



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



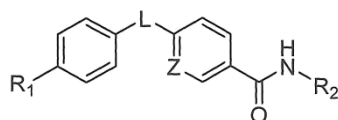
1-0035174

(51)⁷ A61K 31/165; C07D 271/10; C07D 271/00; C07D 271/02; A61K 31/41; A61K 31/4245 (13) B

-
- (21) 1-2019-04035 (22) 22/01/2018
(86) PCT/US2018/014621 22/01/2018 (87) WO 2018/140338 02/08/2018
(30) 62/449,620 24/01/2017 US
(45) 25/04/2023 421 (43) 25/12/2019 381A
(73) ALPHALA CO., LTD. (TW)
No. 83-2, Sec. 2, Chengde Rd., Datong Dist., Taipei City 103, Taiwan
(72) CHUNG, Cheng-Ho (TW); TSENG, Shi-Liang (TW); YANG, Yung-Ning (TW);
CHEN, Yen-Fu (TW).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT AMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) dưới đây và muối dược dụng của chúng:



(I),

trong đó, mỗi biến số R_1 , R_2 , L , và Z được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mà hoạt động như các chất đối kháng hoặc chất chủ vận ngược của thụ thể glucagon, các dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

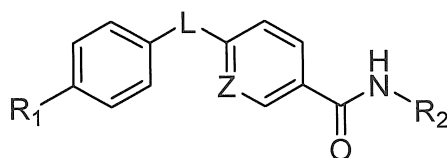
Bệnh đái tháo đường là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng và tác động đến hàng triệu người trên thế giới. Hai hormon chính, insulin và glucagon, điều hòa trạng thái cân bằng nội môi của đường trong máu, đóng vai trò quan trọng trong bệnh đái tháo đường. Glucagon được tiết ra bởi các tế bào alpha tuyến tụy và có thể kích thích sự phân hủy glicogen và sự tạo thành glucoza. Ngoài ra, việc truyền tín hiệu của glucagon có thể còn tác động đến sự chuyển hóa lipid, sự hấp thụ thức ăn, hệ tim mạch và khối lượng mô mỡ. Sự đối kháng của việc truyền tín hiệu của glucagon được thực hiện như là liệu pháp điều trị tiềm năng cho bệnh đái tháo đường trong một khoảng thời gian dài. Rất nhiều trong số chúng được thực hiện bằng cách can thiệp vào liên kết thụ thể-phối tử. Thụ thể glucagon là thụ thể tạo cặp protein G lớp B và được biểu hiện chủ yếu ở gan và biểu hiện ít hơn ở các mô khác. Sự đối kháng của thụ thể glucagon bằng các phân tử nhỏ làm giảm các phân tử truyền tin thứ hai xuôi dòng bao gồm cAMP và ion canxi mà dẫn đến sự biểu hiện của các gen hình thành glucoza và sự tăng lên của đường trong máu sau đó. Chuột có thụ thể glucagon -/- thể hiện sự kháng lại bệnh béo phì do chế độ ăn và bệnh đái tháo đường do streptozotocin. Một số chất đối kháng thụ thể glucagon phân tử nhỏ đã được thử nghiệm lâm sàng và thể hiện sự giảm xuống đáng kể của đường trong máu so với giả dược. Sự đối kháng thụ thể glucagon còn có thể có ích cho bệnh tim mạch nhờ bảo vệ tế bào cơ tim. Trong mô hình chuột bị bất hoạt bởi thụ thể glucagon, các con vật thể hiện tỷ lệ sống sót cao hơn và sự suy tim thấp hơn sau khi bị nhồi máu cơ tim.

Cần thiết phải phát triển chất điều hòa thụ thể glucagon mới mà có ít tác dụng phụ và các tác dụng phụ ít có hại để sử dụng trong điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

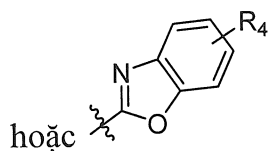
Sáng chế đề cập đến một số hợp chất amit như chất điều hòa thụ thể glucagon để điều trị các rối loạn liên quan đến glucagon. Ngoài mong đợi, các hợp chất này, hoạt động như các chất đối kháng hoặc chất chủ vận ngược của thụ thể glucagon, tạo ra hiệu lực cao hơn trong việc điều hòa thụ thể glucagon để làm giảm mức đường huyết, so với các dược chất đã biết.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) dưới đây và các muối dược dụng của chúng:



(I).

Trong công thức này, R₁ là ,



; R₂ là -CH₂CH₂CO₂R₅ hoặc -CH₂CH₂SO₃H; L là -X-CH(R₆)- hoặc -CH(R₆)-X-, X là NH hoặc O; và Z là C hoặc N, trong đó R₃ là C₁₋₆ alkyl, aryl, hoặc heteroaryl, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc halo và mỗi aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, aryl, C₁₋₆ alkyl được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkoxy, và halo; R₄ thể hiện một đến ba gốc được chọn từ H, halo, hydroxyl, xyano, amino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl được thế bằng halogen, và C₃₋₁₀ xycloalkyl; R₅ là H, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl hoặc C₁₋₆ alkyl được thế bằng halogen; và R₆ là C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₁₀ heteroxycloalkyl, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ halo, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, và aryl, và mỗi C₃₋₁₀ xycloalkyl và C₁₋₁₀ heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến hai gốc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, và halo.

Thuật ngữ “alkyl” trong bản mô tả này đề cập đến nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bao gồm 1-20 (ví dụ, 1-10 và 1-6) nguyên tử cacbon. Ví dụ metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, và *t*-butyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” đề cập đến nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc bốn vòng no và không no một phần có 3-12 (ví dụ, 3-10 và 3-8) nguyên tử cacbon. Ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” đề cập đến hệ vòng không thơm một vòng 5-8 cạnh, hai vòng 8-12 cạnh, hoặc ba vòng 11-14 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, P, và S). Ví dụ piperazinyl, imidazolidinyl, azepanyl, pyrrolidinyl, dihydrothiadiazolyl, dioxanyl, morpholinyl, tetrahydropuranyl, và tetrahydrofuranyl.

Thuật ngữ “alkoxy” đề cập đến nhóm –O–alkyl. Ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, và isopropoxy.

Thuật ngữ “halo” đề cập đến gốc flo, clo, bromo, hoặc iodo. Thuật ngữ “amino” đề cập đến gốc thu được từ amin, mà không thể hoặc được thể một/hai phân tử với alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl.

Thuật ngữ “aryl” đề cập đến hệ vòng thơm một vòng 6-cacbon, hai vòng 10-cacbon, ba vòng 14-cacbon. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, và anthraxenyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến hệ vòng một vòng 5-8 cạnh thơm, hai vòng 8-12 cạnh, hoặc ba vòng 11-14 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, P, và S). Ví dụ triazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridyl, furyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, quinolinyl, indolyl, thiazolyl, và benzothiazolyl.

Alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, aryl, và heteroaryl được đề cập trong bản mô tả này bao gồm gốc được thế và gốc không được thế. Các nhóm thế có thể trên xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, aryl, và heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₂₀ xycloalkyl, C₃-C₂₀ xycloalkenyl,

C₁-C₂₀ heteroxycloalkyl, C₁-C₂₀ heteroxycloalkenyl, C₁-C₁₀ alkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, amino, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₂₀ dialkylamino, arylamino, diarylamino, C₁-C₁₀ alkylsulfonamino, arylsulfonamino, C₁-C₁₀ alkylimino, arylimino, C₁-C₁₀ alkylsulfonimino, arylsulfonimino, hydroxyl, halo, thio, C₁-C₁₀ alkylthio, arylthio, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl, arylsulfonyl, axylamino, aminoacyl, aminothioacyl, amido, amidino, guanidin, ureido, thioureido, xyano, nitro, nitroso, azido, axyl, thioacyl, axyloxy, carboxyl, và carboxylic este. Mặt khác, các phần tử thế có thể có trên alkyl bao gồm toàn bộ các phần tử thế được mô tả trên đây ngoại trừ C₁-C₁₀ alkyl. Xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl cũng có thể được ngưng tụ với nhau.

Ngoài các hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây, muối và solvat được dụng của chúng, nếu có thể, cũng được bao gồm trong sáng chế này. Muối có thể được tạo ra giữa anion và nhóm mang điện tích dương (ví dụ, amino) trên hợp chất. Các ví dụ về anion phù hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, nitrat, photphat, xitrat, metanesulfonat, trifloaxetat, axetat, malat, tosylat, tartrat, fumurat, glutamat, glucuronat, lactat, glutarat, và maleat. Muối cũng có thể được tạo ra giữa cation và nhóm mang điện tích âm. Các ví dụ về cation phù hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie, ion canxi, và cation amoni như ion tetrametylamoni. Muối bao gồm thêm những thành phần có chứa nguyên tử nitơ bậc bốn. Solvat đề cập đến phức hợp được tạo ra giữa hoạt chất và dung môi được dụng. Các ví dụ về dung môi được dụng bao gồm nước, etanol, isopropanol, etyl axetat, axit axetic, và etanolamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để điều trị các rối loạn liên quan đến glucagon, như rối loạn chuyển hóa liên quan đến glucagon (ví dụ, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh đái tháo đường typ II).

Dược phẩm này chứa một trong các hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây hoặc muối được dụng và chất mang được dụng của nó.

Sáng chế này cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm này để sản xuất thuốc để điều trị các rối loạn (ví dụ, rối loạn chuyển hóa) liên quan đến glucagon.

Chế phẩm được sử dụng qua đường miệng có thể là dạng liều dùng được dụng được sử dụng qua đường miệng bất kỳ bao gồm viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền phù nước, hỗn dịch, và dung dịch. Đối với trường hợp viên nén, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào. Để sử dụng bằng đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Khi huyền phù hoặc nhũ tương nước được dùng qua đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong pha dầu kết hợp với chất nhũ tương hóa hoặc chất tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất làm ngọt, chất điều vị, hoặc chất màu có thể được bổ sung vào. Dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng có thể được điều chế bằng kỹ thuật sấy phun; ép đùn nóng chảy, micron hóa, và công nghệ phay nano (nano milling technologies).

Chế phẩm dạng sol khí hoặc hít dùng qua đường mũi có thể được điều chế theo các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ, chế phẩm này có thể được điều chế như dung dịch nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc các chất bảo quản, chất làm tăng hấp thu, flocacbon thích hợp khác, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân tán khác đã biết trong lĩnh vực này. Chế phẩm có hoạt chất cũng có thể được sử dụng ở dạng thuốc đạn để sử dụng qua đường trực tràng.

Chất mang trong dược phẩm còn phải là "chấp nhận được" theo nghĩa là nó tương thích với thành phần hoạt tính của chế phẩm (và tốt hơn là, có khả năng làm ổn định thành phần hoạt tính) và không có hại cho đối tượng cần được điều trị. Một hoặc nhiều chất hòa tan có thể được sử dụng như tá dược để phân phối hoạt chất. Các ví dụ về các chất mang khác bao gồm silicon oxit keo, magie stearat, xenluloza, natri lauryl sulfat, và vàng D&C #10 (D&CYellow #10).

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các rối loạn (ví dụ, rối loạn chuyển hóa) liên quan đến glucagon.

Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có tác dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

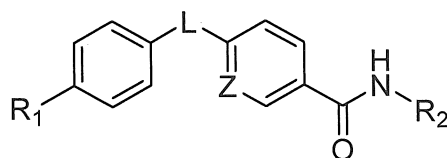
Các hợp chất được mô tả trên đây hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất đó có thể được sử dụng cho đối tượng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt hít, tại chỗ, đường trực tràng, đường mũi, đường tuyến miệng, hoặc qua một ổ chứa được cấy ghép dưới da. Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong nội tủy mạch, trong tổn thương, và trong hộp sọ.

Thuật ngữ “điều trị” đề cập đến việc ứng dụng hoặc việc sử dụng hợp chất này cho đối tượng với mục đích để chữa khỏi, làm giảm bớt, làm dịu, thay đổi, khắc phục, cải thiện, hoặc tác động đến bệnh, triệu chứng, hoặc khuynh hướng của bệnh. “Lượng có tác dụng” đề cập đến lượng hợp chất cần thiết để tạo ra tác dụng mong muốn trên đối tượng. Lượng có tác dụng thay đổi, như được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tùy thuộc vào đường dùng, việc sử dụng tá dược, và khả năng đồng sử dụng với các phương pháp điều trị bệnh khác như sử dụng các hoạt chất khác.

Chi tiết về một hoặc nhiều phương án của sáng chế được nêu trong phần mô tả dưới đây. Các đặc điểm, mục đích và ưu điểm của sáng chế sẽ rõ ràng nhờ phần mô tả và phần yêu cầu bảo hộ.

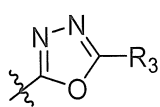
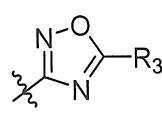
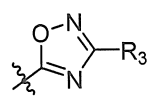
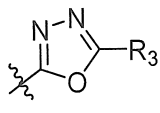
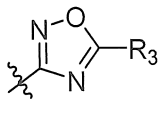
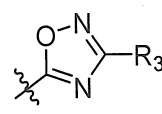
Mô tả chi tiết sáng chế

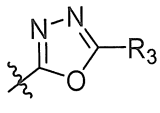
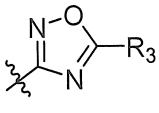
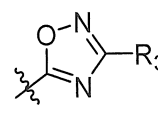
Được mô tả trong chi tiết dưới đây là các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng:

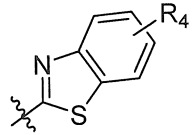
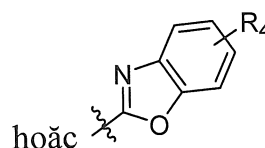


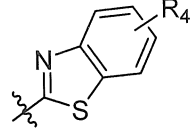
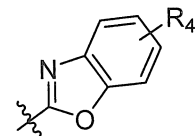
(I),

trong đó mỗi biến số R_1 , R_2 , L , và Z được xác định như trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế.

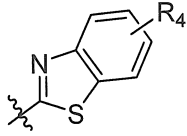
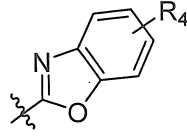
Theo một phương án, mỗi hợp chất có công thức (I) có R_1 là ,
, hoặc . Thông thường, R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$; L là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, X là NH ; và Z là C . Ví dụ, R_1 là ,  hoặc ; L là $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, X là NH hoặc O ; và Z là C . L cũng có thể là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$, X là NH hoặc O . Lưu ý rằng theo phương án này, R_3 có thể là C_{1-6} alkyl, phenyl hoặc pyridinyl được thế tùy ý; và R_6 thường là C_{1-6} alkyl.

Hợp chất có công thức (I) điển hình có R_1 là , , hoặc ; R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$; L là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$; và Z là C , trong đó R_3 là C_{1-6} alkyl, phenyl hoặc pyridinyl được thế tùy ý, R_5 là H hoặc C_{1-6} alkyl, R_6 là C_{1-6} alkyl, và X là NH .

Trong một phương án khác, mỗi hợp chất có công thức (I) có R_1 là 
 hoặc . R_4 thường là H . Một lần nữa, R_2 có thể là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$; L có thể là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, X là NH và R_6 là C_{1-6} alkyl; và Z có thể là C hoặc N .

Theo phương án này, hợp chất có công thức (I) điển hình có R_1 là  hoặc ; R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$; L là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$; và Z là C ,

trong đó R_4 là H, R_5 là H hoặc C_{1-6} alkyl, R_6 là C_{1-6} alkyl, và X là NH. Theo phương án

này, hợp chất có công thức (I) điển hình khác có R_1 là  hoặc ; R_2 là $-CH_2CH_2CO_2R_5$; L là $-X-CH(R_6)-$ hoặc $-CH(R_6)-X-$; và Z là N, trong đó R_4 là H, R_5 là H hoặc C_{1-6} alkyl, R_6 là C_{1-6} alkyl, và X là NH.

Theo các phương án đã nói ở trên, R_3 có thể là C_{1-6} alkyl, aryl, hoặc heteroaryl 6 cạnh, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc halo và mỗi aryl và heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm metyl, triflometyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, F và Cl.

Theo các phương án đã nói ở trên, R_6 có thể là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxyl, metoxy, và phenyl.

Đề cập đến nhóm biến đổi L trong công thức (I), cacbon mà gắn vào cả X và R_6 có thể có cấu hình đồng phân lập thể của R hoặc S, và hợp chất này có thể có lượng dư chất đồng phân đối quang là 90% hoặc cao hơn (ví dụ, $\geq 95\%$ và $\geq 99\%$).

Cũng nằm trong sáng chế này là dược phẩm để điều trị các rối loạn liên quan đến glucagon, như rối loạn chuyển hóa liên quan đến glucagon (ví dụ, bệnh đái tháo đường typ I, và bệnh đái tháo đường typ II), chế phẩm chứa một trong các hợp chất có công thức (I) được chỉ ra trên đây hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

Sáng chế này còn mô tả phương pháp để điều trị các rối loạn liên quan đến glucagon, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có tác dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Theo sáng chế, đối tượng được nói ở trên có thể là động vật có vú, ví dụ, con người.

Theo sáng chế, các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến glucagon có thể là, ví dụ, bệnh tăng đường huyết, bệnh đái tháo đường typ II, hội chứng chuyển hóa, hội chứng rối loạn dung nạp glucoza, glucoza niệu, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thần

kinh do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, tình trạng tăng insulin huyết, hội chứng kháng insulin, đục thủy tinh thể, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh tăng huyết áp và bệnh nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở đó, và các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn khác bất kỳ liên quan đến con đường truyền tín hiệu của glucagon. Trong một khía cạnh của sáng chế, các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến glucagon là bệnh tăng đường huyết, bệnh đái tháo đường typ II, hội chứng rối loạn dung nạp glucoza, hội chứng kháng insulin và bệnh béo phì. Trong một khía cạnh khác của sáng chế, các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến glucagon là bệnh đái tháo đường typ II.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có thể là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất từ 1-1 đến 1-62, các hợp chất từ 2-1 đến 2-48, các hợp chất từ 3-1 đến 3-15, các hợp chất từ 4-1 đến 4-30, các hợp chất từ 5-1 đến 5-8, các hợp chất từ 6-1 đến 6-2, và các hợp chất từ 7-1 đến 7-4 được liệt kê trong các Bảng từ 1 đến 7 dưới đây. Trong một khía cạnh của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 1-2, hợp chất 1-38, hợp chất 1-39, hợp chất 1-41, hợp chất 1-43, hợp chất 1-45, hợp chất 1-47, hợp chất 1-49, hợp chất 2-18, hợp chất 2-19, hợp chất 2-27, hợp chất 2-28, và các hợp chất từ 4-27 đến 4-30.

Các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức (I) đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, tài liệu của 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.

Do đó, các hợp chất có công thức (I) được điều chế có thể được sàng lọc ban đầu bằng cách sử dụng các thử nghiệm *in vitro*, ví dụ, thử nghiệm ức chế glucagon cAMP và thử nghiệm liên kết I^{125} -glucagon được mô tả trong Ví dụ 6 dưới đây, cho hiệu lực của chúng trong việc liên kết với thụ thể glucagon và việc ức chế xuôi dòng cAMP. Tiếp theo, chúng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các thử nghiệm *in vivo* đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất được chọn có thể được kiểm tra thêm để kiểm tra để xác định hiệu lực của chúng trong các mô hình hiệu quả liên quan đến bệnh và tác động phụ. Dựa trên các kết quả, khoảng liều và đường dùng thích hợp có thể được xác định.

Không cần phải xây dựng thêm, được tin rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể sử dụng sáng chế này đến mức tối đa dựa vào phần mô tả trên đây. Do đó, các ví dụ cụ thể dưới đây, ví dụ, các ví dụ từ 1 đến 7, được hiểu là chỉ để minh họa, và không làm giới hạn phần còn lại của sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các công bố được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây để tham khảo.

Trong số các ví dụ cụ thể này, các ví dụ 1-5 nêu các quy trình điều chế một số chất trung gian và 172 hợp chất có công thức (I) điển hình, cũng như số liệu phân tích đối với các hợp chất được điều chế; và các ví dụ 6 và 7 nêu các cách thức để kiểm tra các hợp chất này.

Được mô tả dưới đây là các quy trình được sử dụng để tổng hợp 172 hợp chất điển hình đã được mô tả trên đây.

Trừ khi có quy định khác, tất cả vật liệu ban đầu được sử dụng đều có bán trên thị trường và được sử dụng như được cung cấp. Các phản ứng cần điều kiện khan được thực hiện trong đồ thủy tinh được sấy khô bằng ngọn lửa và được làm nguội trong khí quyển argon hoặc nitơ. Trừ khi có quy định khác, các phản ứng được thực hiện trong khí argon hoặc khí nitơ và được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng phân tích thực hiện trên các tấm lưng kính (5 cm_10 cm) được phủ silica gel 60 F254 như được cung cấp bởi Merck. Việc hiển thị các sắc ký đồ được thực hiện bằng cách quan sát dưới đèn tia cực tím ($\lambda = 254$ nm), sau đó là nhúng trong dung dịch nBuOH của Ninhydrin (0,3% trọng lượng/thể tích) chứa axit axetic (3% thể tích/thể tích) hoặc dung dịch etanol của axit photphomolybdic (2,5% trọng lượng/thể tích) và cacbon hóa bằng súng bắn nhiệt. Các dung môi cho các

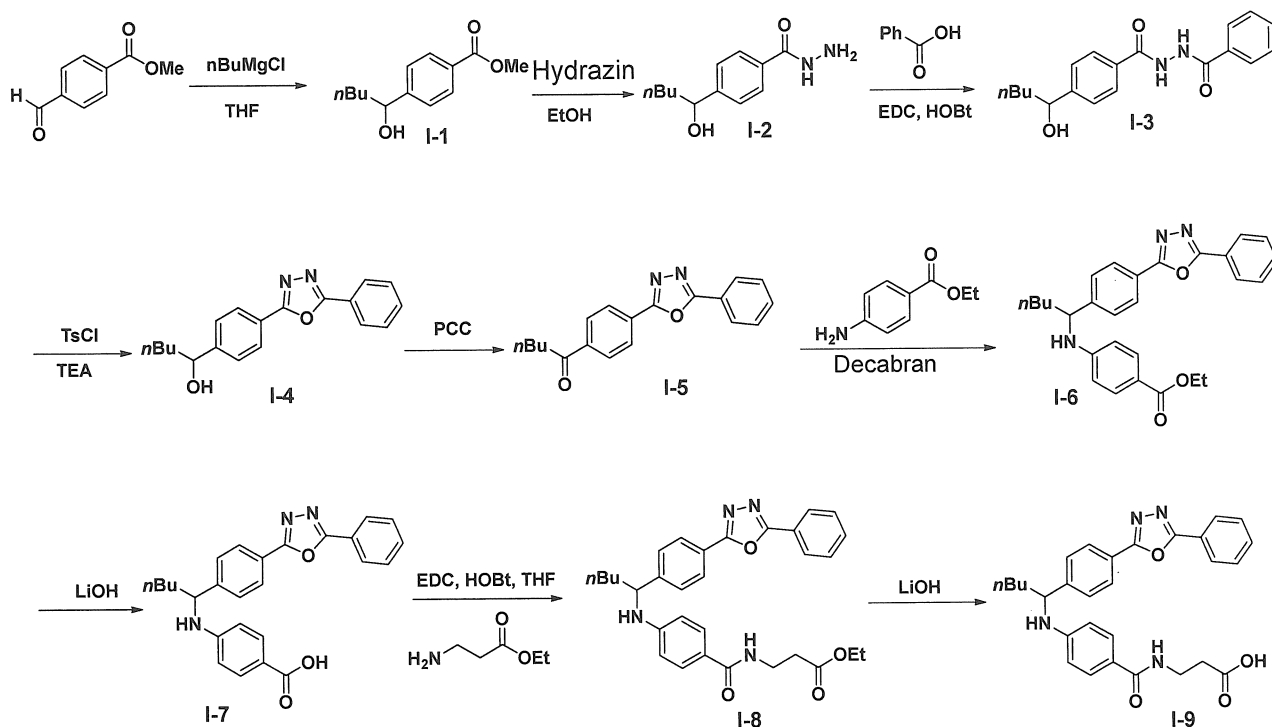
phản ứng được làm khô trong khí quyển argon hoặc nitơ trước khi sử dụng như sau: THF, Toluen, và DCM được làm khô bằng cột sàng phân tử khô 5A (Dried molecular Sieve 5A) (LC technology solution Inc) và DMF từ canxi hydrua hoặc dạng khan có bán trên thị trường. Sắc ký cột nhanh được sử dụng thường xuyên để tinh chế và tách hỗn hợp sản phẩm bằng cách sử dụng cột nhanh dùng một lần Silica Gel RediSep Rf (RediSep Rf Silica Gel Disposable Flash Columns), Gold® 20-40 / 40-60 micron silica gel và cột pha đảo có thể sử dụng lại RediSep Rf Gold® C18, 20-40 micron được cung cấp bởi RediSep. Các hệ dung môi rửa giải được đưa ra trong nồng độ thể tích/thể tích. Phổ ^{13}C và ^1H NMR được ghi lại trên Bruker AVIII (400 MHz). Cloroform-d hoặc dimetyl sulfoxit-d₆ và CD_3OD được sử dụng như dung môi và TMS (δ 0,00 ppm) như chuẩn nội. Các giá trị chuyển dịch hóa học được báo cáo trong ppm (parts per million - một phần một triệu) so với TMS trong đơn vị delta (δ). Các độ bội đỉnh được ghi là s (vạch đơn), br s (vạch đơn rộng), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), dd (vạch đôi của vạch đôi), dt (vạch đôi của vạch ba), m (nhiều vạch). Hằng số tạo cặp (J) được biểu hiện trong Hz. Khối phổ tia điện (ESMS - Electrospray mass spectra) được ghi lại bằng cách sử dụng khối quang phổ kế Thermo LTQ XL. Số liệu phổ được ghi là các giá trị m/z.

Ví dụ thực hiện sáng chế

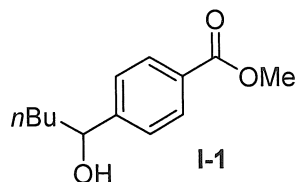
Ví dụ 1: Tổng hợp các hợp chất được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây

Sơ đồ dưới đây được theo dõi để tổng hợp các hợp chất từ 1-1 đến 1-62.

Sơ đồ I

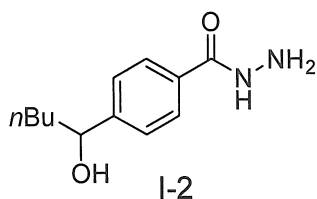


Bước I: Phản ứng Grignard



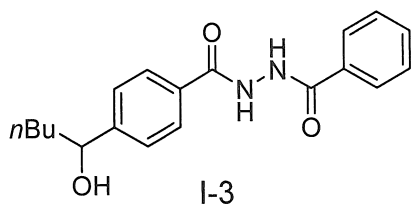
Dung dịch của methyl 4-formylbenzoat (9,84 g, 60,0 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được làm lạnh xuống -78°C . Dung dịch này được bổ sung từng giọt butylmagie clorua 2M (30 ml) trong thời gian 20 phút. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra methyl 4-(1-hydroxypentyl)benzoat I-1. Dầu không màu, hiệu suất (4,80 g, 36%).

Bước II: Tạo ra hydrazin



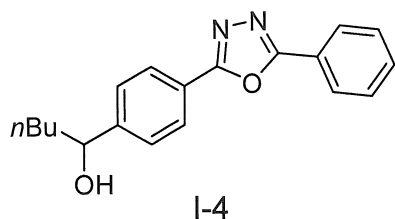
Dung dịch của metyl 4-(1-hydroxypentyl)benzoat (4,80 g, 21,59 mmol) trong EtOH tuyệt đối (30 ml) được bổ sung hydrazin monohydrat (2,50 g, 50 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt cho hồi lưu qua đêm, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong 60 ml H₂O, được lọc, được rửa bằng H₂O (2×50 ml) và EtOH (2×40 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục I-2 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (3,83 g, 80%).

Bước III: Amit hóa



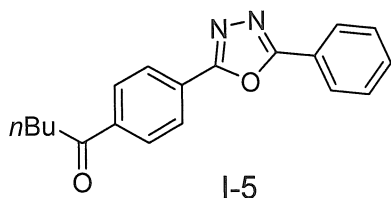
Dung dịch của I-2, axit benzoic (0,67 g, 5,5 mmol), EDCI (1,44 g, 7,5 mmol) và HOBT (1,15 g, 7,5 mmol) trong 20 ml DMF. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra sản phẩm chất rắn màu trắng I-3 (1,04 g, 64%).

Bước IV: Kết thành vòng



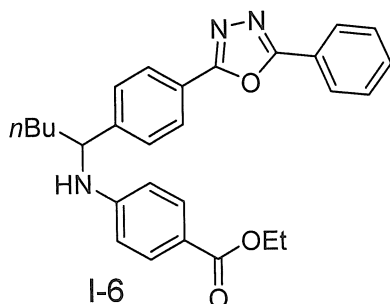
Các hợp chất I-3 (1,04 g, 3,2 mmol), TsCl (0,91 g, 4,8 mmol), và TEA (1,5 ml, 9,6 mmol) được trộn trong ACN (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô đặc để loại bỏ metanol và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua magie sulfat khan. Nó được lọc, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 30:100) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng I-4 (0,80 g, 81%).

Bước V: Oxy hóa



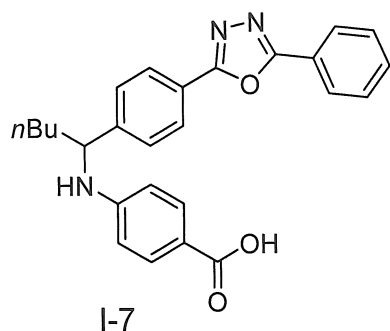
Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM (20 ml) và pyridinium cloromat (0,30 g, 1,4 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch được lọc bằng xelit và được cô đặc trong chân không. Phần cận được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (EA:Hexan = 10:100). Sản phẩm dưới dạng hợp chất rắn màu trắng I-5 (0,30 g, 100%).

Bước VI: Amin hóa khử



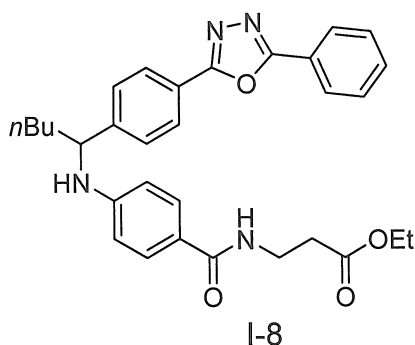
Dung dịch của I-5 (0,17 g, 0,58 mmol) trong metanol (5 ml) được bổ sung etyl 4-aminobenzoat (0,09 g, 0,53 mmol), và decaboran (0,04 g, 0,32 mmol) được khuấy qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ, sau đó được chiết bằng EtOAc và H₂O, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng EA:Hexan = 20:100 để thu được 0,36 g chất rắn màu trắng I-6.

Bước VII: Thủy phân



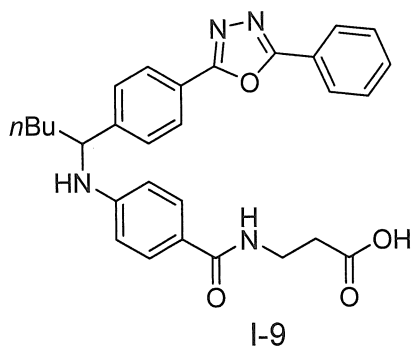
Hợp chất I-6 (0,45 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong dioxan (20 ml) sau đó bổ sung 2M / LiOH_(dung dịch) 20 ml. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay và được bổ sung HCl_(dung dịch) đến khi pH = 4~5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không để tạo ra chất thô rắn màu trắng I-7 (0,42 g, 100%).

Bước VIII: Amit hóa



Dung dịch của hợp chất I-7 (426 mg, 1 mmol), β -alanin etyl estehydroclorua (230 mg, 1,5 mmol), EDCI (288 mg, 1,5 mmol), Et_3N (304 mg, 3 mmol) và HOBt (229 mg, 1,5 mmol) trong THF khô (20 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 60:100) sản phẩm dầu không màu thu được I-8.

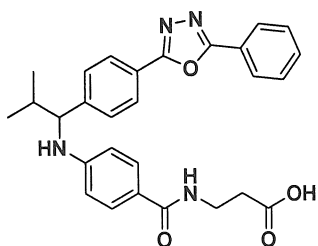
Bước IX: Thủy phân



Hợp chất I-8 (0,52 g, 1 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml) sau đó bổ sung 20 ml của 2M LiOH (dung dịch). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay và được bổ sung HCl (dung dịch) đến khi pH = 4~5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 khan và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm dầu màu nâu I-9 (0,21 g, 43%, hiệu suất 2 bước).

Hợp chất 1-1.

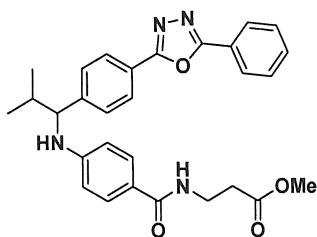
Axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,11 (br. s., 1H), 8,04-8,13 (m, 4H), 7,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 5H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 1-2.

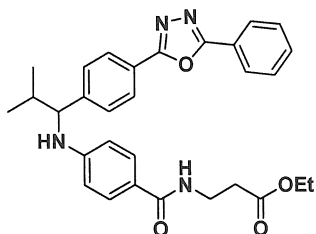
Metyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09-8,16 (m, 4H), 7,52-7,57 (m, 5H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,48-4,65 (m, 1H), 4,28 (br. s., 1H), 3,64-3,71 (m, 5H), 2,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,08-2,21 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).; MS(M+1): 499.

Hợp chất 1-3.

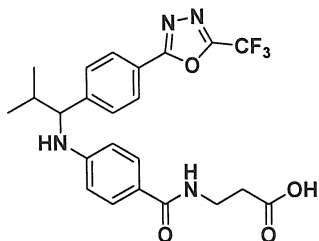
Etlyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,09-8,15 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56-7,68 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,09-1,19 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 513. HPLC: 99,6%

Hợp chất 1-4.

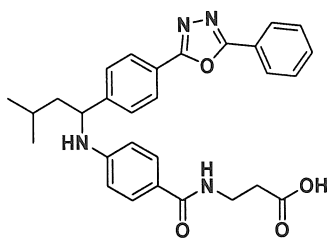
Axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,95-8,04 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,63-6,77 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,30 (br. s., 1H), 3,30 (br. s., 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 477.

Hợp chất 1-5.

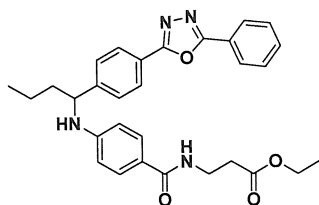
Axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,95-8,16 (m, 5H), 7,56-7,70 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47-4,64 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,63-1,88 (m, 2H), 1,36-1,59 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 1-6.

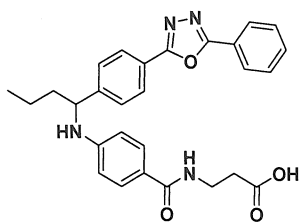
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,62 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 1-7.

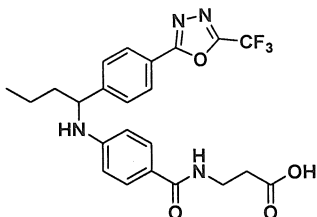
Axit 3-(4-((1-(4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (dd, $J = 7,6, 2,2$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,99 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 5H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,63-1,88 (m, 2H), 1,28-1,50 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Hợp chất 1-8.

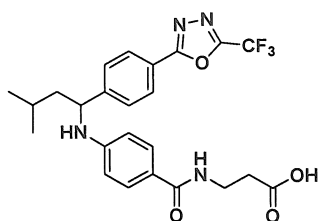
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-8,04 (m, 3H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,50-4,58 (m, 1H), 3,21-3,46 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 6,0$ Hz, 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.

Hợp chất 1-9.

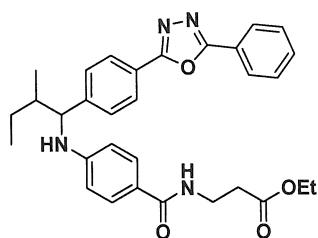
Axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-8,05 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 3,22-3,47 (m, 2H), 2,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,65-1,82 (m, 2H), 1,34-1,56 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 491.

Hợp chất 1-10.

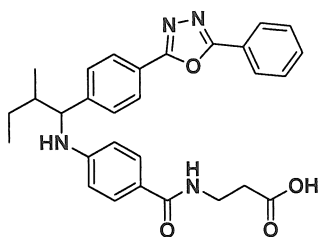
Etyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08-8,13 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47-7,56 (m, 5H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 6,52-6,60 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 4,10 (d, J = 7,2 Hz, 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.

Hợp chất 1-11.

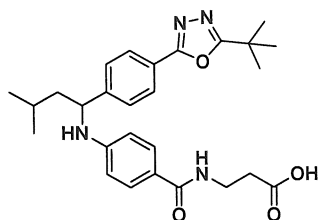
Axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,08-8,15 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 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 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 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.

Hợp chất 1-12.

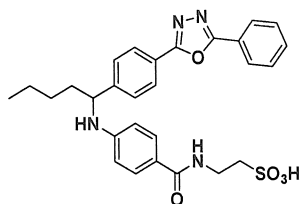
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3-methylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,51-4,57 (m, 1H), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 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.

Hợp chất 1-13.

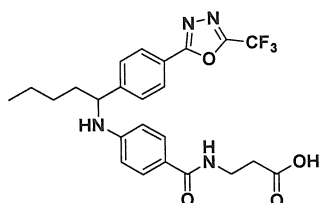
Axit 2-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)etan-1-sulfonic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02-8,13 (m, 5H), 7,59-7,66 (m, 5H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,43-4,59 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 535.

Hợp chất 1-14.

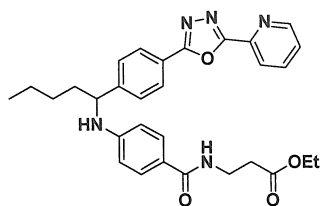
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,13 (br. s., 1H), 7,87-8,11 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 2H), 1,61-1,94 (m, 2H), 1,16-1,54 (m, 4H), 0,74-0,98 (m, 3H). MS(M+1): 491.

Hợp chất 1-15.

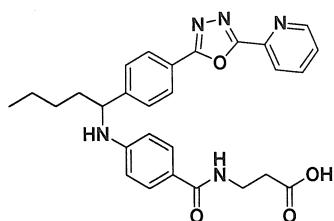
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6): δ 8,77-8,83 (m, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 8,03-8,13 (m, 3H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,51-3,63 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,80-1,99 (m, 2H), 1,30-1,62 (m, 4H), 1,14-1,24 (m, 3H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS(M+1): 528. Độ tinh khiết: 98,3%

Hợp chất 1-16.

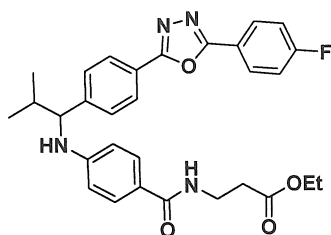
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(Pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,79-8,82 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96-8,09 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,23-3,43 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 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.

Hợp chất 1-17.

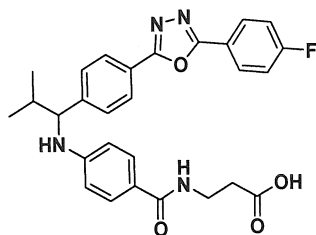
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 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 Hz, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 531.

Hợp chất 1-18.

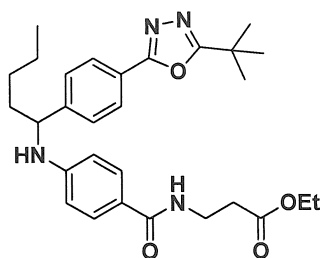
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13-8,23 (m, 2H), 8,06 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 6,62-6,73 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 503. HPLC: 100,0%

Hợp chất 1-19.

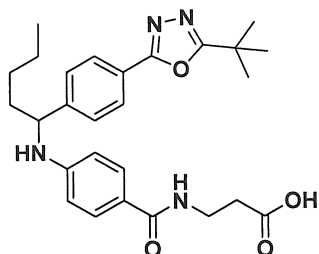
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,39-4,56 (m, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS(M+1): 507.

Hợp chất 1-20.

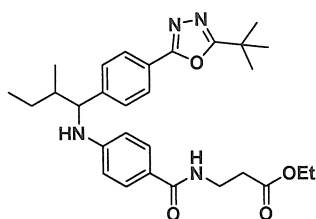
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,40-4,55 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 479.

Hợp chất 1-21.

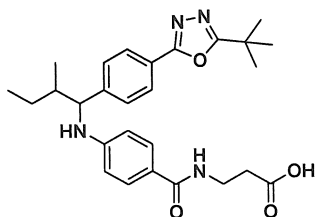
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,95-8,03 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 2H), 6,45-6,69 (m, 3H), 4,26-4,46 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 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 Hz, 5H), 0,67-1,02 (m, 6H). MS(M+1): 507.

Hợp chất 1-22.

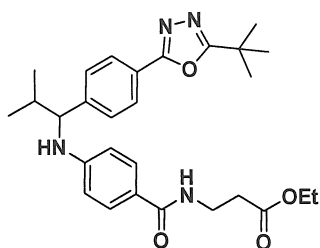
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97 (br. s., 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 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 Hz, 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.

Hợp chất 1-23.

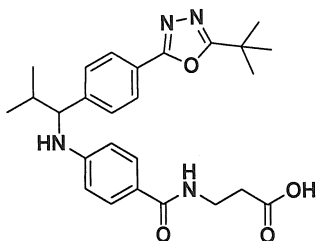
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,99 (t, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66(d, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25(t, 1H), 4,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,96-2,09 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 493.

Hợp chất 1-24.

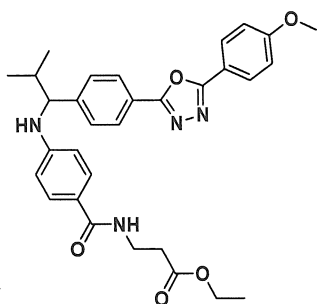
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25 (s, 1H), 2,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 8H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 465.

Hợp chất 1-25.

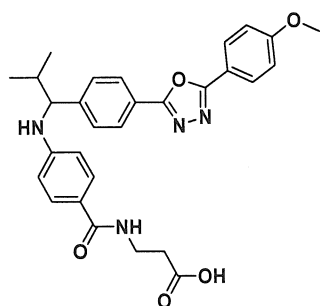
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-metoxypheyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 7H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,64-6,74 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,21-4,35 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 4H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 5H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 4H). MS(M+1): 543.

Hợp chất 1-26.

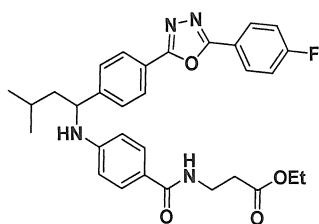
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01-8,08 (m, 7H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,12-7,22 (m, 3H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 515.

Hợp chất 1-27.

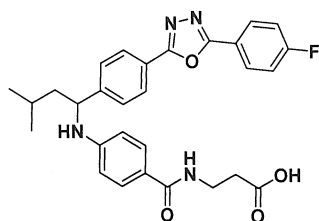
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 9,2$ Hz, 4H), 6,70-6,83 (m, 1H), 6,48-6,61 (m, 2H), 4,48-4,66 (m, 1H), 4,02 (q, $J = 7,2$ Hz, 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.

Hợp chất 1-28.

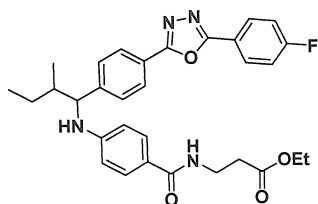
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,14 (br. s., 1H), 8,17 (br. s., 2H), 8,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,99 (br. s., 1H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,39-7,56 (m, 4H), 6,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 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.

Hợp chất 1-29.

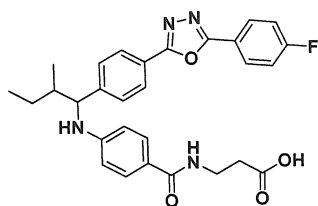
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14-8,20 (m, 2H), 7,97-8,07 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 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.

Hợp chất 1-30.

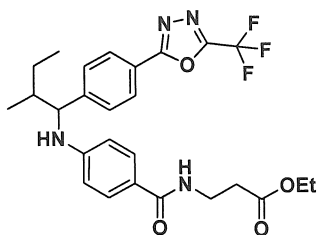
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,13 (br. s., 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 7,95-8,07 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 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.

Hợp chất 1-31.

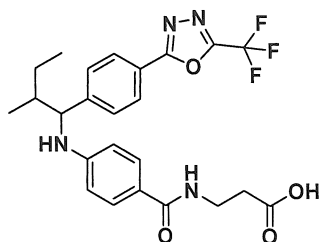
Etyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 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, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,62 (q, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,49 (td, $J = 7,0, 13,8$ Hz, 1H), 1,32-1,16 (m, 4H), 0,98-0,83 (m, 6H). MS(M+1): 519.

Hợp chất 1-32.

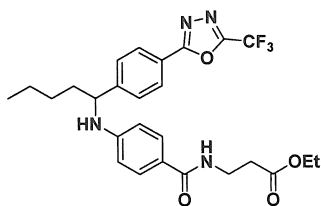
Axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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.

Hợp chất 1-33.

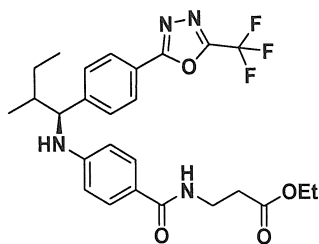
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-8,07 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,52 (q, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,64-1,91 (m, 2H), 1,21-1,50 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, 3H). MS(M+1): 519.

Hợp chất 1-34.

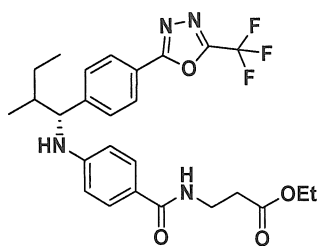
Etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97-8,04 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 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.

Hợp chất 1-35.

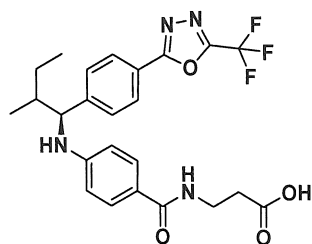
Etyl 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,93-8,08 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 2H), 6,47-6,76 (m, 3H), 4,31-4,49 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 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 Hz, 3H), 0,79-1,02 (m, 6H). MS(M+1): 518.

Hợp chất 1-36.

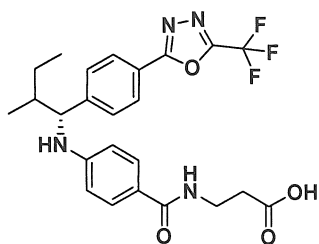
Axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,90-8,08 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 2H), 6,64-6,71 (m, 3H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 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.

Hợp chất 1-37.

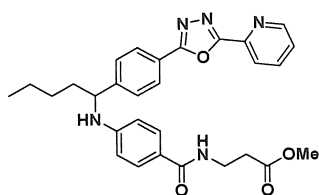
Axit 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,90-8,08 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 2H), 6,48-6,64 (m, 3H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 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.

Hợp chất 1-38.

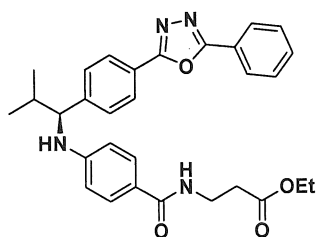
Metyl 3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,78-8,86 (dt, 1H), 8,23-8,28 (d, 1H), 8,06 (m, J = 8,3 Hz, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 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.

Hợp chất 1-39.

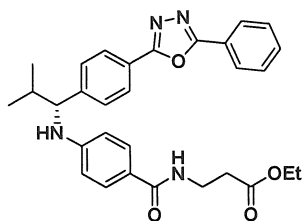
(S)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propylamino)benzamido)propanoat



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,08-8,15 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56-7,67 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,53-6,73 (m, 3H), 4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 1-40.

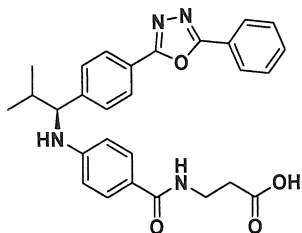
(R)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propylamino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,09-8,14 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96- 8,03 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (m, 3H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,2 Hz, 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 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 1-41.

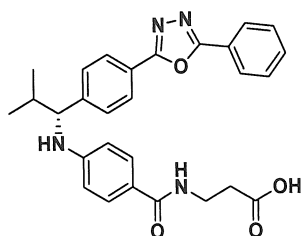
Axit (S)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propylamino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,09-8,14 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57-7,67 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,48-6,75 (m, 3H), 4,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,27-3,42 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00-2,14 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,75-0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 1-42.

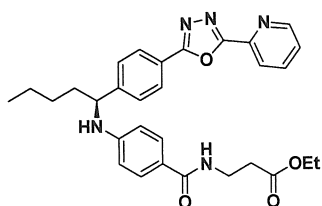
Axit (R)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propylamino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,08-8,14 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57-7,67 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,46-6,76 (m, 3H), 4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00-2,13 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 1-43.

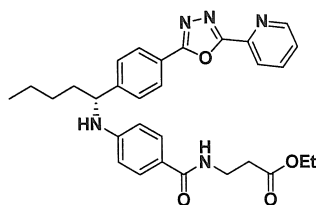
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,44-4,59 (m, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,4 Hz, 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 Hz, 3H), 0,81-0,89 (m, 3H). MS(M+1): 528.

Hợp chất 1-44.

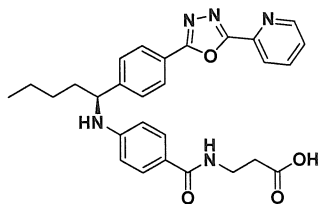
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 6,42-6,84 (m, 3H), 4,42-4,64 (m, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37-2,60 (m, 2H), 1,24-1,93 (m, 6H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,79-0,94 (m, 3H). MS(M+1): 528.

Hợp chất 1-45.

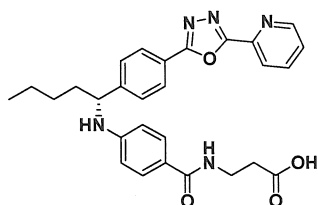
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,81 (dt, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,18-8,32 (m, 1H), 8,02-8,14 (m, 3H), 7,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,56-7,71 (m, 3H), 7,42-7,56 (m, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43-6,62 (m, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,43-4,61 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 3H), 2,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,83 (td, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 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).

Hợp chất 1-46.

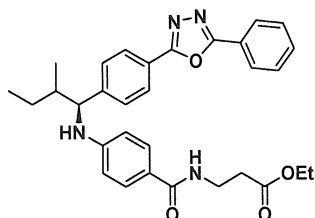
Axit (R)-3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,58-7,70 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,44-6,87 (m, 3H), 4,42-4,60 (m, 1H), 3,32-3,46 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,19-1,92 (m, 6H), 0,78-0,94 (m, 3H). MS(M+1): 500.

Hợp chất 1-47.

Etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat

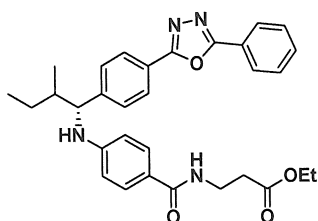


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14-8,08 (m, 2 H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,57-7,48 (m, 5 H), 7,43 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 2 H), 6,62-6,53 (m, 1 H), 6,51-6,42 (m, 2 H),

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, $J = 4,2, 6,2$ Hz, 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.

Hợp chất 1-48.

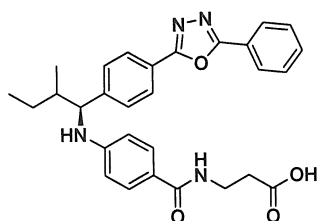
Etyl 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12-8,09 (m, 2 H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,53-7,47 (m, 5 H), 7,43 (dd, $J = 1,5, 8,3$ Hz, 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, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,66-3,59 (m, 2 H), 2,58-2,52 (m, 2 H), 1,85 (dd, $J = 2,9, 6,4$ Hz, 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.

Hợp chất 1-49.

Axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic

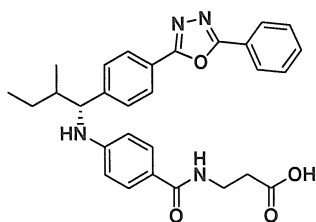


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (dd, $J = 2,2, 7,6$ Hz, 2H), 8,04 (dd, $J = 1,2, 8,6$ Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 5H), 7,41 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 2H), 6,73-6,63 (m, 1H), 6,43

(dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 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.

Hợp chất 1-50.

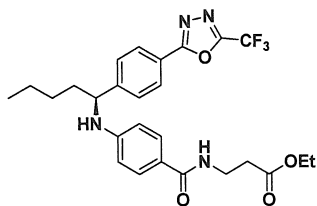
Axit 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11-8,06 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,41 (dd, $J = 1,5, 8,3$ Hz, 2H), 6,72 (br. s., 1H), 6,42 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 2 H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 1,89-1,78 (m, 1 H), 1,63-1,42 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 1H), 0,96-0,83 (m, 6H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 1-51.

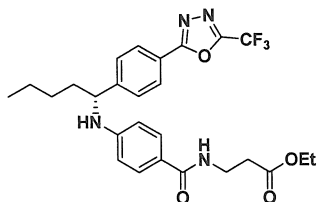
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07-8,00 (m, 2 H), 7,54-7,44 (m, 4 H), 6,59 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 6,48-6,37 (m, 2 H), 4,52-4,36 (m, 2 H), 4,11 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,66-3,56 (m, 2 H), 2,59-2,51 (m, 2 H), 1,81 (dt, $J = 2,7, 6,0$ Hz, 2 H), 1,46-1,27 (m, 4 H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,92-0,84 (m, 3 H). MS(M+1): 519.

Hợp chất 1-52.

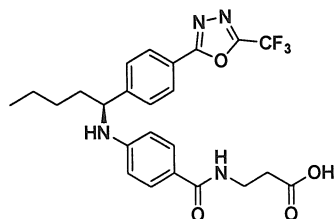
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09-7,97 (m, 2 H), 7,54-7,44 (m, 4 H), 6,59 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,47-6,38 (m, 2 H), 4,50-4,36 (m, 2 H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 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.

Hợp chất 1-53.

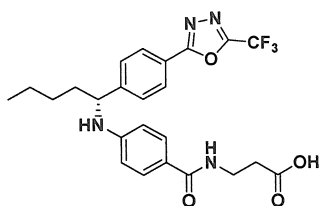
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08-7,97 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 4H), 6,66 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,47-6,37 (m, 2H), 4,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,46-1,27 (m, 4H), 0,91-0,80 (m, 3H), MS(M+1): 491.

Hợp chất 1-54.

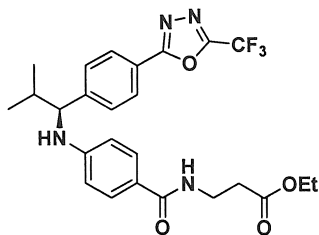
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,57 (q, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,42-1,24 (m, 4H), 0,86 (dt, $J = 1,7, 7,0$ Hz, 3H). MS(M+1): 491.

Hợp chất 1-55.

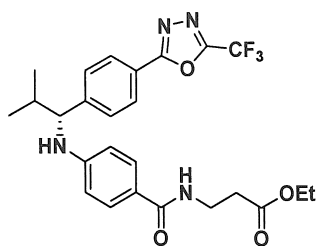
Etyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,05-7,99 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 6,69(d, $J = 6$ Hz, 1H), 6,56(d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,30 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS(M+1): 505.

Hợp chất 1-56.

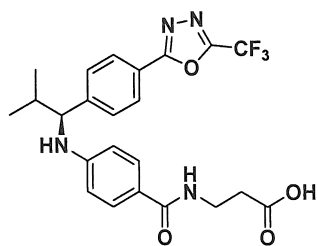
Etyl (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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.

Hợp chất 1-57.

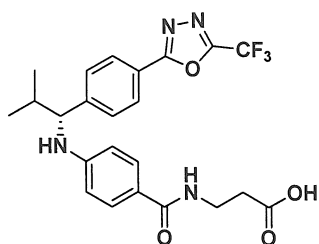
Axit (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 477.

Hợp chất 1-58.

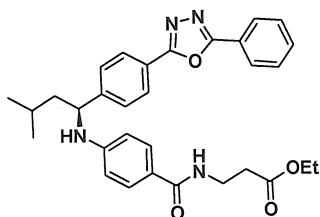
Axit (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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.

Hợp chất 1-59.

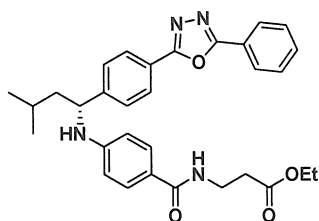
Etyl (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 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, $J = 6,1, 18,3$ Hz, 6H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 1-60.

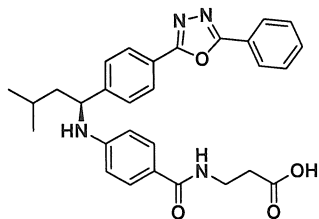
Etyl (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,15-8,00 (m, 4H), 7,55-7,42 (m, 7H), 6,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,51-6,42 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,10 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,62 (q, J = 6,2 Hz, 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 Hz, 6H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 1-61.

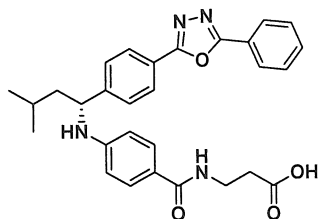
Axit (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13-7,97 (m, 4H), 7,55-7,38 (m, 7H), 6,83 (dd, J = 5,4, 14,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,8 Hz, 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.

Hợp chất 1-62.

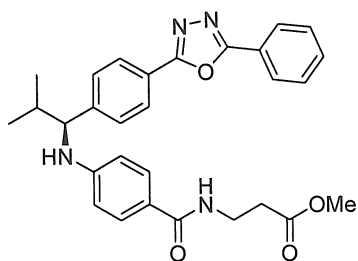
Axit (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (dddd, $J = 1,7, 3,9, 6,0, 19,7$ Hz, 4H), 7,55-7,40 (m, 7H), 6,77 (dt, $J = 5,6, 11,4$ Hz, 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.

Hợp chất 1-63.

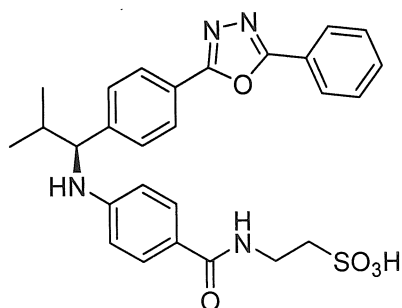
Metyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,09-8,14 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,00 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,57-7,67 (m, 5H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29-3,45 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 1-64.

Axit (S)-2-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)etan-1-sulfonic



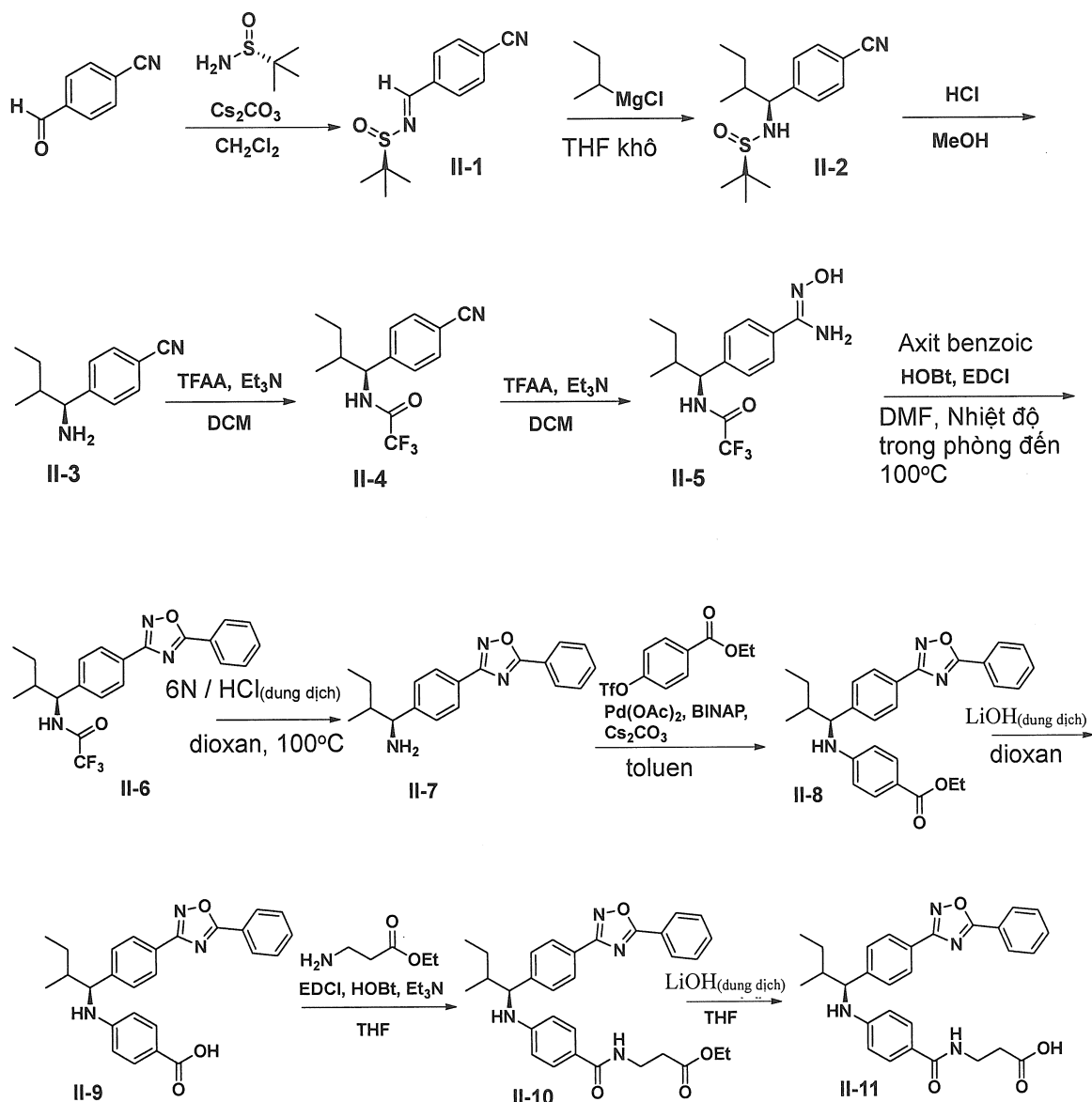
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,09 - 8,14 (m, 2H), 8,00-8,08 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 5H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H),

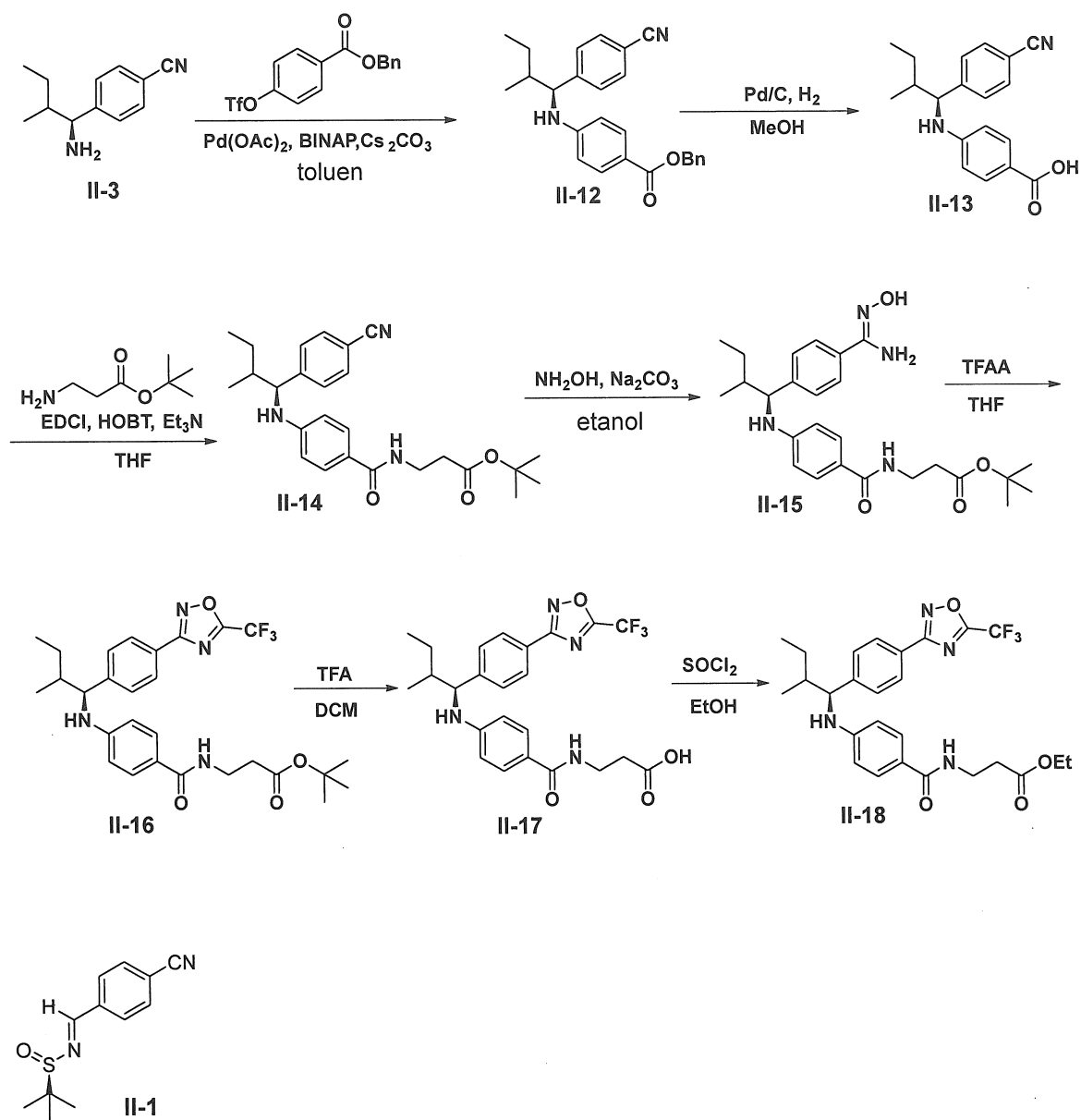
4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39-3,47 (m, 2H), 2,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 521.

Ví dụ 2: Tổng hợp các hợp chất được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây

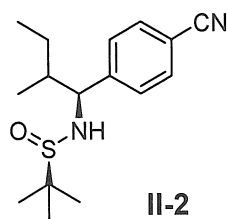
Sơ đồ dưới đây được theo dõi để tổng hợp các Hợp chất từ 2-1 đến 2-48.

Sơ đồ II

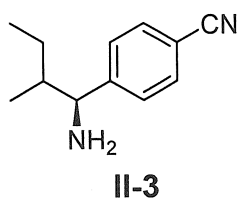




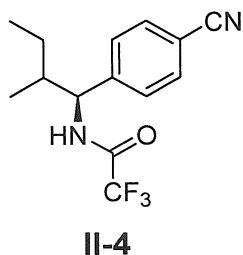
Dung dịch của 4-formylbenzonitril (7,27 g, 55,5 mmol), (S)-(+)-tert-butanesulfinamit (8,06 g, 66,5 mmol), và Cs_2CO_3 (21,68 g, 66,5 mmol) được trộn trong DCM (200 ml) được gia nhiệt cho hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này, được cô đặc để loại bỏ metanol và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua magie sulfat khan. Nó được lọc, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm chất rắn màu trắng II-1 (13,6 g, 100%).



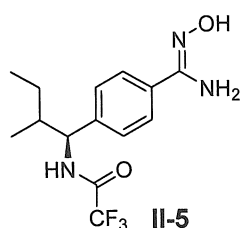
Dung dịch của hợp chất II-1 (6,80 g, 29,0 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml) được làm lạnh xuống -78°C . Dung dịch này được bổ sung từng giọt sec-butylmagie clorua 1,2M (25 ml) trong thời gian 20 phút. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra hợp chất II-2. Chất rắn không màu, hiệu suất (7,2 g, 85%).



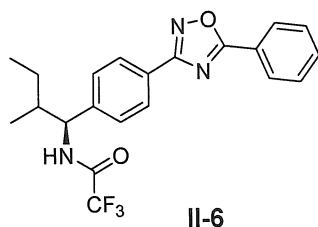
Hợp chất II-2 (2,00 g, 6,84 mmol) được tạo huyền phù trong 2M / HCl trong MeOH (30 ml) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, HCl dư thừa được trung hòa bằng cách bổ sung từng giọt NaHCO_3 (dung dịch) đến khi pH = 10. Sau đó nó được chiết bằng EA và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 khan và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra sản phẩm thô II-3.



Trifloaxetic anhydrua (1,0 ml, 6,84 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch anilin (1,30 g, 6,84 mmol), triethylamin (1,0 ml, 6,84 mmol) trong CH_2Cl_2 . Phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi làm bay hơi các dung môi dưới áp suất giảm, hỗn hợp thu được được rửa bằng nước và EA, lớp hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 . Tạo ra sản phẩm thô II-4.

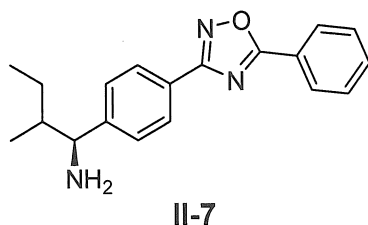


Hydroxylamin hydroclorua (1,66 g, 23,94 mmol) và natri cacbonat (1,50 g, 13,68 mmol) được bổ sung vào dung dịch II-4 (1,94 g, 6,84 mmol) trong etanol (20 ml) được hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat để tạo ra sản phẩm thô II-5 (dầu không màu) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

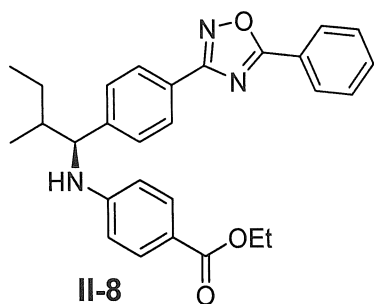


Dung dịch của axit benzoic (0,84 g, 6,84 mmol), HOBt (1,26 g, 8,21 mmol) và EDCI (1,44 g, 7,53 mmol) trong DMF ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung dung dịch của benzamidin (300 mg, 2,20 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (abs, 2 ml) vào hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được hồi lưu 3

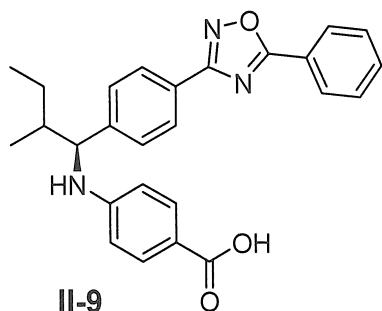
giờ. Khi nguyên liệu ban đầu đã hết, nước được bổ sung vào phần cạn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra phần cạn. Tinh chế phần cạn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 10:90) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng II-6 (1,8 g, 65%). Hiệu suất = $1,80 / 2,7593 = 65\%$



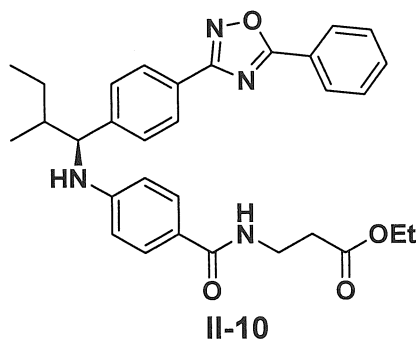
II-6 (1,80 g, 4,46 mmol) được hòa tan trong dioxan (30 ml) sau đó bổ sung 6M HCl_(dung dịch) 30 ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (dầu màu vàng) II-7 (1,4 g, 100%).



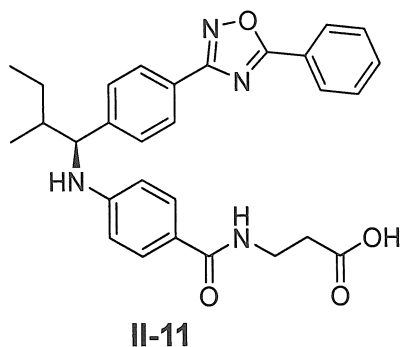
Pd(OAc)₂ (0,11 g, 0,5 mmol), BINAP (0,62 g, 1 mmol), Xesi cacbonat (2,91 g, 8,92 mmol), etyl 4-(triflometylsulfonyloxy)benzoat (1,60 g, 5,35 mmol), và R-ANU-NH₂ (1,40 g, 4,46 mmol) trong 30 ml toluen được xối bằng khí nitơ trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong bể dầu ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ xung quanh, pha loãng với EtOAc, lọc qua rửa Xelit với EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, và được cô đặc để thu được hỗn hợp thô. Tinh chế phần cạn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 8:92) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng II-8 (1,1 g, 54%).



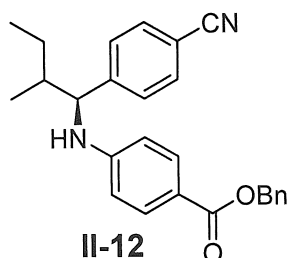
II-8 (0,5 g, 1,09 mmol) được hòa tan trong dioxan (20 ml) sau đó bổ sung 2M LiOH(dung dịch) 20 ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay và được bổ sung HCl(dung dịch) đến khi pH = 4~5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô II-9 (0,43 g, 89%).



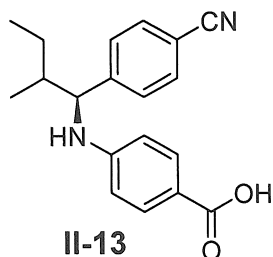
Dung dịch của II-9 (1,0 g, 2,34 mmol), beta-alanin etyl este. HCl (0,54 g, 3,51 mmol), EDCI (0,67 g, 3,51 mmol), Et₃N (0,71 g, 7,02 mmol) và HOBT (0,54 g, 3,51 mmol) trong 30ml THF khô. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 30:70) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng II-10 (0,9 g, 73%).



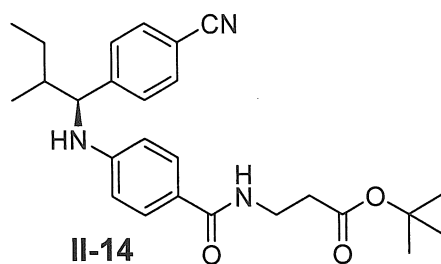
Hợp chất II-10 (0,6 g, 1,14 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml) sau đó bổ sung 2M / LiOH(dung dịch) 20 ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay và được bổ sung HCl(dung dịch) đến khi pH = 4~5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 45:50) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng II-11(0,3 g, 53%).



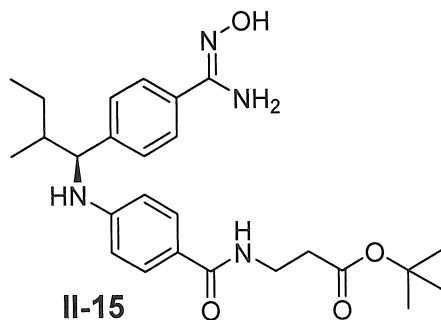
Dung dịch của II-11 (1,9 g, 10 mmol), BINAP (3,1 g, 5 mmol), benzyl 4-(((triflormetyl)sulfonyl)oxy)benzoat (4,36 g, 12 mmol) và Cs₂CO₃ (6,57 g, 20 mmol) trong 70 ml Tol được xối bằng khí nitơ trong 30 phút. Pd(OAc)₂ (0,57 g, 2,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy trong bể dầu ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ xung quanh, pha loãng với EtOAc, lọc qua rửa Xelit với EtOAc. Hỗn hợp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, và được cô đặc để thu được hỗn hợp thô. Tinh chế phân cận dầu thô bằng 40 g sắc ký cột với 10% EA trong hexan để thu được II-12 (2,6 g, 65%).



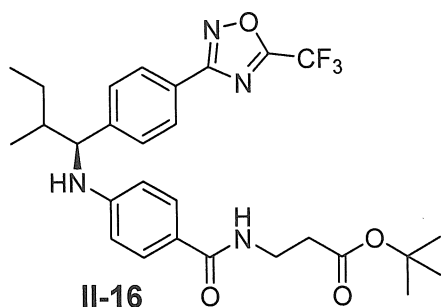
II-12 (2,6 g, 6,5 mmol) được hòa tan trong 50 ml MeOH, sau đó bổ sung Pd/C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Loại bỏ chất xúc tác bằng xelit và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô II-13 (2 g, 99%).



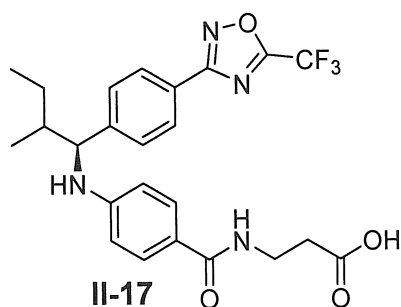
Dung dịch của II-13 (2,0 g, 6,5 mmol), tert-butyl 3-aminopropanoat hydroclorua (1,76 g, 10 mmol), EDCI (2,5 g, 13 mmol), DIPEA (2,5 g, 13 mmol) và HOBT (2,0 g, 13 mmol) trong THF khô (30 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra sản phẩm thô II-14 (1,97 g, 70%).



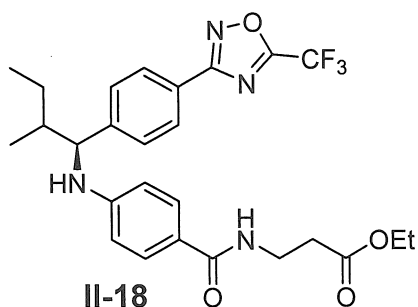
Hydroxylamin hydroclorua (1,1 g, 15,8 mmol) và natri cacbonat (0,96 g, 9 mmol) được bổ sung vào dung dịch II-14 (1,97 g, 4,5 mmol) trong etanol (20 ml) được hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat để tạo ra sản phẩm thô II-15 (dầu không màu) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.



Dung dịch của II-15 (1,94 g, 4,5 mmol) trong THF khô 20 ml được bổ sung từng giọt TFAA (1,03 g, 4,9 mmol). Dung dịch màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển trơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được kết tủa trong chân không. Sản phẩm thô được rửa bằng EtOAc (100 ml) để thu được II-16 (1,68 g, 2 bước 68%).



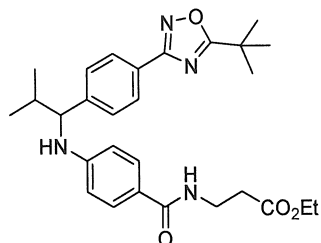
Dung dịch của II-16 (1,1 g, 2 mmol) trong DCM (10 ml), và TFA (1,5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được chia tách giữa DCM và H₂O. Làm khô (MgSO₄) và cô đặc để tạo ra sản phẩm II-17 (0,6 g, 61%).



II-17 (0,5 g, 1 mmol) được hòa tan trong 10 ml EtOH và SOCl_2 (1 ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được chia tách giữa EA và H_2O . Làm khô (MgSO_4) và cô đặc để tạo ra sản phẩm II-18 (0,45 g, 87%).

Hợp chất 2-1.

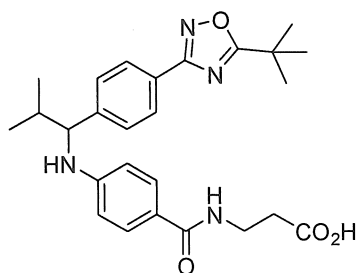
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,2 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,61 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). MS(M+1): 493.

Hợp chất 2-2.

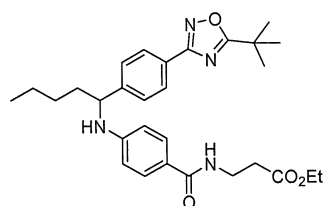
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53-7,47 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 465.

Hợp chất 2-3.

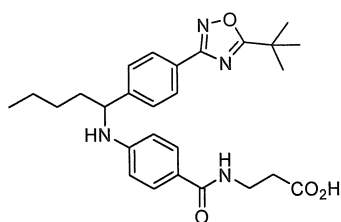
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02(d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58(t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,5 Hz, 3H). MS(M+1): 507.

Hợp chất 2-4.

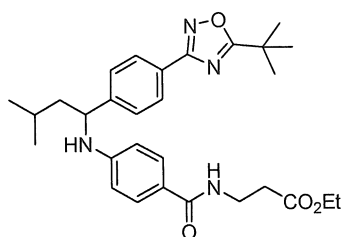
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54-7,48 (m, 4H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 479.

Hợp chất 2-5.

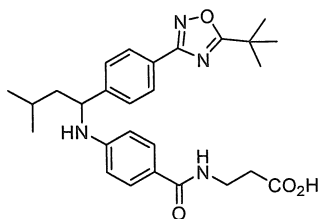
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-3-methylbutyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,11 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 507.

Hợp chất 2-6.

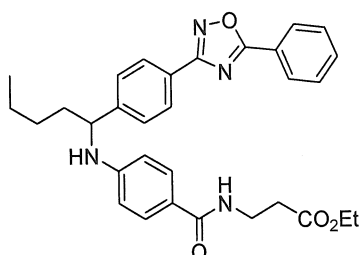
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-3-methylbutyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 479.

Hợp chất 2-7.

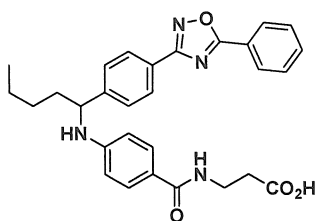
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 4H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,5 Hz, 3H). MS(M+1): 527

Hợp chất 2-8.

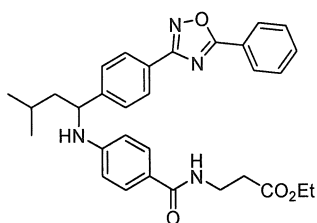
Axit 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,48 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-9.

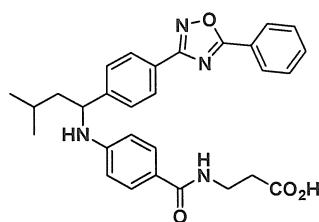
Etyl 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61-7,49 (m, 5H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,76-1,62 (m, 3H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 6,5 Hz, 3H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 2-10.

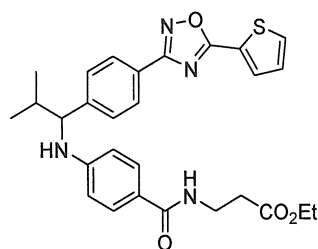
Axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,03-8,01 (m, 3H), 7,75-7,58 (m, 5H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,35 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,53-1,48 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). MS(M+1): 499

Hợp chất 2-11.

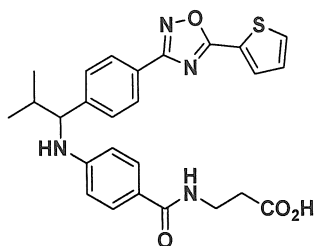
Etyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,63 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). MS(M+1): 519.

Hợp chất 2-12.

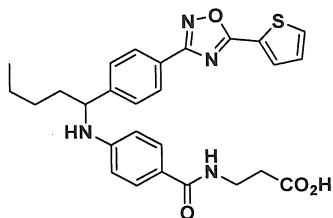
Axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11-8,06 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 491

Hợp chất 2-13.

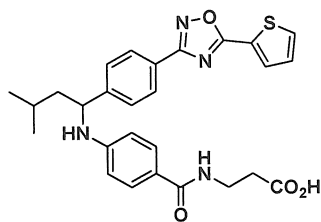
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11-8,06 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,6 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,41 (t, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 505.

Hợp chất 2-14.

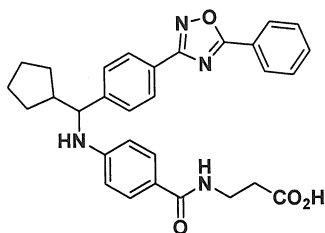
Axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10-8,08 (m, 1H), 8,07-7,97 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 4,9, 3,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,54 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,53-1,48 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 505

Hợp chất 2-15.

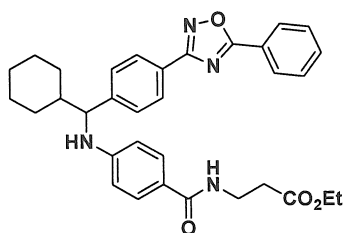
Axit 3-(4-((cyclopentyl(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,01-7,98 (m, 3H), 7,73-7,59 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,36 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,3 Hz, 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.

Hợp chất 2-16.

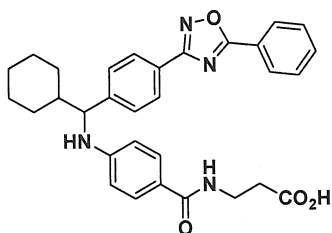
Etyl 3-(4-((cyclohexyl(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63-7,49 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,56 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,64 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 4H), 1,27-1,06 (m, 8H). MS(M+1): 553

Hợp chất 2-17.

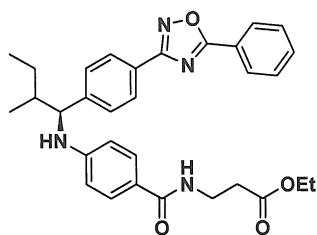
Axit 3-(4-((cyclohexyl(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02-7,95 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,66 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 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.

Hợp chất 2-18.

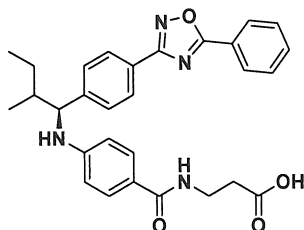
Etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 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 Hz, 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.

Hợp chất 2-19.

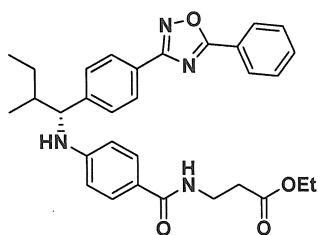
Axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (d, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 2H), 1,76-1,95 (m, 1H), 1,12-1,66 (m, 2H), 0,75-1,03 (m, 6H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-20.

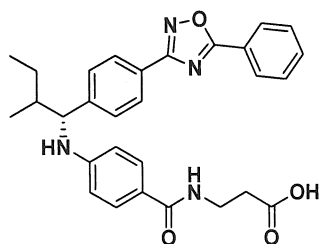
Etyl 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 8,0, 5,6$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 2H), 6,56-6,70 (m, 3H), 4,26-4,49 (m, 1H), 3,94-4,13 (m, 2H), 3,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 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.

Hợp chất 2-21.

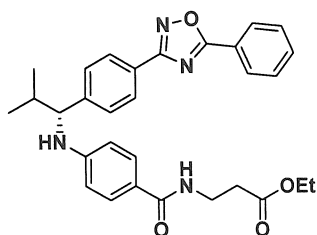
Axit 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 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.

Hợp chất 2-22.

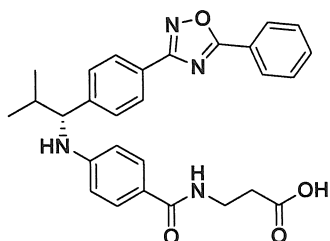
Etyl (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 7,43-7,53 (m, 2H), 6,51-6,68 (m, 3H), 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34-3,45 (m, 2H), 2,39-2,55 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 2-23.

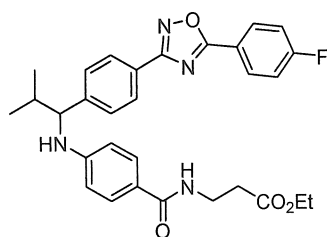
Axit (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47-6,67 (m, 3H), 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96-2,12 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 2-24.

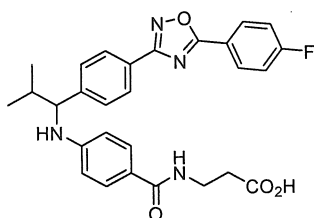
Etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,22-8,19 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,01 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 531

Hợp chất 2-25.

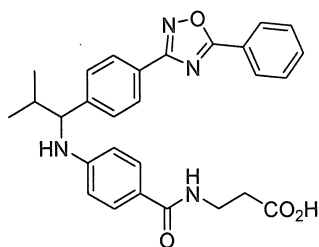
Axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,46-7,43 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,54 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,241 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,75-2,71 (m, 2H), 1,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,10 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 503

Hợp chất 2-26.

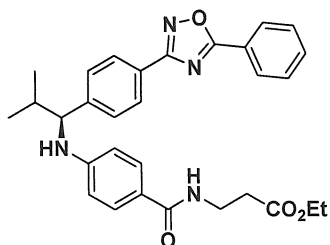
Axit 3-(4-((2-methyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 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 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 2-27.

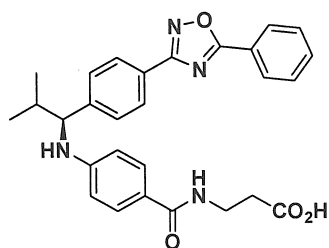
Etyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,56-6,69 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,0 Hz, 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 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 2-28.

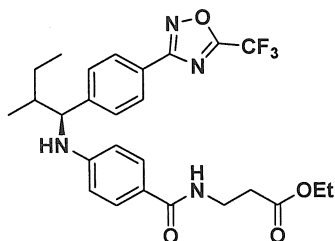
Axit (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,56-6,68 (m, 3H), 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,24-3,42 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 2-29.

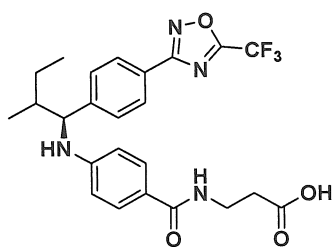
Etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 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 Hz, 2H), 2,58 (td, J = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 1,14-1,99 (m, 6H), 0,75-1,09 (m, 6H). MS(M+1): 519.

Hợp chất 2-30.

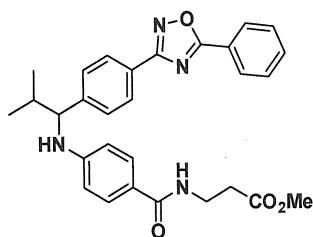
Axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 2H), 2,57 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 1,10-2,01 (m, 3H), 0,71-1,06 (m, 6H). MS(M+1): 491.

Hợp chất 2-31.

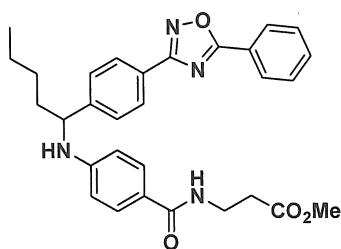
Metyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,53 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,01 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-32.

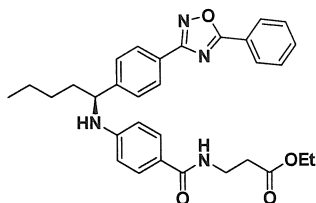
Metyl 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 2,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 4H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 2-33.

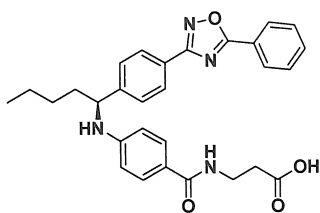
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,49-1,22 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 2-34.

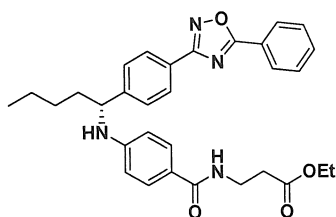
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,1 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-35.

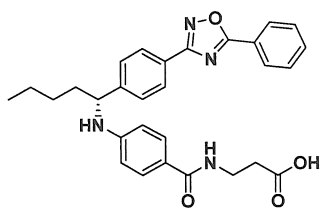
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 2-36.

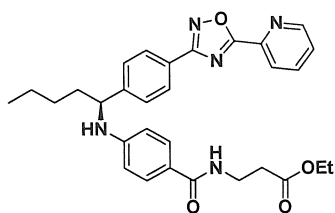
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 2 H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,88-1,78 (m, 1 H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,47-1,26 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-37.

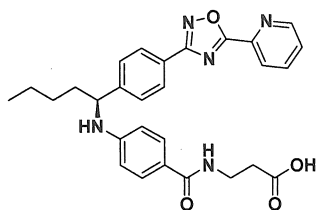
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)enzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,69 (ddd, J = 1,0, 4,9, 7,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 6,4 Hz, 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 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(M+1): 528.

Hợp chất 2-38.

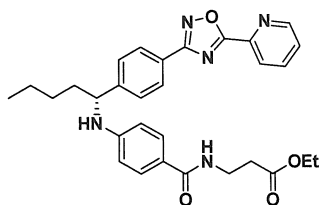
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,49 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,46-1,25 (m, 4 H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(M+1): 500.

Hợp chất 2-39.

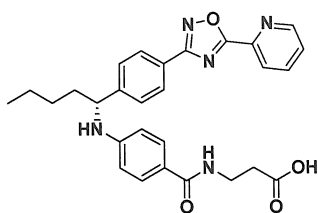
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,82 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,70 (ddd, J = 1,0, 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(M+1): 528.

Hợp chất 2-40.

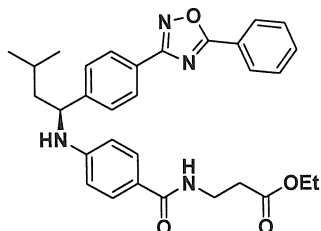
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,98 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 4,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,48-1,24 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS(M+1): 500.

Hợp chất 2-41.

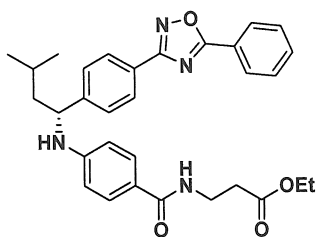
Etyl (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12-8,23 (m, 2H), 7,96-8,07 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,02 (q, $J = 7,2$ Hz, 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, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 2-42.

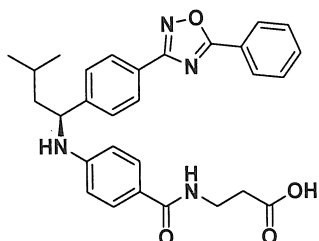
Etyl (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12-8,21 (m, 2H), 7,96-8,07 (m, 3H), 7,72 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,59 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 6,74 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 6,56 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,02 (q, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 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, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 0,96 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 0,91 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 2-43.

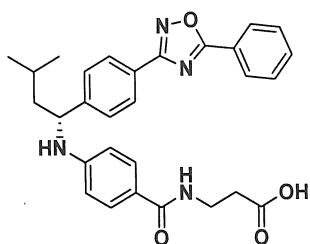
Axit (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,52 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,74 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 6,57 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 4,50-4,58 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 2H), 2,43 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 1H), 0,96 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 0,90 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-44.

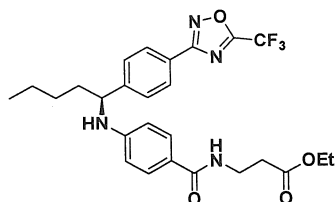
Axit (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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, $J=8,3\text{Hz}, 2\text{H}$), 7,51 (d, $J=8,8\text{Hz}, 2\text{H}$), 6,74 (d, $J=7,3\text{Hz}, 1\text{H}$), 6,56 (d, $J=8,8\text{Hz}, 2\text{H}$), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 2H), 2,43 (t, $J=7,1\text{Hz}, 2\text{H}$), 1,65-1,82 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 3H), 0,91 (d, $J=6,4\text{Hz}, 3\text{H}$). MS(M+1): 499.

Hợp chất 2-45.

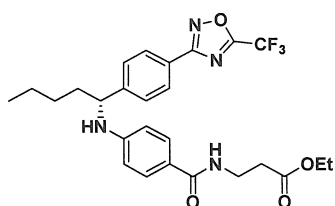
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,93-8,05 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,3\text{ Hz}, 2\text{H}$), 7,49 (d, $J = 8,3\text{ Hz}, 2\text{H}$), 6,77 (d, $J = 7,8\text{ Hz}, 1\text{H}$), 6,53 (d, $J = 8,8\text{ Hz}, 2\text{H}$), 4,44-4,55 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,3\text{ Hz}, 2\text{H}$), 3,39 (q, $J = 6,5\text{ Hz}, 2\text{H}$), 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, $J = 7,1\text{ Hz}, 3\text{H}$), 0,85 (t, $J = 7,1\text{ Hz}, 3\text{H}$). MS(M+1): 519.

Hợp chất 2-46.

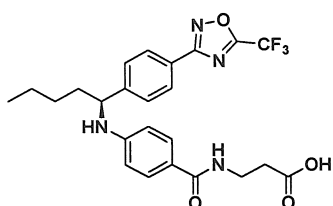
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,93-8,05 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,44-4,55 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,5 Hz, 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 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(M+1): 519.

Hợp chất 2-47.

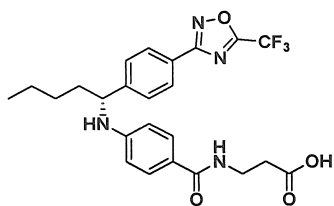
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(trifluorometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 491.

Hợp chất 2-48.

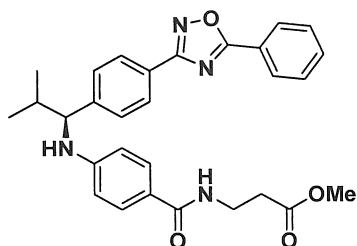
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(trifluorometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8, 2H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,6 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 491.

Hợp chất 2-49.

Metyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat

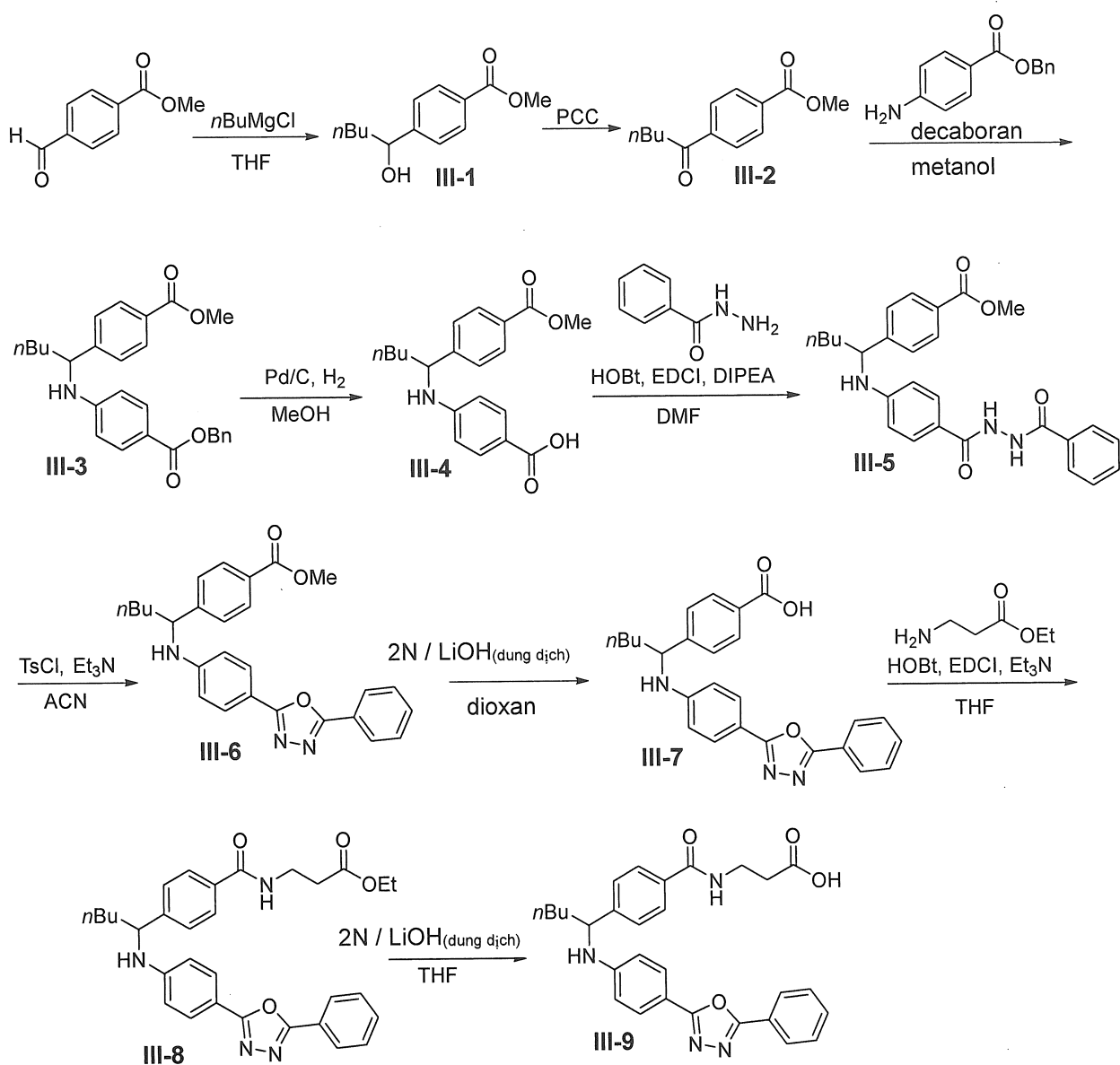


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14-8,19 (m, 2H), 7,97- 8,03 (m, 3H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 6,64- 6,68 (m, 1H), 6,54-6,59 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,55-3,56 (m, 3H), 2,68 (s, 8H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,01-1,06 (m, 3H), 0,79-0,84 (m, 3H) MS(M+1): 499.

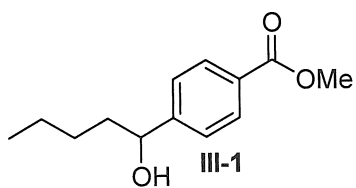
Ví dụ 3: Tổng hợp các hợp chất được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây

Sơ đồ dưới đây được theo dõi để tổng hợp các hợp chất từ 3-1 đến 3-15.

Sơ đồ III

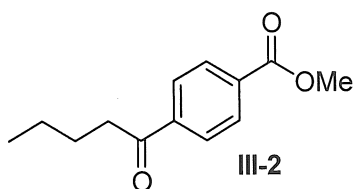


Bước I: Phản ứng Grignard



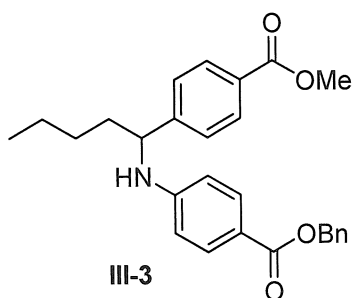
Dung dịch của methyl 4-formylbenzoat (9,84 g, 60,0 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được làm lạnh xuống -78°C . Dung dịch này được bổ sung từng giọt butylmagie clorua 2M (30 ml) trong thời gian 20 phút. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra methyl 4-(1-hydroxypentyl)benzoat III-1. Dầu không màu, hiệu suất (4,80 g, 36%).

Bước II: Phản ứng oxy hóa.



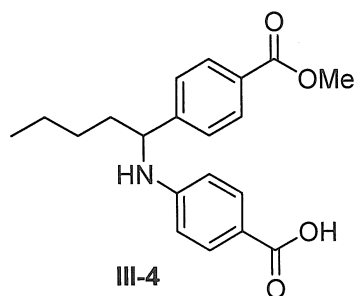
Dung dịch của methyl 4-(1-hydroxypentyl)benzoat III-1 (4,45 g, 20,0 mmol) trong DCM tuyệt đối (100 ml) được bổ sung PCC (6,04 g, 28,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được lọc bằng xelit để loại bỏ PCC còn sót lại. Sau đó được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (EA:Hex = 10:90) tạo ra hợp chất III-2, chất rắn màu trắng, hiệu suất (4,10 g, 93%).

Bước III: Phản ứng amin hóa khử.



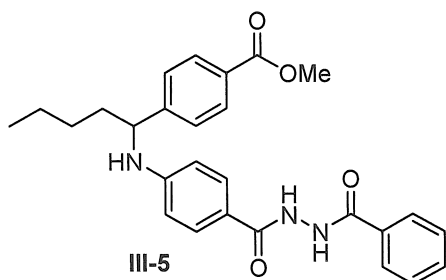
Dung dịch của hợp chất III-2 (1,10 g, 5 mmol), benzyl 4-aminobenzoat (1,05 g, 4,6 mmol) và decaboran (0,34 g, 2,75 mmol) trong 20 ml metanol. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Tinh chế phần cặn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 35:65) sản phẩm dầu không màu thu được III-3 (1,90 g, 88%).

Bước IV: Phản ứng khử bảo vệ.



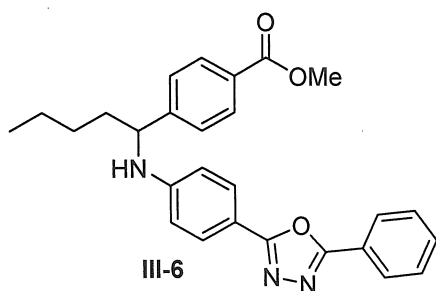
Hợp chất III-3 (1,90 g, 4,40 mmol) được hòa tan trong metanol (100 ml) sau đó bổ sung Pd/C và bình cầu khí H₂. Phản ứng được duy trì qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay. Nó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm chất rắn màu trắng III-4 (0,8 g, 53%).

Bước V: Phản ứng amit hóa.



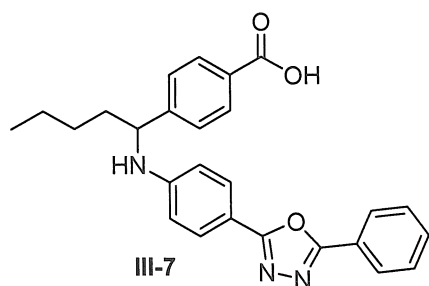
Dung dịch của III-4 (2,34 g, 6,85 mmol), benzohydrazit (7,7 g, 7,53 mmol), EDCI (2,0 g, 10,28 mmol) và HOBt (1,58 g, 10,28 mmol) được điều chế trong 30 ml DMF. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra sản phẩm chất rắn màu trắng III-5 (1,0 g, 93%).

Bước VI: Phản ứng kết thành vòng.



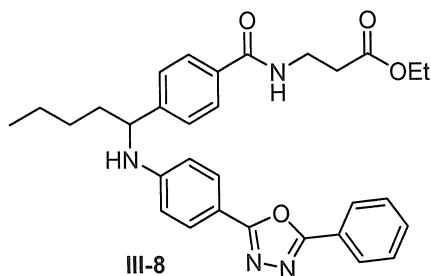
Các hợp chất III-5 (1,0 g, 2,2 mmol), TsCl (0,62 g, 3,3 mmol), và TEA (1,0 ml, 6,51 mmol) được trộn trong ACN (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này, được cô đặc để loại bỏ metanol và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua magie sulfat khan. Nó được lọc, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 40:60) sản phẩm dầu không màu thu được III-6 (0,70 g, 73%).

Bước VII: Phản ứng thủy phân.



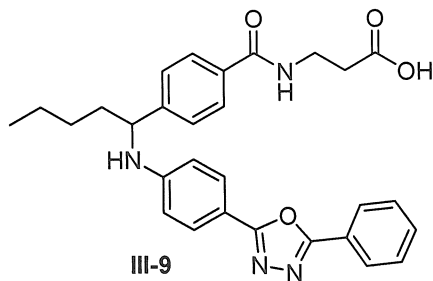
Hợp chất III-6 (0,70 g, 1,58 mmol) được hòa tan trong dioxan (20 ml) sau đó bổ sung 2M LiOH_(dung dịch) 20 ml. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay và được bổ sung HCl_(dung dịch) đến khi pH = 4~5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (chất rắn màu trắng) III-7 (0,74 g, 108%).

Bước VIII: Phản ứng amit hóa.



Dung dịch của hợp chất III-7 (0,36 g, 0,84 mmol), β -alanin etyl estehydroclorua (0,19 g, 1,27 mmol), EDCI (0,24 g, 1,27 mmol), Et₃N (0,26 g, 2,54 mmol) và HOBt (0,19 g, 1,27 mmol) 30 ml THF khô. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Cô đặc tiếp trong chân không để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 60:40) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng III-8 (0,30 g, 68 %).

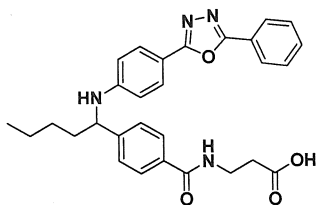
Bước IX: Phản ứng thủy phân.



Hợp chất III-8 (0,20 g, 0,38 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml) sau đó bổ sung 2M LiOH_(dung dịch) 20 ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay và được bổ sung HCl_(dung dịch) đến khi pH = 4~5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lọc hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ khan và được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn dầu thô bằng sắc ký cột (EA:Hex = 90:10) thu được sản phẩm chất rắn màu trắng III-9 (0,17 g, 89%).

Hợp chất 3-1.

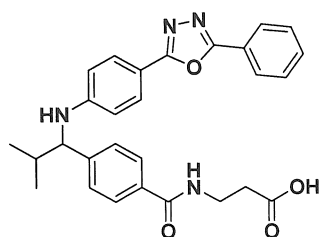
Axit 3-(4-(1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)pentyl)benzamido)propanoic



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 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.

Hợp chất 3-2.

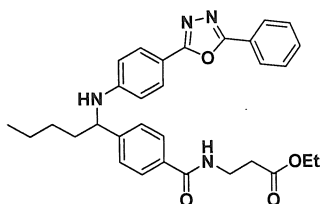
Axit 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)propyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 4H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,40-3,45 (m, 2H), 1,99 - 2,10 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 3-3.

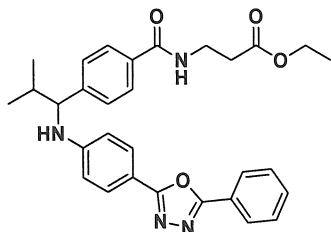
Etyl 3-(4-(1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)pentyl)benzamido)propanoat



^1H NMR(400 MHz, 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 Hz, 2H), 6,98-7,12 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,41-4,59 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,54 (t, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 3-4.

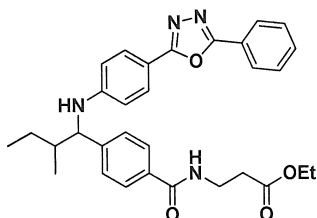
Etyl 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)propyl)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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.

Hợp chất 3-5.

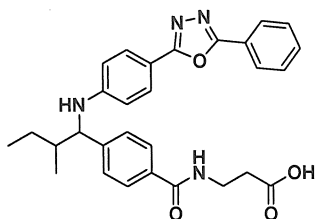
Etyl 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)butyl)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 2H), 6,83-7,04 (m, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 2H), 4,26-4,52 (m, 1H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,73-1,92 (m, 1H), 1,03-1,46 (m, 5H), 0,65-0,99 (m, 6H). MS(M+1): 527.

Hợp chất 3-6.

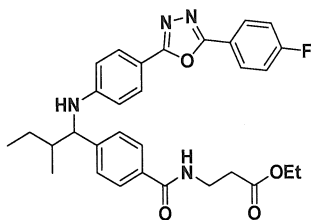
Axit 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)butyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,19 (br. s., 1H), 8,43 (t, J = 5,6 Hz, 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 Hz, 2H), 6,84-7,02 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 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.

Hợp chất 3-7.

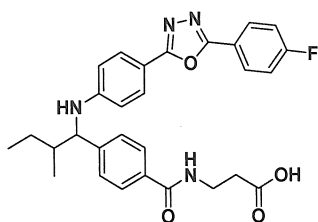
Etyl 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylbutyl)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (t, J = 5,6 Hz, 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 Hz, 2H), 4,26-4,48 (m, 1H), 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42-3,49 (m, 2H), 2,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,02-1,45 (m, 5H), 0,66-1,00 (m, 6H). MS(M+1): 545.

Hợp chất 3-8.

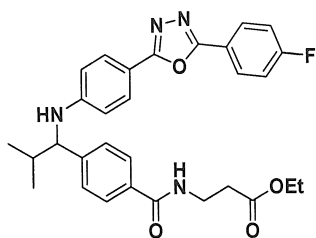
Axit 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylbutyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,19 (br. s., 1H), 8,43 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 2H), 7,67-7,81 (m, 4H), 7,37-7,50 (m, 4H), 6,84-7,02 (m, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,4, 6,4$ Hz, 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.

Hợp chất 3-9.

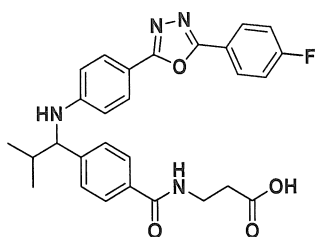
Etyl 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropyl) benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38-8,50 (m, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 2H), 7,73 (dd, $J = 12,0, 8,6$ Hz, 4H), 7,38-7,50 (m, 4H), 6,90-7,03 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,21-4,34 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95-2,12 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 531.

Hợp chất 3-10.

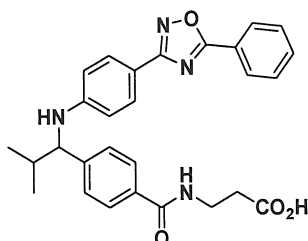
Axit 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,78-12,54 (m, 1H), 8,42 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,05-8,16 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 15,9, 8,6 Hz, 4H), 7,39-7,50 (m, 4H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39-3,47 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 503.

Hợp chất 3-11.

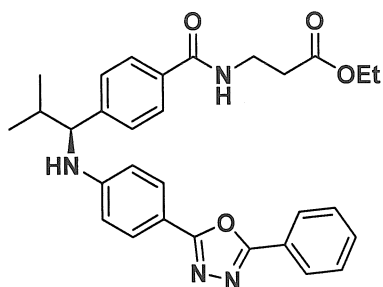
Axit 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)amino)propyl)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76-7,61 (m, 7H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,45-3,43 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 3-12.

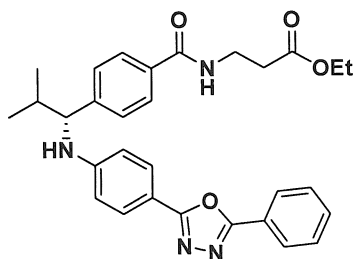
(S)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino)propyl)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40-8,50 (m, 1H), 7,97-8,12 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 12,0, 8,8$ Hz, 4H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,71-6,98 (m, 3H), 4,21-4,34 (m, 1H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 3-13.

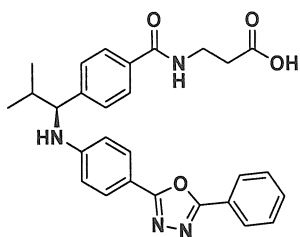
(R)-ethyl 3-(4-(2-methyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino)propyl)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 7,99-8,10 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 12,0, 8,8$ Hz, 4H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65-7,03 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 513.

Hợp chất 3-14.

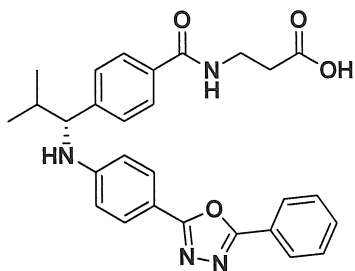
Axit (S)-3-(4-(2-methyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino)propyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98-8,11 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 14,8, 8,8 Hz, 4H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65-7,04 (m, 3H), 4,27 (t, J = 7,6 Hz, 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 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

Hợp chất 3-15.

Axit (R)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino)propyl)benzamido)propanoic

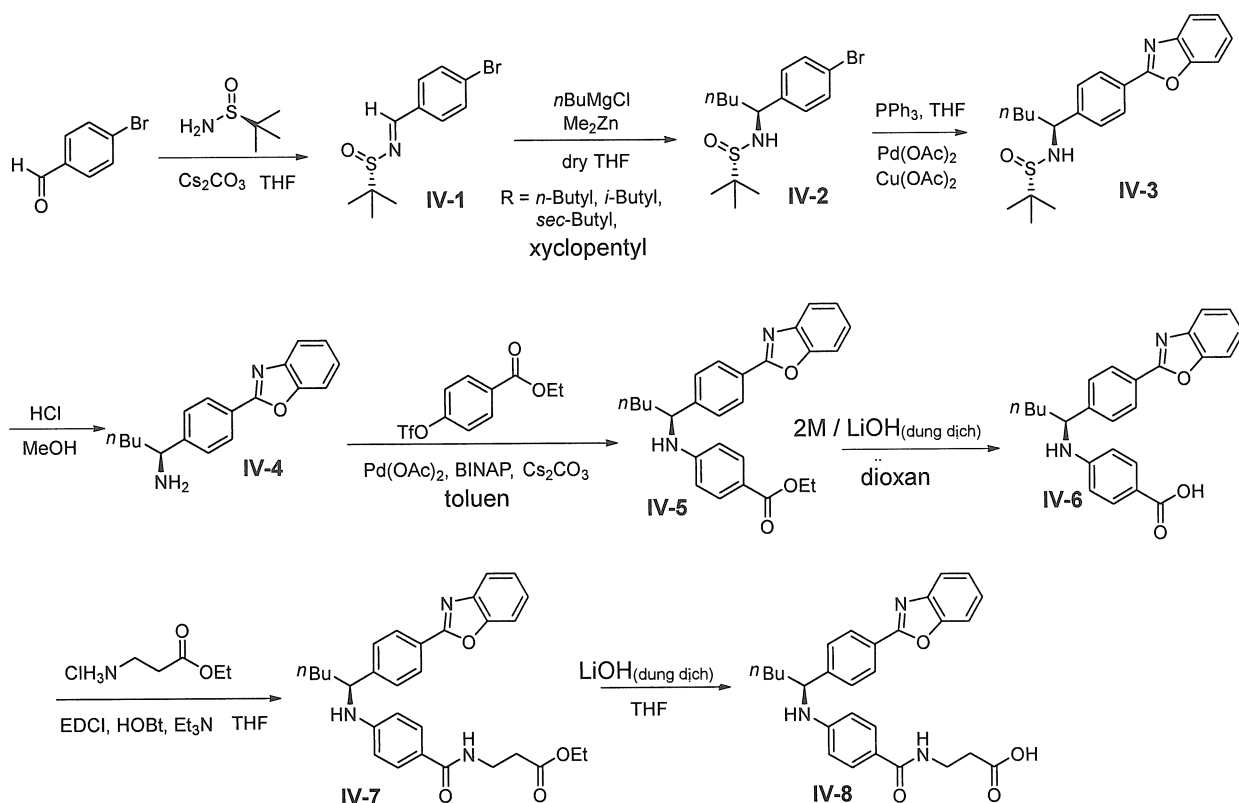


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98-8,11 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 15,6, 8,8 Hz, 4H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65-7,02 (m, 3H), 4,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39-3,50 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 485.

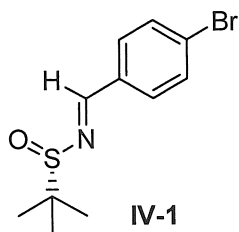
Ví dụ 4: Tổng hợp các hợp chất được thể hiện trong các Bảng 4 và 5 dưới đây

Sơ đồ dưới đây được theo dõi để tổng hợp các hợp chất từ 4-1 đến 4-30 và từ 5-1 đến 5-8.

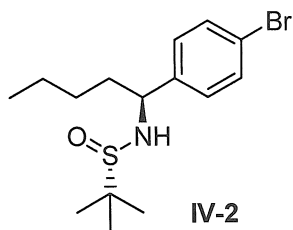
Sơ đồ IV



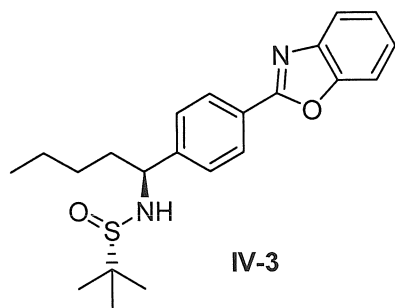
Quy trình diễn hình để tổng hợp hợp chất aminoamit



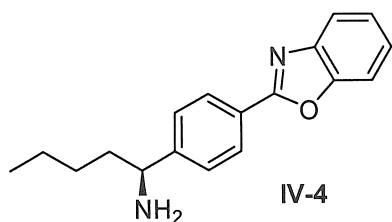
Dung dịch của 4-bromobenzaldehyt (37,0 g, 200,0 mmol), (S)-(+)-tert-butanesulfinamit (29,0 g, 240,0 mmol), và Cs_2CO_3 (78,1 g, 240 mmol) trong 370 ml THF ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng này, được cô đặc để loại bỏ metanol và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua magie sulfat khan. Nó được lọc, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (S,E)-N-(4-bromobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng. (54,72 g, 95%)



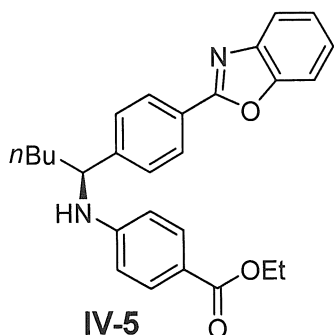
Dung dịch của (S,E)-N-(4-bromobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (28,8 g, 100 mmol) trong tetrahydrofuran (300 ml) được làm lạnh xuống -78°C . Dung dịch này được bổ sung từng giọt n-butylmagie clorua (65 ml, 2M trong THF) và dimetyl kẽm (12,5 ml, 1,2M trong toluen) trong thời gian 30 phút. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua bằng magie sulfat, hút và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng 20% EA trong hexan để thu được (S)-N-((S)-1-(4-bromophenyl)pentyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (23,8 g, 69%).



Hỗn hợp phản ứng of benzo[d]oxazol (2,0 g, 16,5 mmol), (S)-N-((S)-1-(4-bromophenyl)pentyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,77g, 13,7 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,31 g, 1,37 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,51 g, 2,75 mmol), và K_2CO_3 (27,5 mmol) trong toluen (50 ml) được hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột với 15% EA trong hexan để tạo ra (S)-N-((S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,84 g, 72%).



(S)-N-((S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)-2-methylpropan-2-sulfonamid (3,84 g, 10 mmol) được tạo huyền phù trong 2M / HCl trong MeOH (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, HCl dư thừa được trung hòa bằng cách bổ sung từng giọt NaHCO_3 (dung dịch) đến khi pH = 10. Sau đó nó được chiết bằng EA và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 khan và được cô đặc để tạo ra (S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentan-1-amin (2,74 g, 98%)

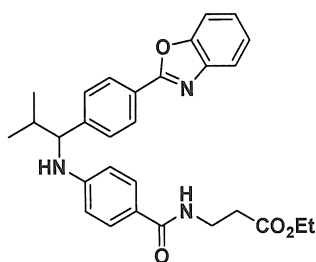


Dung dịch của (S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentan-1-amin (2,74 g, 9,8 mmol), ethyl 4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (3,5 g, 11,7 mmol), BINAP (3 g, 4,9 mmol) và Cs_2CO_3 (6,37 g, 19,5 mmol) trong 100 ml toluen được xối bằng khí nitơ trong 30 phút. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,55 g, 2,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô, và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel với 15% EA trong hexan để thu được ethyl (S)-4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzoat (3 g, 72%).

Sau quy trình chung của phản ứng thủy phân để thu được hợp chất axit sau đó amit hóa bằng beta-alanin etyl este để tạo ra các hợp chất etyl este và thủy phân thêm để tạo ra axit dưới dạng các hợp chất tương tự SAR.

Hợp chất 4-1.

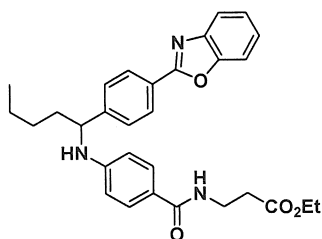
Etyl 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,59 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 486.

Hợp chất 4-2.

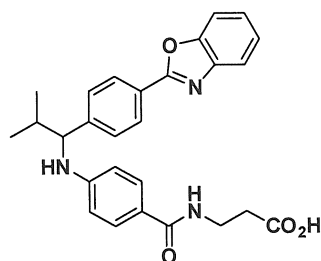
Etyl 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,59 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,12 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,64 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,9 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 500.

Hợp chất 4-3.

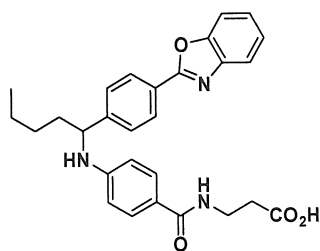
Axit 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12 (brs, 1H), 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,98 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 458.

Hợp chất 4-4.

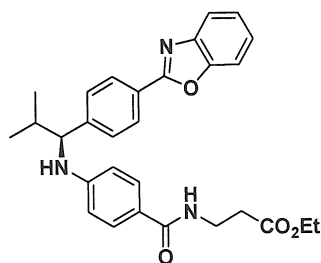
Axit 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



Chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,71-0,54 (m, 4H), 0,12 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 503.

Hợp chất 4-5.

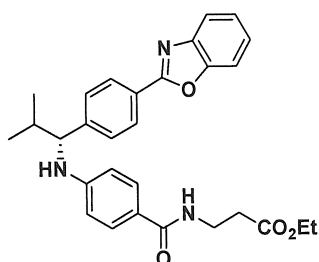
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido) propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95-8,04 (m, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,44-2,50 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 486.

Hợp chất 4-6.

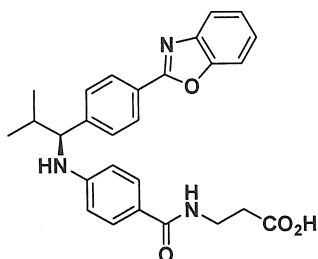
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,53-6,73 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,44-2,49 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 486.

Hợp chất 4-7.

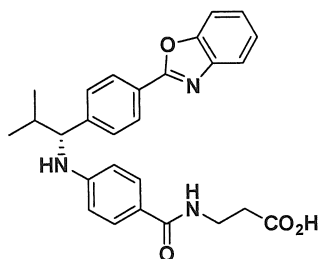
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,53-6,73 (m, 3H), 4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 458.

Hợp chất 4-8.

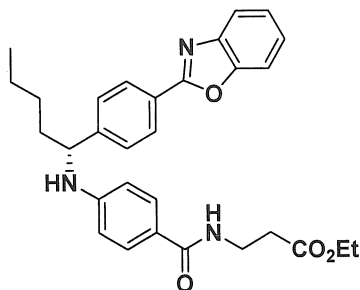
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71-7,84 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,52-6,73 (m, 3H), 4,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,32-3,44 (m, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 458.

Hợp chất 4-9.

Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat

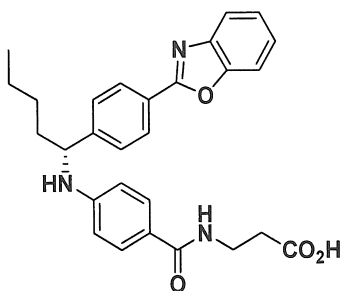


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,55 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 4,41-4,57 (m, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43-2,56 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,78-0,93 (m, 3H).

MS(M+1): 500.

Hợp chất 4-10.

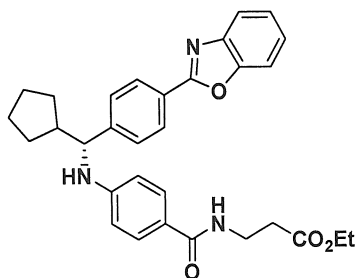
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 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 Hz, 2H), 1,20-1,93 (m, 6H), 0,81-0,91 (m, 3H). MS(M+1): 472.

Hợp chất 4-11.

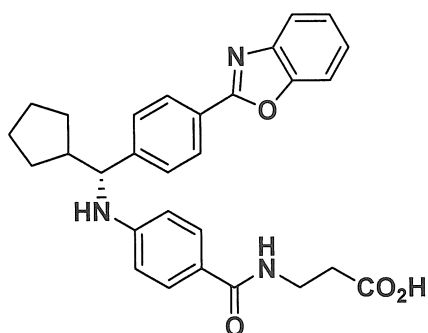
Etyl (R)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(cyclopentyl)methyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93-8,02 (m, 1H), 7,71-7,83 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,23-4,37 (m, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,4 Hz, 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.

Hợp chất 4-12.

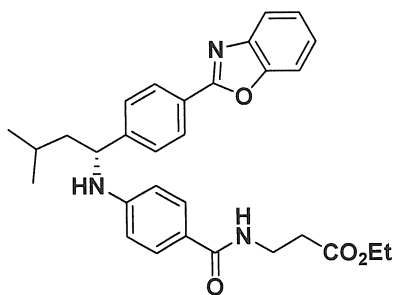
Axit (R)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(cyclopentyl)methyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 6,50-6,83 (m, 3H), 4,29 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 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.

Hợp chất 4-13.

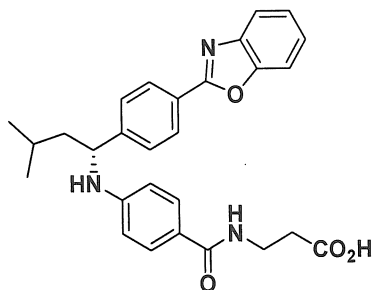
Etyl (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,49-4,64 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 1,39-1,84 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 500.

Hợp chất 4-14.

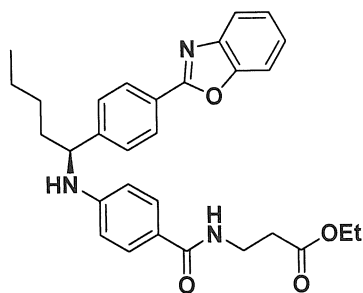
Axit (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 2H), 1,43-1,86 (m, 4H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 472.

Hợp chất 4-15.

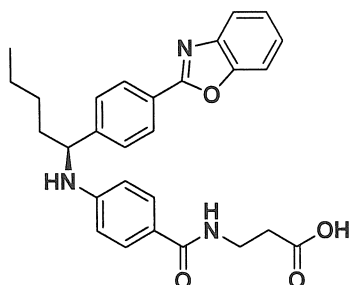
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,45-4,56 (m, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 4H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(M+1): 500. HPLC 95%.

Hợp chất 4-16.

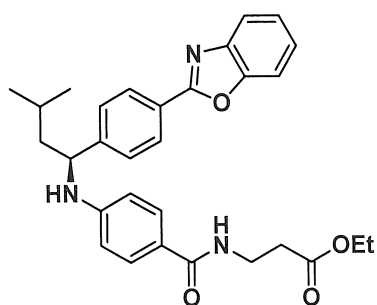
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97-8,04 (m, 1H), 7,68- 7,83 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,44-4,54 (m, 1H), 3,38 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 472. HPLC 96%.

Hợp chất 4-17.

Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat

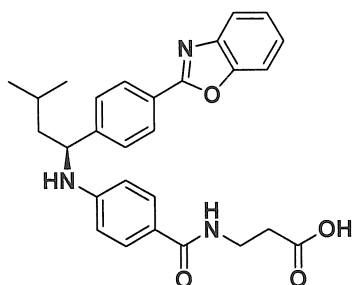


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36- 7,44 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,52-4,64 (m, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 2H), 1,47-

1,56 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
MS(M+1): 500. HPLC 95%.

Hợp chất 4-18.

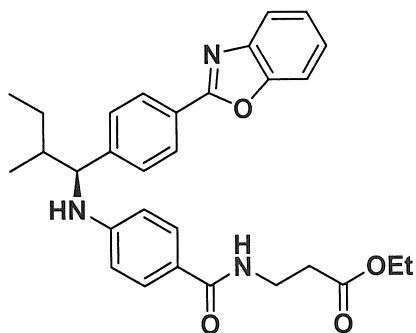
Axit (S)-3-(4-(((1S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,98 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,51-4,62 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,65-1,83 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H). MS(M+1): 472. HPLC 96%.

Hợp chất 4-19.

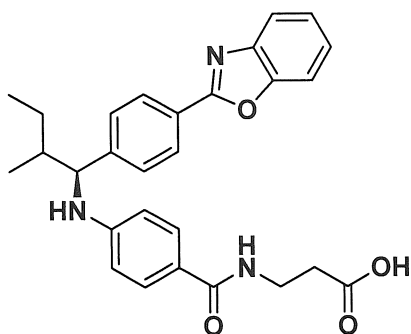
Etyl 3-(4-(((1S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 7,97-8,05 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 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 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,70-0,99 (m, 6H). MS(M+1): 500. HPLC 94%.

Hợp chất 4-20.

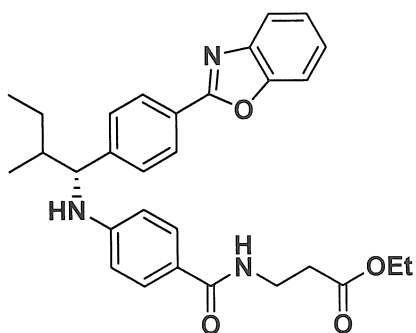
Axit 3-(4-(((1S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,13 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,93-8,01 (m, 1H), 7,73-7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 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 Hz, 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. HPLC 94%

Hợp chất 4-21.

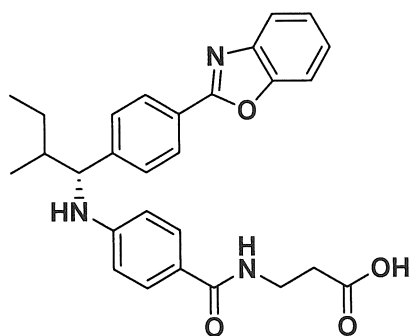
Etyl 3-(4-(((1R)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 3,4 Hz, 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 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H), 0,73-0,98 (m, 6H). MS(M+1): 500. HPLC 95%.

Hợp chất 4-22.

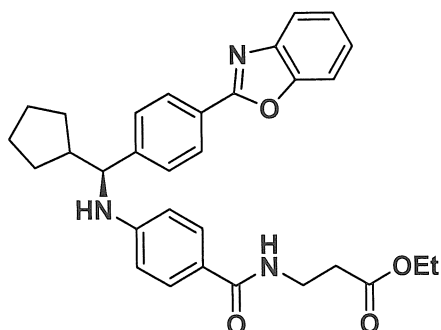
Axit 3-(4-(((1R)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,93-8,01 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 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 Hz, 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. HPLC 99%.

Hợp chất 4-23.

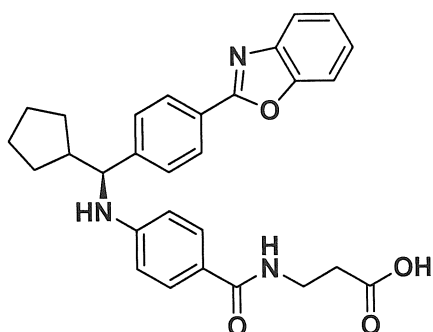
Etyl (S)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(cyclopentyl)methyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 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 Hz, 3H). MS(M+1): 512. HPLC 96%.

Hợp chất 4-24.

Axit (S)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(cyclopentyl)methyl)amino)benzamido)propanoic

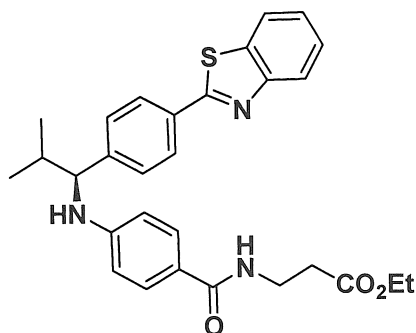


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,33-

3,40 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 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. HPLC 99%.

Hợp chất 4-25.

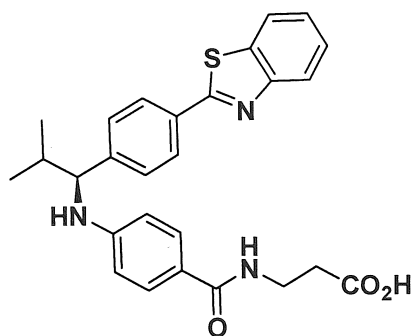
Etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido) propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,95-8,06 (m, 4H), 7,47-7,56 (m, 5H), 7,41-7,47 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,36-3,43 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 502. HPLC 98%.

Hợp chất 4-26.

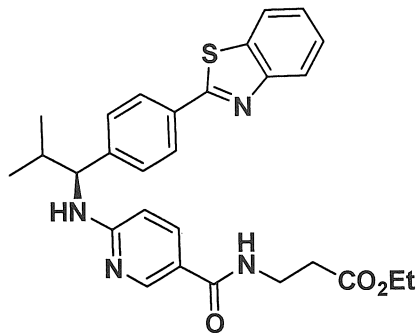
Axit (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,1 (br. s., 1H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,93-8,07 (m, 4H), 7,39-7,60 (m, 6H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,28-3,37 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 474. HPLC 99%.

Hợp chất 4-27.

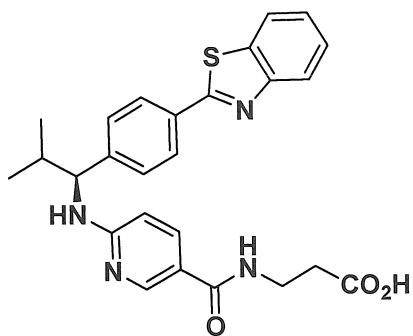
Etyl (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)nicotinamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08-8,18 (m, 2H), 7,99-8,06 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 4H), 7,40-7,47 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 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 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,12-1,16 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 503. HPLC 98%.

Hợp chất 4-28.

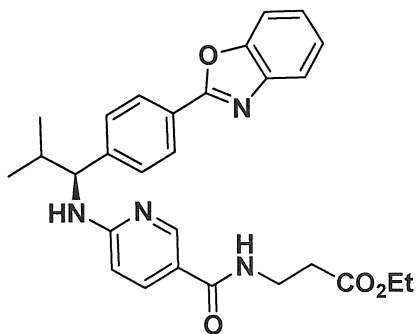
Axit (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)nicotinamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,09 (br. s., 1H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 7,98-8,07 (m, 3H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85 (br. s., 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,03-2,17 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 475. HPLC 99%.

Hợp chất 4-29.

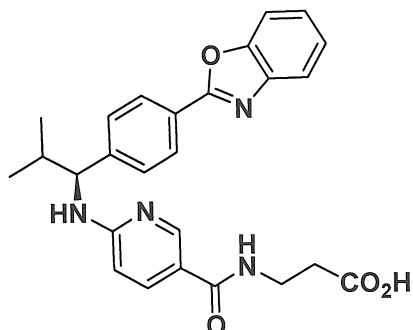
Etyl (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)nicotinamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 3H), 7,33-7,45 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,99-4,07 (m, 2H), 3,41 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 487. HPLC 98%.

Hợp chất 4-30.

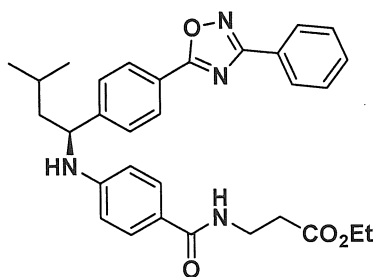
Axit (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)nicotinamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 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 Hz, 1H), 3,37 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 459. HPLC 97%.

Hợp chất 5-1.

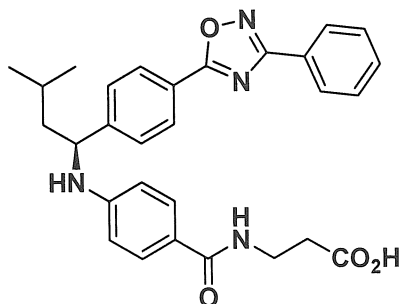
Etyl (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04 - 8,16 (m, 4H), 8,00 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,46-7,54 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55-4,62 (m, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 5,9 Hz, 3H). MS(M+1): 527. HPLC 98%.

Hợp chất 5-2.

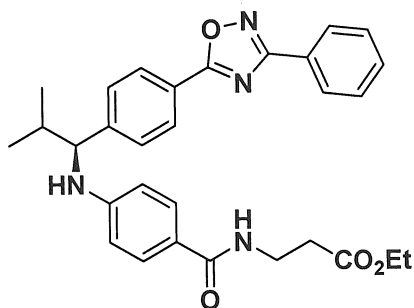
Axit (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56-7,62 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55-4,63 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,65-1,83 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS(M+1): 499. HPLC 95%.

Hợp chất 5-3.

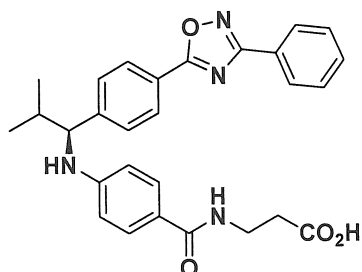
Etyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,05-8,09 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 513. HPLC 99%.

Hợp chất 5-4.

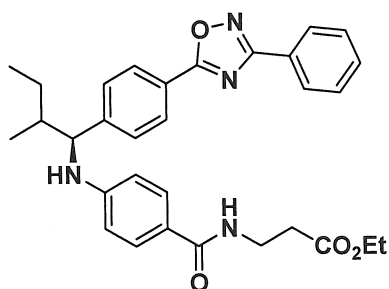
Axit (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propyl)amino)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,06-8,10 (m, 2H), 7,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,57-7,66 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 485. HPLC 99%.

Hợp chất 5-5.

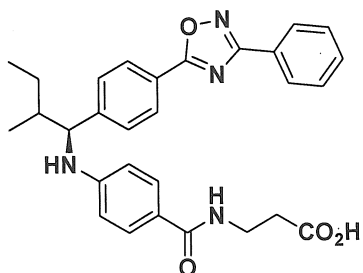
Etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-8,15 (m, 5H), 7,46-7,68 (m, 7H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54-6,76 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 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. HPLC 95%.

Hợp chất 5-6.

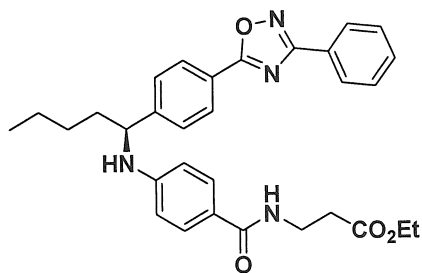
Axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, 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 Hz, 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. HPLC 97%.

Hợp chất 5-7.

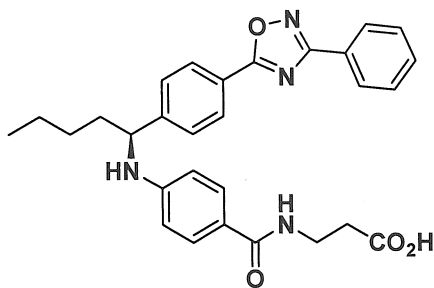
Etyl (S)-3-(4-(((1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido) propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97-8,18 (m, 5H), 7,45-7,69 (m, 7H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,52 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 527. HPLC 96%.

Hợp chất 5-8.

Axit (S)-3-(4-((1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic

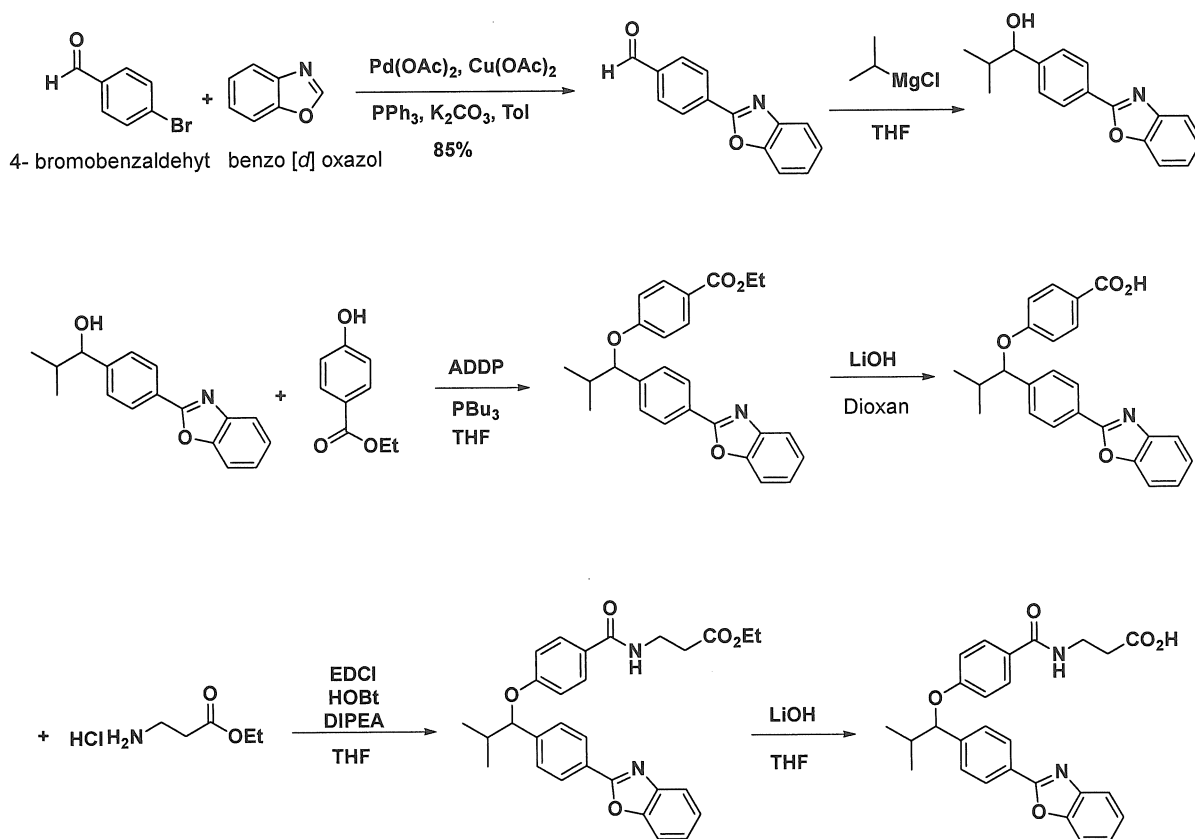


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,94-8,18 (m, 5H), 7,43-7,69 (m, 7H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45-6,59 (m, 2H), 4,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,29-3,39 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,63-1,90 (m, 2H), 1,20-1,48 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(M+1): 499. HPLC 97%.

Ví dụ 5: Tổng hợp các hợp chất được thể hiện trong các Bảng 6 và 7 dưới đây

Sơ đồ dưới đây được theo dõi để tổng hợp các hợp chất 6-1, 6-2, và từ 7-1 đến 7-4.

Sơ đồ V



Hỗn hợp phản ứng của các benzoazol (16,5 mmol), 4-bromobenzaldehyt (13,7 mmol), Pd(OAc)₂ (1,37 mmol), Cu(OAc)₂ (2,75 mmol), và K₂CO₃ (27,5 mmol) trong toluen (50 ml) được hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 4-(benzo[d]oxazol-2-yl)benzaldehyt (2,50 g, 85%).

Dung dịch của 4-(benzo[d]oxazol-2-yl)benzaldehyt (2,50 g, 14 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) được làm lạnh xuống -78°C. Dung dịch này được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2M trong THF, 10 ml) và dimetyl zinc (4,2 mmol) trong thời gian 30 phút. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra 1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropan-1-ol (2,58 g, 69%).

Bình đáy tròn được bổ sung với etyl 4-hydroxybenzoat (1,66 g, 10 mmol), 1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropan-1-ol (2,40 g, 9 mmol), trin-butylphosphin (2,02 g, 10 mmol) và THF (10 ml). ADDP (2,52 g, 10 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian 3 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nói chung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm khô trong chân không sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 15% EtOAc trong hexan) để tạo ra etyl 4-(1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metyl propoxy)benzoat (2,24 g, 60%).

Dung dịch của etyl 4-(1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropoxy)benzoat (2,10 g, 5 mmol) trong dioxan (10 ml) được bổ sung 2,5M dung dịch LiOH (10 ml). Hỗn hợp được làm ấm đến 80°C, được khuấy trong 5 giờ, và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung 1M dung dịch HCl, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc, và được cô đặc sau đó thu được axit dưới dạng tinh thể màu trắng (1,78 g, 92%).

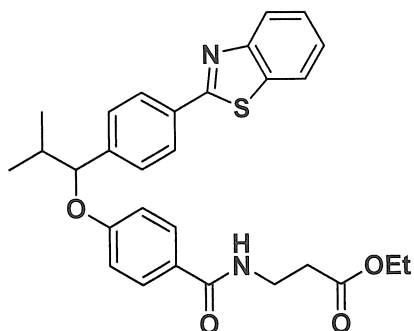
Axit 4-(1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropoxy)benzoic (1,78 g, 4,6 mmol) được hòa tan trong THF (50 ml), và HOBt (1,40 g, 9,2 mmol), EDCI (1,76 g, 9,2 mmol), etyl 3-aminopropanoat hydroclorua (1,41 g, 9,2 mmol) và DIPEA (1,92 g, 9,2 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, nước muối và được làm khô, được lọc, và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel với 15% EtOAc trong hexan để thu được the etyl 3-(4-(1-(4-(benzo [d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropoxy)benzamido) propanoat (1,43 g, 64%)

Etyl 3-(4-(1-(4-(benzo [d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropoxy)benzamido) propanoat (1,43 g, 2,94 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml) sau đó bổ sung LiOH 0,24 g trong 10 ml H₂O. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay. Sau khi bổ sung 2M dung dịch HCl, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc, và được làm bay hơi

trong chân không để thu được axit 3-(4-(1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropoxy)benzamido)propanoic (1,21 g, 90%).

Hợp chất 6-1.

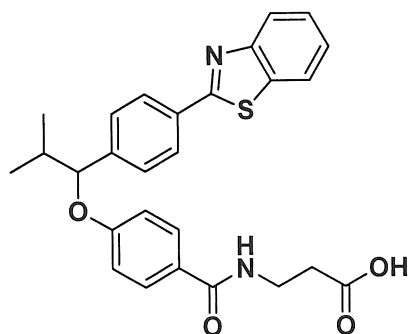
Etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropoxy)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 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 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,16 (dq, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS(M+1): 503. HPLC 98%.

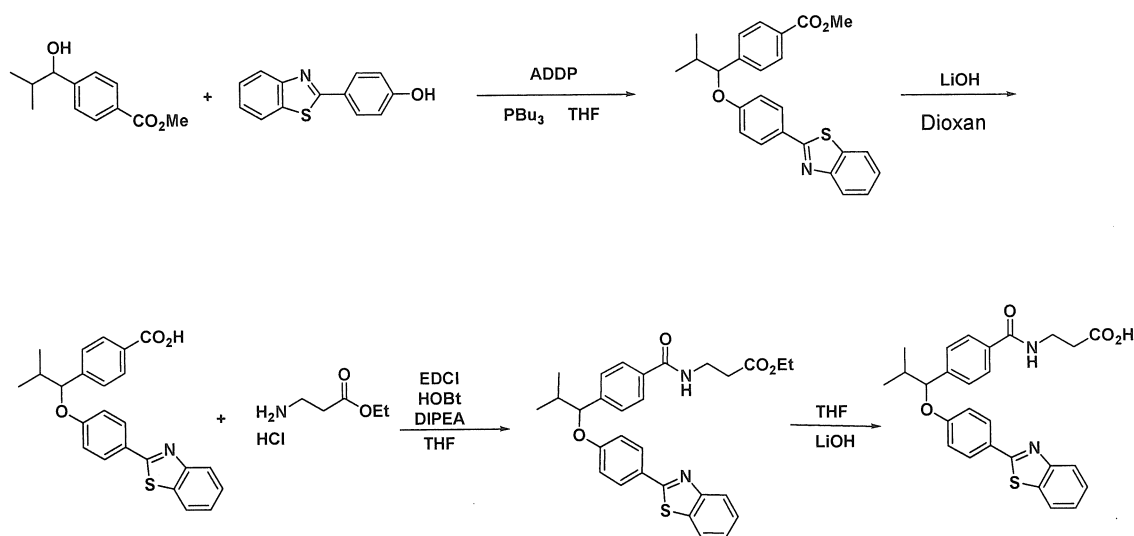
Hợp chất 6-2.

Axit 3-(4-(1-(4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropoxy)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,27 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,01-8,08 (m, 3H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,39 - 3,43 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 475. HPLC 98%.

Sơ đồ VI



Bình được bổ sung 4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenol (2,27 g, 10 mmol), methyl 4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)benzoat (2,08 g, 10 mmol), tri-nbutylphosphin (2,02 g, 10 mmol) và THF (10 ml). ADDP (2,52 g, 10 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian 3 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nói chung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm khô trong chân không sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với 15% EtOAc trong hexan để tạo ra methyl 4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)benzoat (2,34 g, 56%).

Dung dịch của methyl 4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)benzoat (2,34 g, 5,6 mmol) trong dioxan (10 ml) được bổ sung 2,5M dung dịch LiOH (10 ml). Hỗn hợp được làm ấm đến 80°C , được khuấy trong 5 giờ, và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung 1M dung dịch HCl, hỗn hợp được chiết bằng etyl

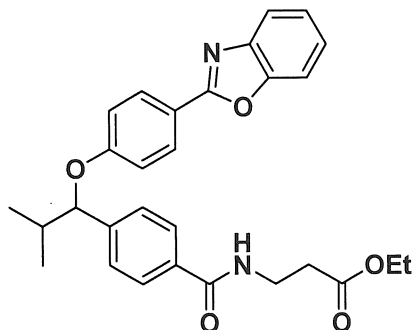
axetat hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, và được cô đặc sau đó thu được axit dưới dạng tinh thể màu trắng (2,03 g, 90%).

Axit 4-(1-(4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzoic (2,03 g, 5,04 mmol) được hòa tan trong THF (50 ml), và HOBt (1,40 g, 9,2 mmol), EDCI (1,76 g, 9,2 mmol), etyl 3-aminopropanoat hydroclorua (1,41 g, 9,2 mmol) và DIPEA (1,92 g, 9,2 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, nước muối và được làm khô, được lọc, và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel với 15% EtOAc trong hexan để thu được etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzamido)propanoat (1,72 g, 68%).

Etyl este (1,72 g, 3,42 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml) sau đó bổ sung LiOH 0,24 g trong 10 ml H_2O . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ bằng phương pháp bay hơi quay. Sau khi bổ sung 2M dung dịch HCl, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc, và được làm bay hơi trong chân không để thu được axit 3-(4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzamido)propanoic (1,40 g, 87%).

Hợp chất 7-1.

Etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzamido)propanoat

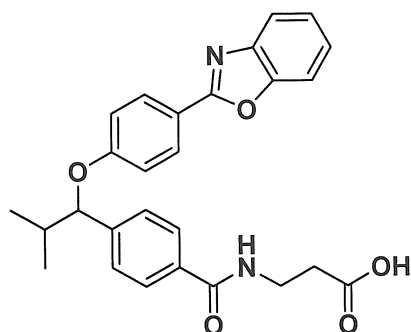


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,98-8,08 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,06-7,11

(m, 2H), 5,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 487. HPLC 96%.

Hợp chất 7-2.

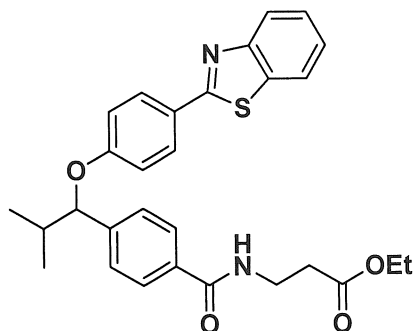
Axit 3-(4-(1-(4-(Benzo[d]oxazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,98-8,08 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,41-3,48 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 459. HPLC 94%.

Hợp chất 7-3.

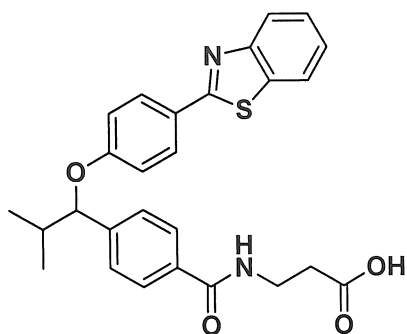
Etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzamido)propanoat



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,35-7,56 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS(M+1): 503. HPLC 99%.

Hợp chất 7-4.

Axit 3-(4-(1-(4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-metylpropyl)benzamido)propanoic



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,19 (br. s., 1H), 8,49 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 5,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,84-0,89 (m, 3H). MS(M+1): 475. HPLC 97%.

Trong các Ví dụ 1-5, các quy trình chi tiết để tổng hợp một số hợp chất không được lặp lại nếu các quy trình để tổng hợp đó giống với các quy trình của các hợp chất trên đây.

Ví dụ 6: Đánh giá các hợp chất có công thức (I) trong các thử nghiệm *in vitro*

Các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ 1-5 được kiểm tra trong hai thử nghiệm *in vitro* được mô tả dưới đây. Các kết quả được thể hiện trong các Bảng 1-7 dưới đây.

Thử nghiệm ức chế glucagon cAMP

Phân tử truyền tin thứ hai xuôi dòng cAMP cảm ứng bằng glucagon được phát hiện bằng kit Cisbio cAMP Dynamic 2. Mỗi hợp chất thử nghiệm được điều chế dưới dạng dung dịch dimethyl sulfoxit (DMSO) ở nồng độ 10 mM. Để đánh giá hiệu lực của các hợp chất trong việc ức chế sản sinh cAMP, các tế bào CHO-K1 hoặc các tế bào gan sơ cấp ở người biểu hiện quá mức thụ thể glucagon (GCGR) được xử lý bằng các hợp chất với việc pha loãng thành dãy. Các tế bào được tái huyền phù trong dung dịch nước muối được cân bằng Hank (HBSS-Hank's Balanced Salt solution) chứa 0,1% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò và 800 nM 3-isobutyl-1-metylxantin (IBMX) và được gieo mầm vào đĩa trắng đục 384 giếng thể tích nhỏ. Các hợp chất được pha loãng sau đó được bổ sung vào đĩa để ủ sơ bộ 30 phút, ở đó nồng độ cuối của DMSO là 1%. Các tế bào được kích thích bằng glucagon ở nồng độ bằng với EC₅₀ (dấu hiệu của nồng độ của thuốc tạo ra đáp ứng nửa cực đại (half-maximal response)) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ủ, đệm ly giải chứa kháng thể cAMP và trình tự nhận huỳnh quang được bổ sung vào mỗi giếng để ủ thêm 60 phút. Các kết quả được ghi lại bằng thiết bị phân tử hệ biến hoá SpectraMax (Molecular Devices SpectraMax Paradigm) với các hộp đầu từ phát hiện HTRF (HTRF Detection Cartridges) và giá trị IC₅₀ của mỗi hợp chất trong việc ức chế sản sinh cAMP được tính toán bằng hồi quy phi tuyến dựa trên lượng cAMP sản sinh.

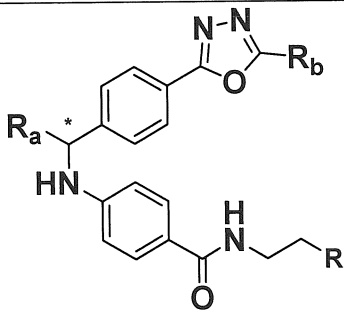
Thử nghiệm liên kết I¹²⁵-Glucagon

Ái lực liên kết của mỗi hợp chất được đánh giá bằng thử nghiệm cạnh tranh với I¹²⁵-glucagon. Các phân đoạn màng GCGR thu được từ các tế bào CHO-K1 biểu hiện quá mức GCGR dưới dạng nguyên liệu có nồng độ 1 mg/ml. Để đánh giá IC₅₀ của các hợp chất liên kết với GCGR, các phân đoạn màng GCGR được xử lý bằng các hợp chất với việc pha loãng thành dãy. Các phân đoạn màng được pha loãng thành 7,5 microgram mỗi giếng trong 70 microlit đệm thử nghiệm chứa 50 mM Tris pH 7,4 và 0,5% (trọng

lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò và được bổ sung vào đĩa 96 giếng. Các phân đoạn màng sau đó được trộn với 10 microlit hợp chất được pha loãng. Sau khi ủ sơ bộ 5 phút, 20 microlit glucagon được đánh dấu I¹²⁵ (Perkin Elmer) được bổ sung vào mỗi giếng ở nồng độ cuối là 0,0625 nM. Các hỗn hợp thử nghiệm được ủ ở 25°C trong 30 phút và sau đó được chuyển sang đĩa Millipore MultiScreen GF/B được phủ bằng 0,5% (trọng lượng/thể tích) Polyetyleneimin. Đĩa lọc này được rửa hai lần bằng đệm rửa chứa 50 mM Tris pH 7,4 với 300 microlit mỗi lần. Đồng vị còn sót lại được phát hiện bằng máy đếm Hidex CHAMELEON V micro-beta và giá trị IC₅₀ của mỗi hợp chất liên kết với GCGR được tính toán bằng hồi quy phi tuyến.

Được thể hiện trong các Bảng 1-7 dưới đây là cấu trúc và hoạt tính *in vitro* của 172 các hợp chất có công thức (I) điển hình. Toàn bộ 172 hợp chất được phát hiện là liên kết với thụ thể glucagon và ức chế mức nồng độ của glucagon xuôi dòng cAMP ở nhiều mức độ khác nhau được thể hiện bằng các giá trị IC₅₀ của chúng (IC₅₀ là nồng độ của chất ức chế mà tại đó đáp ứng hoặc liên kết bị giảm đi một nửa) được bao gồm trong các bảng dưới đây.

Bảng 1

 Rc= D: CO₂H E: CO₂Et F: CO₂Me G: SO₃H * biểu thị sự bất đối						
Hợp chất	R _a	R _b	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM) ^a	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
1-1	isopropyl	Ph	D	SR	27	4690
1-2	isopropyl	Ph	F	SR	1216	113
1-3	isopropyl	Ph	E	SR	1871(43%)	55
1-4	isopropyl	CF ₃	D	SR	433	>30000
1-5	isobutyl	Ph	D	SR	175	4134

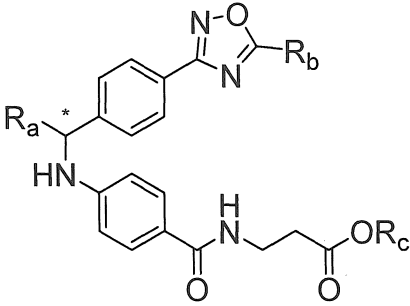
1-6	<i>n</i> -propyl	Ph	E	<i>SR</i>	2614	31
1-7	<i>n</i> -propyl	Ph	D	<i>SR</i>	211	3330
1-8	<i>n</i> -propyl	CF ₃	D	<i>SR</i>	651	>30000
1-9	isobutyl	CF ₃	D	<i>SR</i>	956	17108
1-10	<i>sec</i> -Butyl	Ph	E	<i>SR</i>	1867(34%)	25
1-11	<i>sec</i> -Butyl	Ph	D	<i>SR</i>	72	2538
1-12	isobutyl	^t Bu	D	<i>SR</i>	455	6709
1-13	<i>n</i> -butyl	Ph	G	<i>SR</i>	314	>30000
1-14	<i>n</i> -butyl	CF ₃	D	<i>SR</i>	379	3454
1-15	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	E	<i>SR</i>	578	306
1-16	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	D	<i>SR</i>	203	15690
1-17	isopropyl	4-flophenyl	E	<i>SR</i>	3511(53%)	322
1-18	isopropyl	4-flophenyl	D	<i>SR</i>	122	4351
1-19	<i>n</i> -butyl	^t Bu	E	<i>SR</i>	4408	203
1-20	<i>n</i> -butyl	^t Bu	D	<i>SR</i>	562	15240
1-21	<i>sec</i> -Butyl	^t Bu	E	<i>SR</i>	3311	126
1-22	<i>sec</i> -Butyl	^t Bu	D	<i>SR</i>	246	10321
1-23	isopropyl	^t Bu	E	<i>SR</i>	18674	180
1-24	isopropyl	^t Bu	D	<i>SR</i>	314	>30000
1-25	isopropyl	4-metoxyphenyl	E	<i>SR</i>	>30000	284
1-26	isopropyl	4-metoxyphenyl	D	<i>SR</i>	198	4384
1-27	isobutyl	4-flophenyl	E	<i>SR</i>	>30000	118
1-28	isobutyl	4-flophenyl	D	<i>SR</i>	563	4761
1-29	<i>sec</i> -Butyl	4-flophenyl	E	<i>SR</i>	4717	114
1-30	<i>sec</i> -Butyl	4-flophenyl	D	<i>SR</i>	347	3411
1-31	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	E	<i>SR</i>	>30000	88
1-32	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	D	<i>SR</i>	885	3478
1-33	<i>n</i> -butyl	CF ₃	E	<i>SR</i>	>30000	142,3
1-34	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	E	<i>S</i>	16103	42

1-35	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	E	<i>R</i>	>30000	384
1-36	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	D	<i>S</i>	359	2042
1-37	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	D	<i>R</i>	1644	3264
1-38	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	F	<i>SR</i>	1579	80
1-39	isopropyl	Ph	E	<i>S</i>	2853	40,33
1-40	isopropyl	Ph	E	<i>R</i>	>30000	162
1-41	isopropyl	Ph	D	<i>S</i>	107	2714
1-42	isopropyl	Ph	D	<i>R</i>	2921	2930
1-43	<i>n</i> -butyl	Pyridin-2-yl	E	<i>S</i>	1479	46,37
1-44	<i>n</i> -butyl	Pyridin-2-yl	E	<i>R</i>	>30000	829,9
1-45	<i>n</i> -butyl	Pyridin-2-yl	D	<i>S</i>	339	2537
1-46	<i>n</i> -butyl	Pyridin-2-yl	D	<i>R</i>	702	>30000
1-47	<i>sec</i> -Butyl	Ph	E	<i>S</i>	226(28%)	36,96
1-48	<i>sec</i> -Butyl	Ph	E	<i>R</i>	>30000	164,1
1-49	<i>sec</i> -Butyl	Ph	D	<i>S</i>	92	2047
1-50	<i>sec</i> -Butyl	Ph	D	<i>R</i>	82	2732
1-51	<i>n</i> -butyl	CF ₃	E	<i>S</i>	6174	33,9
1-52	<i>n</i> -butyl	CF ₃	E	<i>R</i>	>30000	438,7
1-53	<i>n</i> -butyl	CF ₃	D	<i>S</i>	351	1874
1-54	<i>n</i> -butyl	CF ₃	D	<i>R</i>	3073	3673
1-55	isopropyl	CF ₃	E	<i>S</i>	>30000	1357
1-56	isopropyl	CF ₃	E	<i>R</i>	>30000	164
1-57	isopropyl	CF ₃	D	<i>S</i>	2498	>30000
1-58	isopropyl	CF ₃	D	<i>R</i>	875	>30000
1-59	isobutyl	Ph	E	<i>S</i>	>30000	26
1-60	isobutyl	Ph	E	<i>R</i>	>30000	114
1-61	isobutyl	Ph	D	<i>S</i>	201	3246
1-62	isobutyl	Ph	D	<i>R</i>	876	2049
1-63	isopropyl	Ph	F	<i>S</i>	1528	28

1-64	isopropyl	Ph	G	S	101	>30000
------	-----------	----	---	---	-----	--------

^a số trong dấu ngoặc đơn thể hiện tỷ lệ phần trăm của sự ức chế khi hợp chất được sử dụng ở nồng độ 30 μ M.

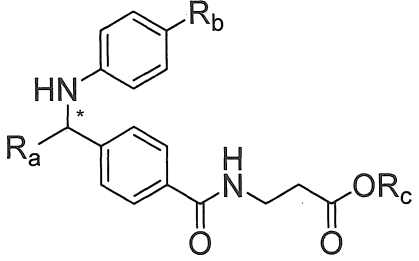
Bảng 2

						
Hợp chất	R _a	R _b	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM)	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
2-1	isopropyl	^t Bu	Et	SR	2905	240
2-2	isopropyl	^t Bu	H	SR	171	878
2-3	<i>n</i> -butyl	^t Bu	Et	SR	> 30000	225
2-4	<i>n</i> -butyl	^t Bu	H	SR	164	329
2-5	isobutyl	^t Bu	Et	SR	6245(63%)	395
2-6	isobutyl	^t Bu	H	SR	226	8631
2-7	<i>n</i> -butyl	Ph	Et	SR	1206(27%)	49
2-8	<i>n</i> -butyl	Ph	H	SR	70	934
2-9	isobutyl	Ph	Et	SR	1492(31%)	105
2-10	isobutyl	Ph	H	SR	124	959
2-11	isopropyl	Thiophen	Et	SR	3063(38%)	180
2-12	isopropyl	Thiophen	H	SR	354	503,55
2-13	<i>n</i> -butyl	Thiophen	H	SR	126	312,1
2-14	isobutyl	Thiophen	H	SR	274	1386
2-15	xyclopentyl	Ph	H	SR	106	450,3

2-16	xyclohexyl	Ph	Et	<i>SR</i>	178	438,1
2-17	xyclohexyl	Ph	H	<i>SR</i>	54	511
2-18	<i>sec</i> -Butyl	Ph	Et	<i>S</i>	830	46,7
2-19	<i>sec</i> -Butyl	Ph	H	<i>S</i>	49	473,4
2-20	<i>sec</i> -Butyl	Ph	Et	<i>R</i>	217	338,3
2-21	<i>sec</i> -Butyl	Ph	H	<i>R</i>	85	569,4
2-22	isopropyl	Ph	Et	<i>R</i>	673	245,1
2-23	isopropyl	Ph	H	<i>R</i>	537	1002
2-24	isopropyl	4-F-Ph	Et	<i>SR</i>	2682(35%)	247,9
2-25	isopropyl	4-F-Ph	H	<i>SR</i>	58	1187
2-26	isopropyl	Ph	H	<i>SR</i>	40	570
2-27	isopropyl	Ph	Et	<i>S</i>	634	61
2-28	isopropyl	Ph	H	<i>S</i>	29	295
2-29	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	Et	<i>S</i>	1816(18%)	172
2-30	<i>sec</i> -Butyl	CF ₃	H	<i>S</i>	166	550
2-31	isopropyl	Ph	Me	<i>SR</i>	204	97
2-32	<i>n</i> -butyl	Ph	Me	<i>SR</i>	616	147
2-33	<i>n</i> -butyl	Ph	Et	<i>S</i>	1038	283,4
2-34	<i>n</i> -butyl	Ph	Et	<i>S</i>	>30000	39,37
2-35	<i>n</i> -butyl	Ph	H	<i>R</i>	40	851,8
2-36	<i>n</i> -butyl	Ph	H	<i>R</i>	199	338,4
2-37	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	Et	<i>S</i>	1098	89,7
2-38	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	Et	<i>S</i>	226	686
2-39	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	H	<i>R</i>	>30000	671,7
2-40	<i>n</i> -butyl	pyridin-2-yl	H	<i>R</i>	1025	138,4
2-41	isobutyl	Ph	Et	<i>S</i>	389	71,15
2-42	isobutyl	Ph	Et	<i>R</i>	42	247,9
2-43	isobutyl	Ph	H	<i>S</i>	>30000	391,3
2-44	isobutyl	Ph	H	<i>R</i>	199	334,2

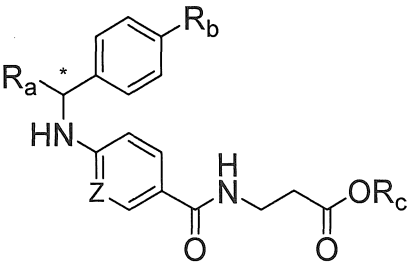
2-45	<i>n</i> -butyl	CF ₃	Et	<i>S</i>	>30000	118,2
2-46	<i>n</i> -butyl	CF ₃	Et	<i>R</i>	>30000	2882
2-47	<i>n</i> -butyl	CF ₃	H	<i>S</i>	254	427,6
2-48	<i>n</i> -butyl	CF ₃	H	<i>R</i>	1181	1571
2-49	isopropyl	Ph	Me	<i>S</i>	285	55,8

Bảng 3

						
Hợp chất	R _a	R _b	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM)	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
3-1	<i>n</i> -butyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	H	<i>SR</i>	25	1743
3-2	isopropyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	H	<i>SR</i>	17	2902
3-3	<i>n</i> -butyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	Et	<i>SR</i>	1323	932,6
3-4	isopropyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	Et	<i>SR</i>	2788	1231
3-5	<i>sec</i> -Butyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	Et	<i>SR</i>	963	311
3-6	<i>sec</i> -Butyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	H	<i>SR</i>	58	650
3-7	<i>sec</i> -Butyl	5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	Et	<i>SR</i>	246	159

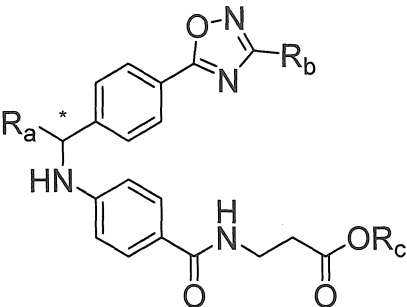
3-8	<i>sec</i> -Butyl	5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	H	<i>SR</i>	74	1027
3-9	isopropyl	5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	Et	<i>SR</i>	>30000	442
3-10	isopropyl	5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	H	<i>SR</i>	143	4504
3-11	isopropyl	5-phenyl-1,2,4-oxadiazol	H	<i>SR</i>	318	717
3-12	isopropyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	Et	<i>S</i>	>30000	277
3-13	isopropyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	Et	<i>R</i>	>30000	206,7
3-14	isopropyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	H	<i>S</i>	956,9	1776
3-15	isopropyl	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	H	<i>R</i>	21	631,8

Bảng 4

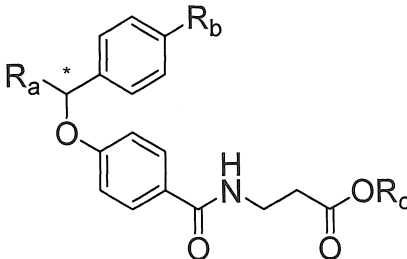
							
Hợp chất	R _a	R _b	Z	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM)	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
4-1	isopropyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>SR</i>	968	95,7
4-2	<i>n</i> -butyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>SR</i>	799	118,7
4-3	isopropyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>SR</i>	34	2219
4-4	<i>n</i> -butyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>SR</i>	101	1084

4-5	isopropyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>S</i>	714	26,5
4-6	isopropyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>R</i>	>3000	124
4-7	isopropyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>S</i>	20	650,7
4-8	isopropyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>R</i>	372	1078
4-9	<i>n</i> -butyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>R</i>	601,5	185,7
4-10	<i>n</i> -butyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>R</i>	149,6	1500
4-11	xyclopentyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>R</i>	755,5	236,9
4-12	xyclopentyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>R</i>	23,85	753,5
4-13	isobutyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>R</i>	31559	360,6
4-14	isobutyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>R</i>	111,8	917,2
4-15	<i>n</i> -butyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>S</i>	350	43
4-16	<i>n</i> -butyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>S</i>	36	785
4-17	isobutyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>S</i>	745	96
4-18	isobutyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>S</i>	83	1751
4-19	<i>sec</i> -Butyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>S</i>	446	52
4-20	<i>sec</i> -Butyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>S</i>	17	984
4-21	<i>sec</i> -Butyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>R</i>	923	242
4-22	<i>sec</i> -Butyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>R</i>	60	899
4-23	xyclopentyl	benzo[d]oxazol	C	Et	<i>S</i>	308	65
4-24	xyclopentyl	benzo[d]oxazol	C	H	<i>S</i>	95	862
4-25	isopropyl	benzo[d]thiazol	C	Et	<i>S</i>	188,1	30,3
4-26	isopropyl	benzo[d]thiazole	C	H	<i>S</i>	42,3	1019
4-27	isopropyl	benzo[d]thiazole	N	Et	<i>S</i>	126,6	42,3
4-28	isopropyl	benzo[d]thiazol	N	H	<i>S</i>	47,7	2688
4-29	isopropyl	benzo[d]oxazol	N	Et	<i>S</i>	284,8	53,4
4-30	isopropyl	benzo[d]oxazol	N	H	<i>S</i>	41,8	2377

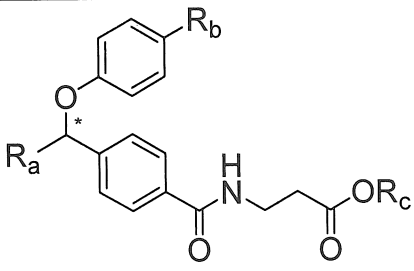
Bảng 5

						
Hợp chất	R _a	R _b	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM)	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
5-1	isopropyl	Ph	Et	<i>S</i>	637	52
5-2	isopropyl	Ph	H	<i>S</i>	20	211
5-3	isopropyl	Ph	Et	<i>S</i>	1744	71,4
5-4	isopropyl	Ph	H	<i>S</i>	34,1	292
5-5	<i>sec</i> -Butyl	Ph	Et	<i>S</i>	876	46
5-6	<i>sec</i> -Butyl	Ph	H	<i>S</i>	13,07	239
5-7	<i>n</i> -butyl	Ph	Et	<i>S</i>	1023 (32%)	59
5-8	<i>n</i> -butyl	Ph	H	<i>S</i>	14,04	202

Bảng 6

						
Hợp chất	R _a	R _b	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM)	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
6-1	isopropyl	benzo[d]thiazol	Et	<i>SR</i>	>30000	85,6
6-2	isopropyl	benzo[d]thiazol	H	<i>SR</i>	1109	132,6

Bảng 7

						
Hợp chất	R _a	R _b	R _c	Sự bất đối	IC ₅₀ ^{liên kết} (nM)	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM)
7-1	isopropyl	benzo[d]oxazol	Et	SR	>30000	487
7-2	isopropyl	benzo[d]oxazol	H	SR	176,5	292
7-3	isopropyl	benzo[d]thiazol	Et	SR	2109	292
7-4	isopropyl	benzo[d]thiazol	H	SR	207,5	209

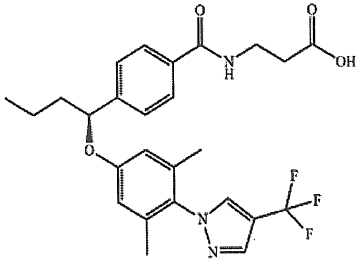
Ví dụ 7: So sánh hiệu lực của các hợp chất có công thức (I) với hợp chất đã biết có có cấu trúc gần giống

Bốn hợp chất thử nghiệm được chọn để so sánh hiệu lực *in vitro* của chúng với hợp chất đã biết có có cấu trúc gần giống. Cấu trúc của hợp chất đã biết được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

Thử nghiệm chức năng với sự phát hiện phân tử truyền tin thứ cAMP bằng phương pháp HTRF thể hiện sự truyền tín hiệu xuôi dòng đến GCGR khi xử lý bằng các hợp chất thử nghiệm. Thử nghiệm HTRF cAMP được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các tế bào gan sơ cấp ở người, được ủ sơ bộ với các hợp chất thử nghiệm ở nhiều nồng độ khác nhau, được kích thích bằng glucagon tái tổng hợp và the các giá trị IC₅₀ được xác định bằng hồi quy phi tuyến dựa trên lượng cAMP sản sinh.

Các kết quả thu được từ nghiên cứu này được biểu lộ trong Bảng dưới đây.

Bảng 8. So sánh hiệu lực *in vitro* của các hợp chất có công thức (I) với hợp chất đã biết.

Hợp chất	IC ₅₀ ^{cAMP} (nM) các tế bào gan ở người
	135
Hợp chất 1-49	19
Hợp chất 2-19	15
Hợp chất 4-28	62
Hợp chất 4-30	53

Những kết quả này thể hiện rằng bốn hợp chất có công thức (I) đã thể hiện hiệu lực cao hơn rất nhiều trong việc ức chế sản sinh cAMP trong các tế bào gan ở người, so với hợp chất có cấu trúc gần giống đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

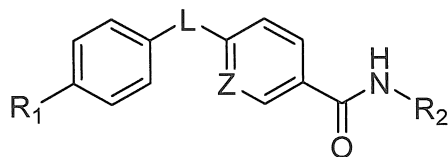
Các phương án khác

Toàn bộ các dấu hiệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp trong tổ hợp bất kỳ. Từng dấu hiệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được thay thế bằng dấu hiệu thay thế có vai trò giống, tương đương, hoặc tương tự. Do đó, trừ khi có quy định khác, mỗi dấu hiệu được mô tả chỉ là ví dụ của hàng loạt các dấu hiệu tương đương hoặc tương tự.

Ngoài ra, từ phần mô tả trên đây, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định được các đặc điểm cơ bản của sáng chế, và không nằm ngoài ý tưởng và phạm vi của sáng chế, có thể thực hiện các thay đổi và cải biến khác nhau theo sáng chế để phù hợp với các điều kiện và cách dùng khác nhau. Do đó, các phương án khác cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ SỬA ĐỔI

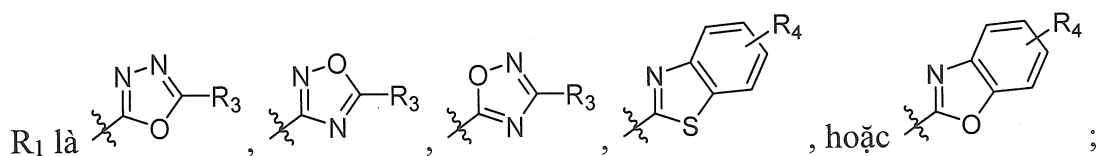
1. Hợp chất có công thức (I):



(I),

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó

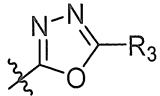
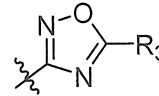


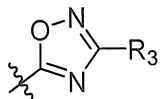
R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2R_5$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$;

L là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, X là NH hoặc O ; và

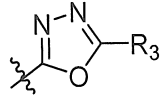
Z là C hoặc N ,

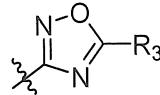
trong đó R_3 là C_{1-6} alkyl, aryl, hoặc heteroaryl, C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng một đến ba gốc halo và mỗi aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, aryl, C_{1-6} alkyl được thế bằng halogen, C_{1-6} alkoxy, và halo; R_4 là một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm H , halo, hydroxyl, xyano, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl được thế bằng halogen, và C_{3-10} xycloalkyl; R_5 là H , C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng halogen; và R_6 là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-10} heteroxycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm halo, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, và aryl, và mỗi C_{3-10} xycloalkyl và C_{1-10} heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến hai gốc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và halo.

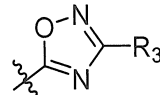
2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R_1 là , , hoặc



3. Hợp chất hoặc muối theo điểm 2, trong đó L là $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, X là NH hoặc O.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm 3, trong đó R_1 là .

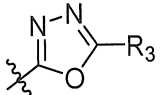
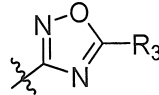
5. Hợp chất hoặc muối theo điểm 3, trong đó R_1 là .

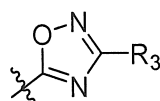
6. Hợp chất hoặc muối theo điểm 3, trong đó R_1 là .

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm 2, trong đó L là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$, X là NH hoặc O.

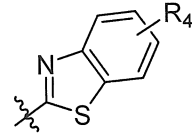
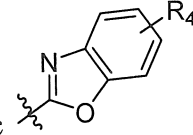
8. Hợp chất hoặc muối theo điểm 2, trong đó R_3 là C_{1-6} alkyl, phenyl hoặc pyridinyl được thế tùy ý.

9. Hợp chất hoặc muối theo điểm 2, trong đó L là $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, R_6 là C_{1-6} alkyl.

10. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R_1 là , , hoặc

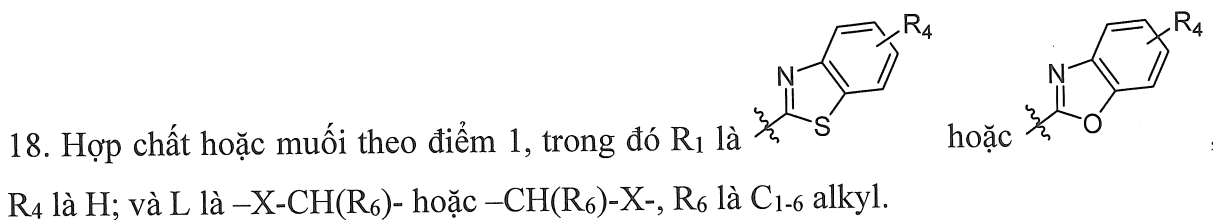


, R_3 là C_{1-6} alkyl, phenyl hoặc pyridinyl được thế tùy ý; L là $-\text{X}-\text{CH}(\text{R}_6)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$, R_6 là C_{1-6} alkyl; và Z là C.

11. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R_1 là  hoặc 

12. Hợp chất hoặc muối theo điểm 11, trong đó L là $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{X}-$.

13. Hợp chất hoặc muối theo điểm 12, trong đó X là NH và Z là N.
14. Hợp chất hoặc muối theo điểm 12, trong đó R₆ là C₁₋₆ alkyl.
15. Hợp chất hoặc muối theo điểm 11, trong đó L là -X-CH(R₆)- và Z là C.
16. Hợp chất hoặc muối theo điểm 15, trong đó R₆ là C₁₋₆ alkyl.
17. Hợp chất hoặc muối theo điểm 11, trong đó R₄ là H.



19. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R₃ là C₁₋₆ alkyl, aryl, hoặc heteroaryl 6 cạnh, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc halo và mỗi aryl và heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm methyl, triflometyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, F và Cl.
20. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó R₆ là C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxyl, metoxy, và phenyl.
21. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino) benzamido)propanoic, methyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino) benzamido)propanoat, etyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino)benzamido) propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoic, axit 3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoic, axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)

amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((2-methyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((2-methyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoic, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3-methylbutyl) amino)benzamido)propanoic, axit 2-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)etan-1-sulfonic, axit 3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(Pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylbutyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylbutyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-metoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-metoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3-methylbutyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3-methylbutyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylbutyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-2-methylbutyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((2-methyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((2-methyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl)

amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) butyl)amino)benzamido)propanoat, etyl 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) butyl)amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) butyl)amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) butyl)amino)benzamido)propanoic, metyl 3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, (S)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propylamino) benzamido)propanoat, (R)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propylamino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propylamino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propylamino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoat, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, etyl 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)

propyl)amino)benzamido)propanoat, etyl (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propyl)amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propyl)amino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propyl)amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, etyl (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, metyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, axit (S)-2-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)etan-1-sulfonic, các hợp chất etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-metylpropyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-metylpropyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-3-metylbutyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-3-metylbutyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-((1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-

oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-((xyclopentyl(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((xyclohexyl(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((xyclohexyl(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1R)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, axit (R)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-metylpropyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(5-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-2-metylpropyl) amino)benzamido)propanoic, axit 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl) butyl) amino)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl) butyl) amino)benzamido)propanoic, metyl 3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino) benzamido)propanoat, metyl 3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino) benzamido)propanoat, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino) benzamido)propanoic, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino) benzamido)propanoat, axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino) benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)

amino)enzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoat, axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, etyl (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((3-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((1-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic, metyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, các hợp chất axit 3-(4-(1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)pentyl)benzamido)propanoic, axit 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)propyl)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)pentyl)benzamido)propanoat, etyl 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)propyl)benzamido)propanoat, etyl 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)butyl)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)butyl)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylbutyl)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylbutyl)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropyl)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(1-((4-(5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropyl)benzamido)propanoic, axit 3-(4-(2-metyl-1-((4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)amino)propyl)benzamido)propanoic, (S)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)phenylamino)propyl) benzamido)propanoat, (R)-etyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino) propyl) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino) propyl)benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylamino) propyl)benzamido)propanoic, các hợp chất etyl 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) benzamido)propanoat, etyl 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido) propanoat, axit 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) benzamido)propanoic, axit 3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) benzamido) propanoat, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) benzamido)propanoic, axit (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) benzamido)propanoic, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido) propanoat, axit (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido) propanoic, etyl (R)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(xyclopentyl)metyl)amino) benzamido)propanoat, axit (R)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(xyclopentyl)metyl)amino) benzamido)propanoic, etyl (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino) benzamido)propanoat, axit (R)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino) benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido) propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino)benzamido) propanoic, etyl (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-3-metylbutyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1S)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino) benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1R)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1R)-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylbutyl)amino) benzamido)propanoic, etyl (S)-3-

(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(xyclopentyl)methyl)amino) benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)(xyclopentyl)methyl)amino) benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-(((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) benzamido) propanoat, axit (S)-3-(4-(((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(6-(((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) nicotinamido)propanoat, axit (S)-3-(6-(((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) nicotinamido)propanoic, etyl (S)-3-(6-(((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) nicotinamido)propanoat, axit (S)-3-(6-(((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropyl)amino) nicotinamido)propanoic, các hợp chất etyl (S)-3-(4-(((3-methyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-(((3-methyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-(((2-methyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, axit (S)-3-(4-(((2-methyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(((1S)-2-methyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl) amino) benzamido)propanoat, axit 3-(4-(((1S)-2-methyl-1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)butyl) amino) benzamido)propanoic, etyl (S)-3-(4-(((1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido) propanoat, axit (S)-3-(4-(((1-(4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoic, các hợp chất etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropoxy)benzamido) propanoat, axit 3-(4-(1-(4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-methylpropoxy)benzamido) propanoic, và các hợp chất etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(1-(4-(Benzo[d]oxazol-2-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)benzamido)propanoic, etyl 3-(4-(1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)benzamido)propanoat, axit 3-(4-(1-(4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy)-2-methylpropyl)benzamido)propanoic.

22. Hợp chất hoặc muối theo điểm 21, là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất methyl 3-(4-(((2-methyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propyl)amino) benzamido)propanoat, hợp chất methyl 3-(4-(((1-(4-(5-(pyridin-

2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl)amino) benzamido)propanoat, hợp chất (S)-ethyl 3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)propylamino)benzamido)propanoat, hợp chất axit (S)-3-(4-(2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl) propylamino)benzamido)propanoic, hợp chất etyl (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoat, hợp chất axit (S)-3-(4-((1-(4-(5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pentyl) amino)benzamido)propanoic, hợp chất etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, hợp chất axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, hợp chất etyl 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoat, hợp chất axit 3-(4-(((1S)-2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)butyl) amino)benzamido)propanoic, hợp chất etyl (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoat, hợp chất axit (S)-3-(4-((2-metyl-1-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)propyl) amino)benzamido)propanoic, và các hợp chất etyl (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino)nicotinamido)propanoat, axit (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) nicotinamido)propanoic, etyl (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) nicotinamido)propanoat, axit (S)-3-(6-((1-(4-(benzo[d]oxazol-2-yl)phenyl)-2-metylpropyl)amino) nicotinamido)propanoic.

23. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm 1 và chất mang dược dụng.