1-6} алкил является необязательно замещенным от одного до трех составляющими, выбранными из группы гало, гидроксила, C_{1-6} алокси, и арила, и причем каждый из C_{3-10} циклоалкила и C_{1-10} гетероциклоалкила является необязательно замещенным от одной до двух составляющими, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алокси, и гало.



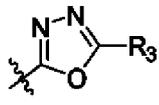
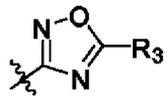
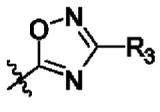
3. Соединение или соль по п. 2, где L представляет собой $-CH(R_6)-X-$, причем X представляет собой NH или O.

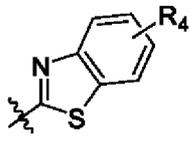
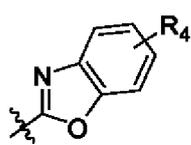


7. Соединение или соль по п. 2, где L представляет собой $-X-CH(R_6)-$, причем X представляет собой NH или O.

8. Соединение или соль по п. 2, где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный фенил или пиридинил.

9. Соединение или соль по п. 2, где L представляет собой $-CH(R_6)-X-$, причем R_6 представляет собой C_{1-6} алкил.

10. Соединение или соль по п. 1, где R_1 представляет собой , , или , причем R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный фенил или пиридинил; L представляет собой $-X-CH(R_6)-$ или $-CH(R_6)-X-$, причем R_6 представляет собой C_{1-6} алкил; и Z представляет собой C.

11. Соединение или соль по п. 1, где R_1 представляет собой  или .

12. Соединение или соль по п. 11, где L представляет собой $-CH(R_6)-X-$.

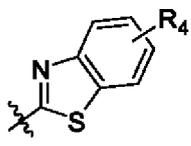
13. Соединение или соль по п. 12, где X представляет собой NH, и Z представляет собой N.

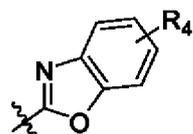
14. Соединение или соль по п. 12, где R_6 представляет собой C_{1-6} алкил.

15. Соединение или соль по п. 11, где L представляет собой $-X-CH(R_6)-$, и Z представляет собой C.

16. Соединение или соль по п. 15, где R_6 представляет собой C_{1-6} алкил.

17. Соединение или соль по п. 11, где R_4 представляет собой H.

18. Соединение или соль по п. 1, где R_1 представляет собой  или



, причем R_4 представляет собой H; и L представляет собой $-X-CH(R_6)-$ или $-CH(R_6)-X-$, причем R_6 представляет собой C_{1-6} алкил.

19. Соединение или соль по п. 1, где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, арил, или 6-ти членный гетероарил, причем C_{1-6} алкил является необязательно замещенным от одного до трех заместителями гало, и причем каждый из арила и 6-ти членного гетероарила является необязательно замещенным от одного до трех составляющими, выбранными из группы метила, трифторметила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, F и Cl.

20. Соединение или соль по п. 1, где R_6 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, причем C_{1-6} алкил является необязательно замещенным от одного до трех составляющими, выбранными из группы фтора, гидроксила, метокси, и фенила.

21. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений 1-1 - 1-62, соединений 2-1 - 2-48,

соединений 3-1 - 3-15, соединений 4-1 - 4-30, соединений 5-1 - 5-8, соединений 6-1 - 6-2, и соединений 7-1 - 7-4.

22. Соединение или соль по п. 21, которое представляет собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений соединения 1-2, соединения 1-38, соединения 1-39, соединения 1-41, соединения 1-43, соединения 1-45, соединения 1-47, соединения 1-49, соединения 2-18, соединения 2-19, соединения 2-27, соединения 2-28, и соединений 4-27 - 4-30.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Способ уменьшения уровня гликемии у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по п. 1.

25. Способ лечения нарушений, связанных с глюкагоном, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по п. 1.