



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103807** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 413/12 (2006.01)

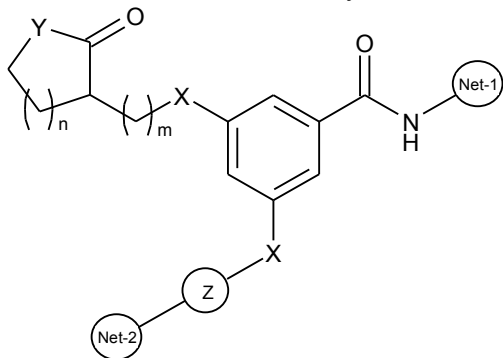
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 00651	(72) Винахідник(и):	Харул Раджендра (IN), Джаїн Мукул Р. (IN), Пател Панкай Р. (IN)
(22) Дата подання заявки:	22.07.2010	(73) Власник(и):	КАДІЛА ХЕЛТКЕРЕ ЛІМІТЕД, Zydus Tower, Satellite Cross Roads, Ahmedabad 380 015, Gujarat, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.11.2013	(74) Представник:	Дроб'язко Руслан Володимирович, реєстр. №122
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1767/MUM/2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/050101 A2; 02.05.2008 EP 1 600 442 A1; 30.11.2005 Sarabu R. et al. "Glucocinase activators as new type 2 diabetes therapeutic agents", Expert Opinion on Therapeutic Patents 200807 GB., vol. 18, No. 7, p. 759-768, abstract
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.07.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.03.2012, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.11.2013, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IN2010/000486, 22.07.2010		

(54) ЗАМІЩЕНІ БЕНЗАМІДНІ ПОХІДНІ ЯК АКТИВАТОРИ ГЛЮКОКІНАЗИ (GK)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується заміщених бензамідних похідних загальної формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних сольватів, енантіомерів, діастереомерів, проліків, метаболітів та поліморфних форм і може бути корисним для лікування хворобливих станів, медійованих глюकोкіназою. Сполуки, розкриті тут, можуть бути використані для зниження рівнів глюкози крові та для підвищення секреції інсуліну при лікуванні діабету типу II. Винахід також стосується способів одержання сполук за винаходом, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, та їх використання.



(I)

UA 103807 C2

Даний винахід стосується заміщених бензамідних похідних та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних сольватів, енантіомерів, діастереомерів, проліків, метаболітів та поліморфних форм, і може бути придатним для лікування хворобливих станів, медійованих глюкокіназою. Розкриті тут сполуки можуть бути використані для зниження рівнів

5 глюкози крові та для підвищення секреції інсуліну при лікуванні діабету типу II. Винахід також стосується способів одержання сполук за винаходом, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, та їх використання.

ВІДОМИЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Глюкокіназа (GK) також називається гексокіназою IV або гексокіназою D та належить до

10 сімейства гексокіназ. Вона каталізує фосфорилування гексоз, таких як D-глюкоза, D-маноза, D-фруктоза та 2-дезоксид-глюкоза, за допомогою $MgATP^{2-}$ (Cardenas, M. L. et. al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1401, 242-264 (1998)). Глюкокіназа відрізняється від інших гексокіназ показниками своєї ферментативної кінетики. Вона має позитивну кооперативність та низьку афінність до глюкози. На відміну від інших гексокіназ, вона не інгібується своїм кінцевим продуктом глюкоза-

15 6-фосфатом.

Глюкокіназа переважно експресується у печінці та панкреатичних β -клітинах. Концентрація глюкози, при якій глюкокіназа виявляє свою максимальну активність, становить 8 мМ. Інші три гексокінази насичуються при дуже низьких концентраціях глюкози (<1 мМ). Таким чином, потік

20 глюкози у метаболічному шляху GK зростає при збільшенні концентрації глюкози у крові від такої натще (5 мМ) до постпрандіальних рівнів (ок. 10 мМ) після прийому вуглеводвмісної їжі [Printz, R.G., Magnuson, M.A. and Granner, D.K. in *Ann. Rev. Nutrition*, vol. 13, (R.E. Olson, D.M. Bier, and D.B. McCormick, eds.) *Annual Review Inc. Palo Alto, Calif.*, pages 463-496, 1993]. Близько десяти років тому, ці та подальші результати привели до висунення гіпотези про те, що GK функціонує як рецептор глюкози у гепатоцитах та панкреатичних β -клітинах (Meglasson, M.D. et.

25 al. *Amer. J. Physiol*, 246, E1-E13, 1984).

Нещодавно, дослідження трансгенних тварин підтвердили, що GK відіграє критичну роль в глюкозному гомеостазі організму в цілому. Тварини, що не експресують GK, вмирають протягом декількох днів після народження від тяжкого діабету, у той час як тварини з надекспресією GK мають поліпшену толерантність до глюкози [Grupe, A. et. al. *Cell*, 83, 69-78, (1995); Ferrie, T. et.

30 al. *FASEB J.*, 10, 1213-1218, (1996)].

Для гена GK описані як активуючі, так і дезактивуючі мутації. Дезактивуючі мутації спричиняють діабет, називаний діабетом дорослого типу у молодих типу 2 (MODY2) (Vionnet, N., et. al. *Nature*, 356, 721-22, (1992); Matschinsky, F. M., et. al. *J. Clin. Invest.* 92, 2092-98, (1993)), тоді як активуючі мутації спричиняють дитячу персистуючу гіперінсулінемічну гіпоглікемію (PHHI) (Christesen, H. B. et. al., *Diabetes*, 51, 1240-46, (2002)). Ці літературні дані підтверджують уявлення про те, що малі молекули як активатори глюкокінази допомагатимуть лікувати діабет, особливо, діабет типу II.

35

Міжнародна (PCT) патентна публікація № WO 01/44216 розкриває 2,3-дизаміщені транс-олефінові N-гетероароматичні або уридопропіонаміди як активатори глюкокінази, які

40 підвищують секрецію інсуліну при лікуванні діабету типу II. Патент США № US2003/0225286 розкриває сполуки гідантоїну, які виявляють активність активаторів глюкокінази та є здатними підвищувати секрецію інсуліну для лікування діабету типу II. Європейська патентна публікація № EP 1305301 розкриває альфа-ацил та альфа-гетероароматом-заміщений бензоацетамід як активатори глюкокінази. Міжнародна (PCT) патентна публікація № WO2005/080359 розкриває

45 бензамідні похідні та їх використання як активуючих агентів глюкокінази. Міжнародна (PCT) патентна публікація № WO2005/080360 розкриває бензамідні похідні як активатори глюкокінази. Міжнародна (PCT) патентна публікація № WO2005/121110 розкриває гетероарильні бензамідні похідні для використання як активатори глюкокінази при лікуванні діабету. Міжнародна (PCT) патентна публікація № WO 2006/040528 розкриває феноксibenзамідні сполуки, придатні для

50 лікування діабету типу II та ожиріння. Міжнародна (PCT) публікація № WO 2007/007042 описує гетероарильні бензамідні похідні для використання як активатори глюкокінази при лікуванні діабету. Міжнародна (PCT) публікація № WO 2008/050101 описує хімічні сполуки, які можуть бути придатними для лікування або запобігання хвороби чи медичного стану, медійованих глюкокіназою, таких як діабет типу 2.

Однак, терапевтичний потенціал цих сполук при лікуванні хвороб ще не був доведений і тому залишається потреба у розробці новіших лікарських засобів, що мають кращу або порівнянну ефективність із сучасними схемами лікування, мають менші побічні ефекти та потребують використання менших доз.

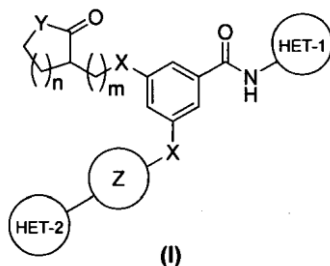
55

Ми розкриваємо тут нові сполуки загальної формули (I), які є активаторами глюкокінази і є

60 придатними для профілактики та лікування хворобливих станів, медійованих глюкокіназою (GK).

СУТЬ ВИНАХОДУ

В одному аспекті передбачаються нові заміщені бензамідні похідні, представлені загальною формулою (I),



5

та їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, енантіомери, діастереомери, проліки, метаболіти та поліморфні форми.

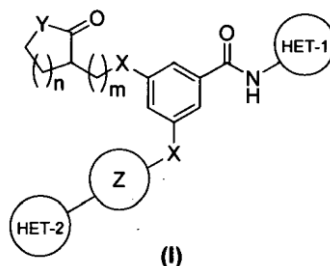
В іншому аспекті винаходу передбачаються способи одержання сполук, представлених загальною формулою (I), та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних сольватів, енантіомерів, діастереомерів, проліків, метаболітів та поліморфних форм.

В іншому аспекті винаходу пропонуються фармацевтичні композиції, що містять сполуки загальної формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, енантіомери, діастереомери, проліки, метаболіти або поліморфні форми, в комбінації з придатними носіями, ексципієнтами або розріджувачами чи іншими середовищами, нормально використовуваними у виготовленні таких композицій, які можуть бути використані для профілактики та лікування хворобливих станів, медійованих глюкокіназою (GK).

Деталі одного чи декількох варіантів втілення винаходу викладені в описі нижче. Інші ознаки, об'єкти та переваги винаходу будуть зрозумілі з опису.

ОПИС ВИНАХОДУ

Відповідно, даний винахід стосується сполук загальної формули (I)



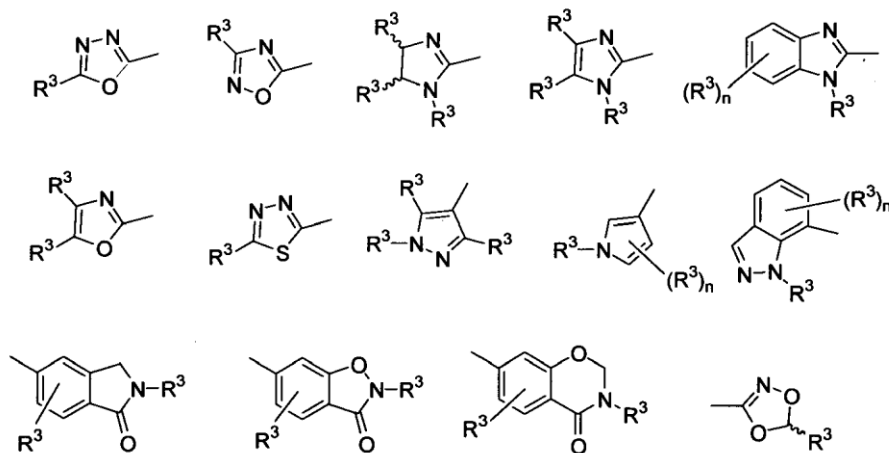
та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних сольватів, енантіомерів, діастереомерів, проліків, метаболітів, поліморфних форм, та фармацевтичних композицій, що їх містять, де $X = O, CH_2, S$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2, NR^1, NCOR^1$; HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом С гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z вибирають з фенілу або HET-3, де HET-3 позначає 5- або 6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N, і в якому феніл або HET-3 є незалежно додатково заміщеним одним чи декількома R^3 ; HET-2 є 4-, 5- або 6-членним, приєднаним через атоми С чи N гетероарильним або гетероциклічним кільцем, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N, і де додатково одна з $-CH_2$ груп у кільці може бути необов'язково заміщеною групою $-C(O)$, атом сірки, коли він присутній в гетероциклічному кільці, може бути необов'язково окисненим до групи $S(O)$ або $S(O)_2$, і де HET-2 є додатково необов'язково заміщеним на будь-якому з доступних атомів одним чи декількома R^3 ; R^3 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галогену, ціано, необов'язково заміщених груп, вибраних з $-NR^1R^2$, $C_{(1-6)}$ алкілу, $C_{(2-6)}$ алкенілу, $C_{(2-6)}$ алкіну, $C_{(1-6)}$ галоїдалкілу, $C_{(1-6)}$ алкокси, $C_{(1-6)}$ галоїдалкокси, $C_{(3-6)}$ циклоалкілу, $-(CH_2)_p-COOR^1$, $-(CH_2)_p-CONR^1R^2$, $CONHR^1$, перфторалкілу, $C_{(1-4)}$ алкоксиалкілу, арилу, арилалкілу, аміно, аміноалкілу, алкіламіно, алкіламіноалкілу, алкіл- $C_{(1-4)}$ алкокси, де для кожного R^3 , коли він є додатково заміщеним,

замісники незалежно вибирають з аміно, галоїду, ціано, нітро, гідроксилу, алкоксигруп; і R^1 та R^2 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галогену, аміно, ціано, нітро, необов'язково заміщених груп, вибраних з $C_{(1-4)}$ алкілу, $C_{(2-4)}$ алкенілу, $C_{(2-4)}$ алкінілу, $C_{(1-4)}$ алкокси, $C_{(1-4)}$ галоїдалкільних груп, або альтернативно, якщо це можливо, R^1 та R^2 разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть додатково утворювати циклоалкільне або гетероциклічне кільце, що містить гетероатоми, вибрані з O, S та N; $m = 0, 1, 2$; $n = 0, 1, 2$; $o = 0, 1, 2$; $p = 0, 1, 2$.

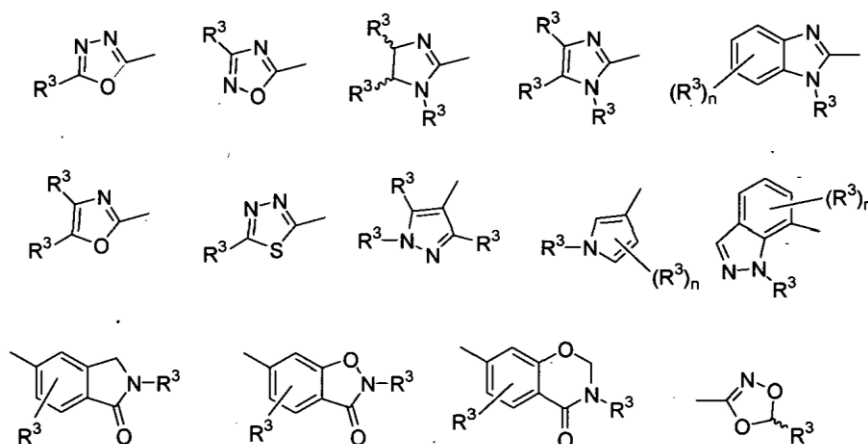
В одному варіанті втілення передбачаються сполуки, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом C гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає фенол, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X = O, CH_2, S$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2, NR^1, NCOR^1$; і $R^3, R^1, R^2, m, n, o, p$, та HET-2 мають вказані вище значення.

В іншому варіанті втілення передбачаються сполуки, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом C гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає HET-3, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X = O, CH_2, S$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2, NR^1, NCOR^1$; і $R^3, R^1, R^2, m, n, o, p$, та HET-2 мають вказані вище значення.

У ще іншому варіанті втілення передбачаються сполуки, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом C гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає фенол, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X = O, CH_2, S$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2, NR^1, NCOR^1$; R^3, R^1, R^2, m, n, o та p мають вказані вище значення; і HET-2 вибирають з таких циклічних груп:



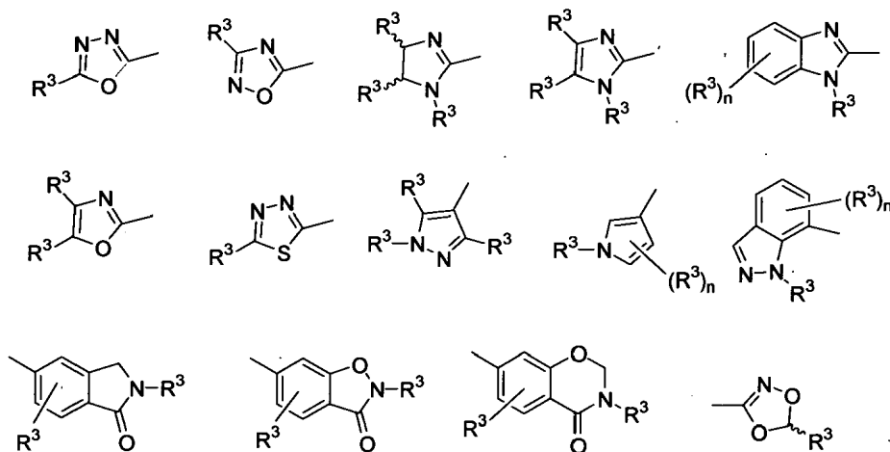
У ще іншому варіанті втілення передбачаються сполуки формули (I), у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом C гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає HET-3, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X = O, CH_2, S$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2, NR^1, NCOR^1$; R^3, R^1, R^2, m, n, o та p мають вказані вище значення; і HET-2 вибирають з таких циклічних груп:



В додатковому варіанті втілення передбачаються сполуки формули (I), у яких $X = O, CH_2$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2$; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 , і HET-1, HET-2, R^1, R^2, R^3, m, n, o та p мають вказані вище значення.

В іншому варіанті втілення передбачаються сполуки формули (I), у яких $X = O, CH_2$; $Y = O, CH_2, CR^1R^2, NR^1$; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 , де R^3 в кожному окремому випадку незалежно позначає водень, галоїд, $C_{(1-6)}$ алкіл, $C_{(2-6)}$ алкеніл та арил, де, коли будь-який з R^3 є додатково заміщеним, замісники вибирають з галоїду, нітро, гідроксилу, алкоксигруп; R^1 та R^2 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галоїду, гідроксилу, ціано, $C_{(1-4)}$ алкілу, $C_{(1-4)}$ алкокси, і HET-1, HET-2, m, n, o та p мають вказані вище значення.

У ще іншому варіанті втілення передбачаються сполуки формули (I), у яких $X = O, CH_2$; $Y = O, CR^1R^2, NR^1$; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 , де R^3 в кожному окремому випадку незалежно позначає водень, галоїд, $C_{(1-6)}$ алкільні групи; R^1 та R^2 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галоїду, гідроксилу, ціано, $C_{(1-4)}$ алкілу, $C_{(1-4)}$ алкокси; $m = 0, 1$; $n = 0, 1$; $o = 0$; $p = 0, 1$; HET-1 має вказані вище значення і HET-2 вибирають, без обмеження, з таких циклічних груп;



Різні описані вище групи, радикали можуть бути вибрані з таких:

"Алкіл", а також інші групи з префіксом "алк", такі як алкокси та алканол, позначають вуглецевий ланцюг, який може бути лінійним чи розгалуженим та їх комбінаціями, якщо вуглецевий ланцюг не буде визначений інакше. Приклади алкільної групи включають, без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил і т.д. У тих випадках, коли дозволяє зазначене число атомів вуглецю, наприклад, C_{3-10} , термін алкіл також включає циклоалкільні групи та комбінації лінійних чи розгалужених алкільних ланцюгів, об'єднаних з циклоалкільними структурами. Якщо число атомів вуглецю не зазначене, мається на увазі C_{1-6} .

"Алкеніл" означає вуглецеві ланцюги, які містять щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і які можуть бути лінійними чи розгалуженими або їх комбінаціями, якщо

вуглецевий ланцюг не буде визначений інакше. Приклади алкенілу включають, без обмеження, вініл, аліл, ізопропеніл, гексеніл, пентеніл, гептеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл і т.д. У тих випадках, коли дозволяє зазначене число атомів вуглецю, наприклад, C₅₋₁₀, термін алкеніл також включає циклоалкенільні групи та комбінації лінійних, розгалужених та циклічних структур. Якщо число атомів вуглецю не зазначене, мається на увазі C₂₋₆.

"Алкініл" означає вуглецеві ланцюги, що містять щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, і які можуть бути лінійними чи розгалуженими або їх комбінаціями. Приклади алкінілу включають етиніл, пропаргіл, 3-метил-1-пентиніл і т.д. Якщо число атомів вуглецю не зазначене, мається на увазі C₍₂₋₆₎.

"Циклоалкіл" є підгрупою алкілу і означає насичене карбоциклічне кільце, яке має визначене число атомів вуглецю, краще, 3-6 атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.д. Циклоалкільна група звичайно є моноциклічною, якщо не зазначене інше. Циклоалкільні групи є насиченими, якщо не зазначене інше.

"Алкокси" стосується алкоксидів з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять зазначене число атомів вуглецю.

Термін "алкіламіно" стосується лінійних чи розгалужених алкіламінів із зазначеним числом атомів вуглецю.

"Арил" означає моно- або поліциклічну ароматичну кільцеву систему, яка має у кільці атоми вуглецю. Кращі арили є моноциклічними або біциклічними 6-10 членними ароматичними кільцевими системами. Феніл та нафтил є кращими арилами.

"Гетероцикл" та "гетероцикліл" стосуються насичених або ненасичених неароматичних кілець або кільцевих систем, які містять щонайменше один гетероатом, вибраний з O, S, N, додатково включаючи окиснені форми сірки, а саме SO та SO₂. Приклади гетероциклів включають тетрагідрофуран (ТГФ), дигідрофуран, 1,4-діоксан, морфолін, 1,4-дитіан, піперазин, піперидин, 1,3-діоксолан, імідазолін, імідазолідин, піролідін, піролін, тетрагідропіран, дигідропіран, оксатіолан, дитіолан, 1,3-діоксан, 1,3-дитіан, оксатіан, тіоморфолін і т.д.

"Гетероарил" означає ароматичний або частково ароматичний гетероцикл, який містить щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з O, S та N. Гетероарили, таким чином, включають гетероарили, сконденсовані з іншими типами кілець, такими як арили, циклоалкіли та гетероцикли, які є не-ароматичними. Приклади гетероарильних груп включають; піроліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, піридил, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фурил, триазиніл, тієніл, піримідил, бензизоксазоліл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензотіадіазоліл, дигідробензофураніл, індолініл, піридазиніл, індазоліл, ізоіндоліл, дигідробензотієніл, індолініл, піридазиніл, індазоліл, ізоіндоліл, дигідробензотієніл, індолізиніл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, нафтиридиніл, карбазоліл, бензодіоксоліл, хіноксалініл, пуриніл, фуразаніл, ізобензилфураніл, бензимидазоліл, бензофураніл, бензотієніл, хіноліл, індоліл, ізохіноліл, дибензофураніл і т.д. Для гетероциклічних та гетероарильних груп включені кільця та кільцеві системи, що містять 3-15 атомів вуглецю, утворюючи 1-3 кілець.

"Галоген" стосується фтору, хлору, броду, йоду. Хлор та фтор є загалом кращими.

Придатні групи та замісники на групах можуть бути вибрані з описаних будь-де в даному описі.

Термін "заміщений", у використовуваному тут значенні, означає, що будь-який один чи декілька атомів водню на зазначеному атомі є заміщеними на варіант, вибраний з вказаної групи, за умови, що нормальна валентність зазначеного атома не буде перевищена і що заміщення приведе до утворення стабільної сполуки. Термін "заміщений", у використовуваному тут значенні, означає, що будь-який один чи декілька атомів водню на зазначеному атомі є заміщеними на варіант, вибраний з вказаної групи, за умови, що нормальна валентність зазначеного атома не буде перевищена і що заміщення приведе до утворення стабільної сполуки.

Особливо корисні сполуки можуть бути вибрані, без обмеження, з таких:

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

N-(5-Хлортіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

N-(5-Фтортіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

Етил-4-(гідроксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат;

5 Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат;

Етил-4-(метоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат;

Етил-2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-4-іл)ацетат;

2-(2-(3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-4-іл)оцтова кислота;

N-(4-(2-Аміно-2-оксоетил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

15 N-((4-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-
((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(4-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)-N-(4-
20 (2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)тіазол-2-іл)бензамід:

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокс)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)метокси)-N-(4-(2-морфоліно-2-оксетил)тіазол-2-іл)бензамід:

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(піразин-2-іл)бензамід:

25 Метил-6-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)метокси)бензамідо)нікотинат:

N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

30 N-(1H-Індозол-4-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамід:

N-(5,5-Диметил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(1H-піразол-3-іл)бензамід;

35 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамід:

N-(5-Циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)метокси)бензамід;

40 N-(5-Циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокс)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)метокси)бензамід;

3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

45 3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

N-(5-Хлортіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-окспіролідін-3-іл)метокси)бензамід;

50 N-(5-Фтортіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)метокси)бензамід;

3-(4-(3-Етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(3-Етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокі)-5-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід:

55 3-(4-(3-Етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-ізопропіл-2-окспіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(1,2,4-Оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(1,2,4-Оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

- 3-(4-(1,2,4-Оксадіазол-5-іл)фенокси)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамід;
- 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 5 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;
- 10 N-(5-Хлортіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- N-(5-Фтортіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- Етил-4-(метоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат;
- 15 Етил-2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамідо)тіазол-4-іл)ацетат;
- 2-(2-(3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамідо)тіазол-4-іл)оцтова кислота;
- 20 N-(4-(2-Аміно-2-оксоетил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- N-(4-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)тіазол-2-іл)бензамід;
- 25 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-(2-морфоліно-2-оксоетил)тіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)тіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(1-Етил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 30 3-(1-Ізопропіл-2-оксопіролідін-3-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(4-(5-Етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 35 N-(5,5-Диметил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- 40 N-(5-Циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- N-(1H-Індазол-4-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;
- 45 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(піразин-2-іл)бензамід;
- Метил-6-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамідо)нікотинат;
- 3-(4-(5-Етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 50 3-(4-(5-Ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(1-Етил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 55 3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;
- 3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;
- 60

- N-(5-Хлортіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідин-3-ілокси)бензамід;
N-(5-Фтортіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідин-3-ілокси)бензамід;
5 N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідин-3-ілокси)бензамід;
3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-
оксопіролідин-3-ілокси)бензамід;
N-(5-Циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-
метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)бензамід;
10 3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-((1Н-
піразол-3-іл)бензамід;
3-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(1-метил-2-
оксопіролідин-3-ілокси)бензамід;
15 3-(4-(1Н-Імідазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1-Метил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
3-(4-(1Н-Бензо[d]імідазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
20 3-(4-(1-Метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-
(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
3-(1-Метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-5-(4-(1-метил-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)фенокси)-N-
25 (тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-Ціанофенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(1-Метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-5-(4-(оксазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-
(тіазол-2-іл)бензамід;
30 (S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-іл)оху)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
(S)-N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-
3-іл)окси)бензамід;
35 (R)-N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-
3-іл)окси)бензамід;
(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідин-
3-іл)окси)бензамід;
40 (S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідин-
3-іл)окси)бензамід;
(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідин-
3-іл)окси)бензамід;
(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідин-
45 3-іл)окси)бензамід;
(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-іл)окси)-N-(4-
фенілтіазол-2-іл)бензамід;
(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-іл)окси)-N-(4-
фенілтіазол-2-іл)бензамід;
50 (R)-Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-
іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат;
(S)-Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-
іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат;
3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-
55 (тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(4-
метилтіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідин-3-ілокси)-N-(5-
метилтіазол-2-іл)бензамід;

N-(5-Хлортіазол-2-іл)-3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;

3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;

5 3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-етил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-ізопропіл-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-((тіазол-2-іл)бензамід;

10 3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-N-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;

N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;

3-(4-(1,3-Диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенокси)-N-(1Н-індазол-4-іл)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамід;

15 (S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

20 (S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

25 (R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(S)-3-(4-(5-Етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-((тіазол-2-іл)бензамід;

30 (R)-3-(4-(5-Етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

(S)-3-(4-(5-Ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

(R)-3-(4-(5-Ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

35 (S)-3-(4-(5-Ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(R)-3-(4-(5-Ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

40 (S)-3-(4-(5-Ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(S)-3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-((тіазол-2-іл)бензамід;

(R)-3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;

45 (R)-3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(S)-3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід;

50 (R)-3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід;

(S)-3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід,

та їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, енантіомери, діастереомери, проліки, метаболіти та поліморфні форми.

55 В іншому аспекті передбачаються фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки, розкритої тут, та необов'язково один чи декілька фармацевтично прийнятних носіїв, ексципієнтів або розріджувачів.

В іншому аспекті передбачаються способи лікування хворобливих станів, медійованих глюкокіназою, які включають введення пацієнту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої тут, та необов'язково одного чи декількох фармацевтично

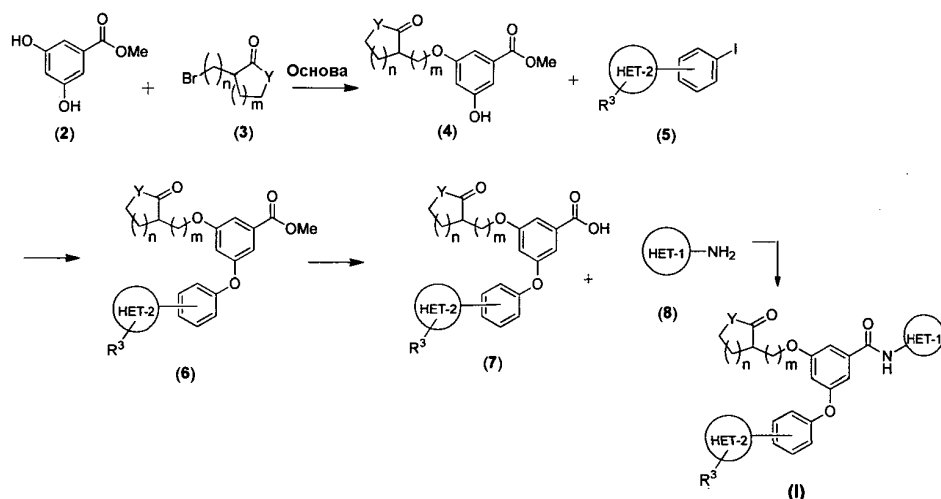
прийнятних носіїв, ексципієнтів або розріджувачів. Ці способи охоплюють одну чи декілька з наступних ознак. Наприклад, хвороба може бути діабетом типу II. В іншому прикладі, сполуки можуть бути придатними для зниження рівнів глюкози крові та підвищення секреції інсуліну.

Нові сполуки за даним винаходом одержують з використанням реакцій та методик, описаних нижче, разом зі звичайними методиками, відомими кваліфікованим фахівцям в області органічного синтезу, або їх варіантами, як зрозуміло кваліфікованим фахівцям в цій області техніки.

Реакції проводять у розчинниках, які є придатними для використовуваних реагентів та матеріалів, та придатними для здійснюваних перетворень. Кращі методи включають, без обмеження, ті, що описані нижче, де усі символи мають вказані вище значення, якщо далі не буде визначено інше.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані, як описано на схемі 1: Метил-3,5-дигідроксибензоат 2 може бути підданий реакції регіоселективного нуклеофільного заміщення зі сполукою 3 в присутності придатної основи, наприклад, карбонату калію, карбонату цезію або карбонату натрію, в одному чи декількох придатних полярних розчинниках, наприклад, 1,4-діоксані, диметилформаміді, диметилацетаміді, диметилсульфоксиді або їх сумішах, з утворенням фенолу 4. Фенол 4 може бути підданий другій реакції нуклеофільного заміщення зі сполукою 5 з використанням придатної основи в одному чи декількох придатних полярних розчинниках в присутності придатної солі, вибраної із солей Cu(I) або солей Cu(II) або Pd(0) або солей Pd(II), з утворенням складного ефіру 6. Основний гідроліз складного ефіру 6 з наступною кислотною обробкою дає кислоту 7. Одержана у такий спосіб кислота 7 може бути піддана реакції сполучення з диференційно заміщеними гетероариламінами 8 з утворенням сполуки (I) за винаходом.

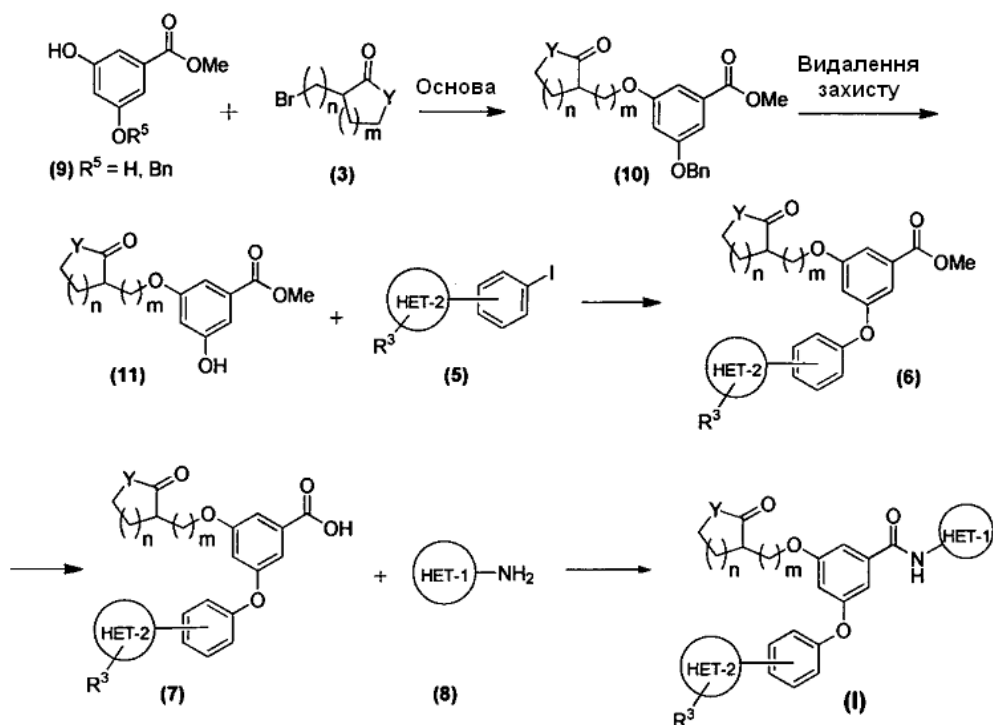
Схема 1:



Альтернативно, сполуки формули (I) можуть бути одержані, як описано на схемі 2:

Метил-3,5-дигідроксибензоат 2 може бути регіоселективно монозахищений для одержання фенолу 9, з подальшою реакцією нуклеофільного заміщення зі сполукою 3 з використанням придатної основи в одному чи декількох придатних полярних розчинниках, з утворенням сполуки 10. Придатне видалення захисної групи з подальшою другою нуклеофільною реакцією зі сполукою 5 в присутності придатної основи у придатному полярному розчиннику в присутності придатних солей, вибраних з солей Cu(I) або солей Cu(II) або Pd(0) або солей Pd(II) з утворенням складного ефіру 6. Основний гідроліз складного ефіру 6 з подальшою кислотною обробкою дає кислоту 7. Кислота 7, одержана у такий спосіб, може бути піддана реакції сполучення з диференційно заміщеними гетероариламінами 8 для одержання сполуки (I) за винаходом.

Схема 2:



5 Сполуки формули (I) також можуть бути одержані, як описано на схемі 3:

Метил-3,5-дигідроксибензоат або монозахищений метилбензоат 9 можуть бути піддані реакції нуклеофільного заміщення з бензальдегідом 12 з використанням придатної основи у придатному полярному розчиннику, з утворенням альдегіду 13. Альдегід 13 може бути перетворений на сполуку 14 шляхом використання альдегідної функціональності відповідно до описаних у літературі методик, відомих кваліфікованим фахівцям в області органічного синтезу, або їх варіантів, як зрозуміло кваліфікованим фахівцям в цій області техніки. Придатне видалення захисної групи сполуки 14, з подальшою нуклеофільною реакцією заміщення зі сполукою 16 (де $P = Br, I, Cl$) з використанням придатної основи у придатних полярних розчинниках, дає складний ефір 6.

15 Складний ефір 6 може бути одержаний, альтернативно, шляхом дії на сполуки 15 та 16 ($P = -OH$) умов реакції Міцунобу (Mitsunobu). Основний гідроліз складного ефіру 6 з подальшою кислотною обробкою дає кислоту 7. Кислота 7, одержана у такий спосіб, може бути піддана реакції сполучення з диференційно заміщеними гетероарилами 8 з утворенням сполуки (I) за винаходом.

20

Схема 3:

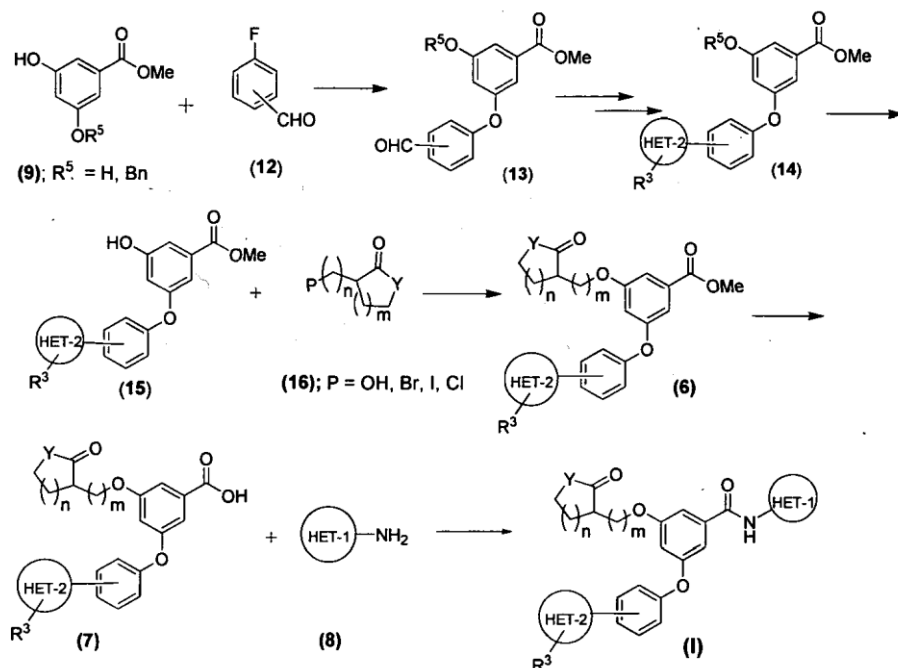
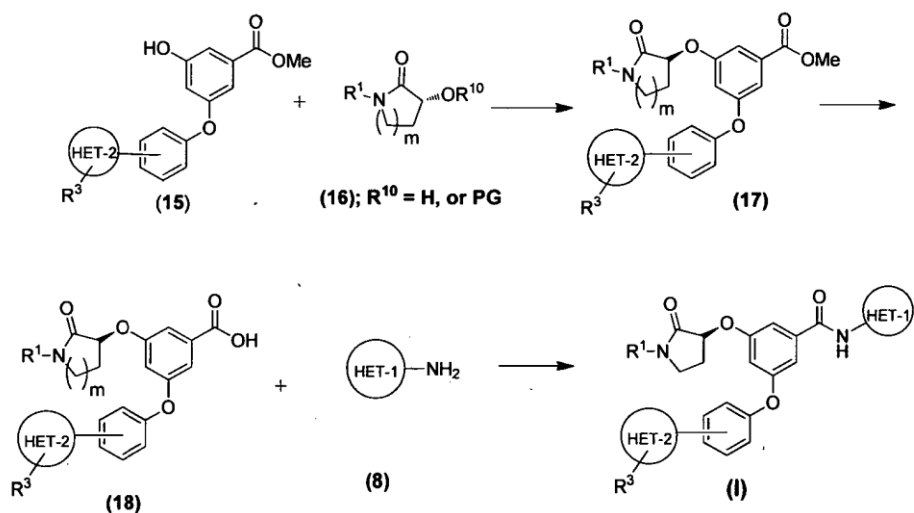


Схема 4A:

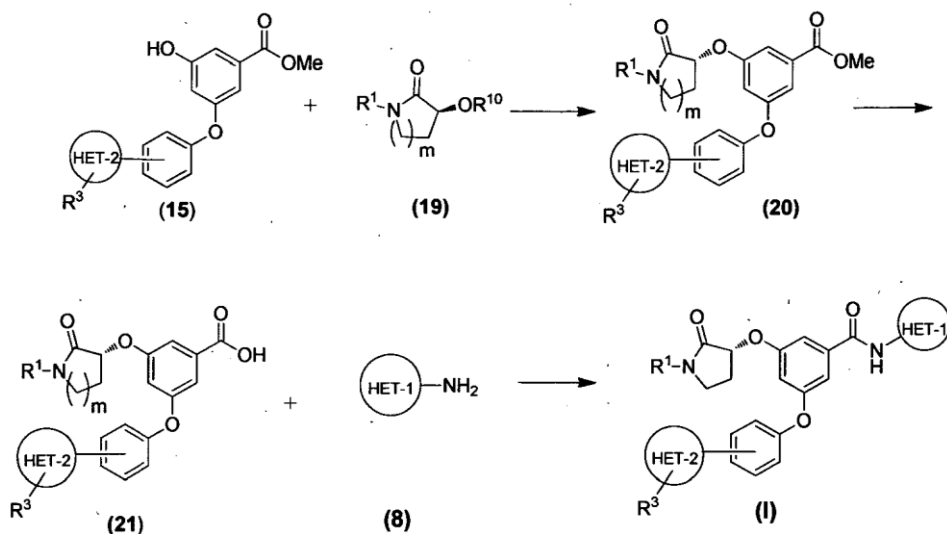


5

Хіральні сполуки за винаходом можуть бути одержані з використанням Схеми 4А та Схеми 4В. Фенол 15 та проміжна сполука 16 ($R^{10} = H$) можуть бути введені в реакцію Міцунобу (Mitsunobu) відповідно до стандартної методики реакції з утворенням складного ефіру 17. Після N-алкілювання, складний ефір 17 може бути підданий гідролізу з подальшим підкисленням для одержання кислоти 18. Кислота 18 може бути піддана реакції сполучення з диференційно заміщеними гетероарилами з утворенням сполук (I) за винаходом.

10

Схема 4В:



5 Фенол 15 та проміжна сполука 19 ($R^{10} = H$) можуть бути піддані реакції Міцунобу відповідно до стандартної методики реакції з утворенням складного ефіру 20. Після N-алкілювання, складний ефір 20 може бути підданий гідролізу з подальшим підкисленням з утворенням кислоти 21. Кислота 21 може бути піддана реакції сполучення з диференційно заміщеними гетероариламінами для одержання сполук (I) за винаходом.

10 Альтернативно, проміжна сполука 17 також може бути одержана шляхом проведення реакції фенолу 15 зі сполукою 16, де $R^{10} = PG$, в присутності основи, у полярних розчинниках (Схема 5А). PG позначає відхідну групу, яка може бути вибрана з мезилату, тозилату, безилату тощо. Основа може бути вибрана з карбонату цезію, карбонату калію, карбонату натрію тощо. Полярні розчинники можуть бути вибрані з 1,4-діоксану, тетрагідрофурану, диметилформаміду, диметилацетаміду тощо. Проміжна сполука 17 може бути згодом перетворена на сполуки (I) відповідно до Схеми 4А.

Проміжна сполука 20 може бути також одержана шляхом проведення реакції фенолу 15 зі сполукою 19, де $R^{10} = PG$, в присутності основи, у полярних розчинниках (Схема 5В). PG позначає відхідну групу, яка може бути вибрана з мезилату, тозилату, безилату тощо. Основа може бути вибрана з карбонату цезію, карбонату калію, карбонату натрію тощо. Полярні розчинники можуть бути вибрані з 1,4-діоксану, тетрагідрофурану, диметилформаміду, диметилацетаміду тощо. Проміжна сполука 20 може бути згодом перетворена на сполуки (I) відповідно до Схеми 4В.

Схема 5А:

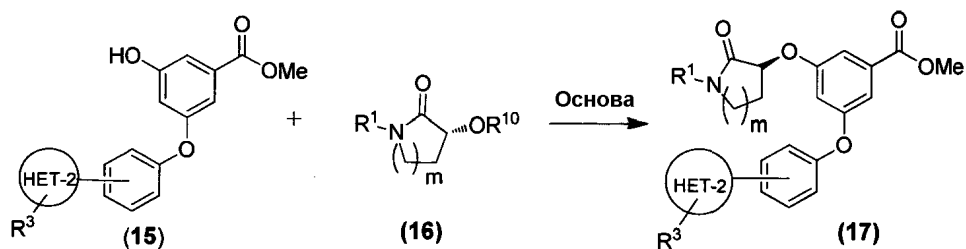
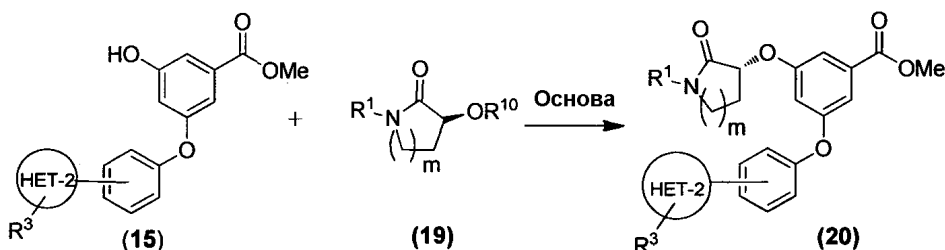
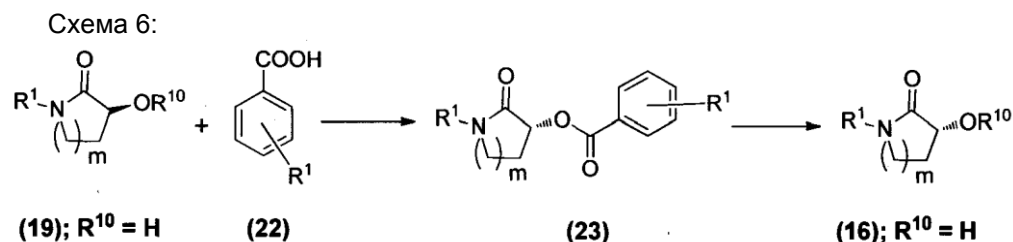


Схема 5В:





Проміжна сполука 16 може бути також одержана відповідно до Схеми 6, де усі символи мають вказані вище значення, якщо далі не буде визначено інше. Сполука 19 ($R^{10} = PG$; $PG =$ тозилат, мезилат, безилат) може бути оброблена арилкарбоною кислотою 22 в присутності придатної основи, наприклад, карбонату цезію, карбонату калію або карбонату натрію, в одному чи декількох полярних розчинниках, наприклад, диметилформаміді, 1,4-діоксані, диметилацетаміді або тетрагідрофурані, з утворенням складного ефіру 23 з інверсією стереохімічної конфігурації. Альтернативно, сполука 19 ($R^{10} = H$) може бути піддана реакції сполучення з арилкарбоною кислотою 22 в присутності пептидного сполучного реагенту, наприклад, DCC, EDCI, TBTU, HATU та галогеніду міді(I) і основи, наприклад, карбонату цезію, карбонату калію або карбонату натрію, в одному чи декількох хлорованих розчинниках, вибраних з дихлорметану або хлороформу, з утворенням складного ефіру 23. Складний ефір 23 може бути гідролізований з використанням звичайних методик, відомих кваліфікованим фахівцям в області органічного синтезу, або їх варіантів, з утворенням сполуки 16 ($R^{10} = H$).

Перелік скорочень, використовуваних в описі одержання сполук за даним винаходом:

bs: широкий синглет

n-BuLi: н-бутиллітій

$CDCl_3$: дейтерований хлороформ

$CHCl_3$: хлороформ

d: дублет

dd: дублет дублетів

dt: дублет триплетів

DCC: дициклогексилкарбодіімід.

ДХМ (ДХМ): дихлорметан

DMAP: 4-(диметиламіно)піридин

DMF (ДМФ): N,N-диметилформамід

DMSO (ДМСО): диметилсульфоксид

EDCI: N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіімід

Et_3N : триетиламін

EtOAc: етилацетат

EtOH: етанол

HCl(r): хлористий водень (газоподібний)

HOBT: 1-гідроксибензотриазол

HPLC (ВЕРХ): високоефективна рідинна хроматографія

K_2CO_3 : карбонат калію

KI: йодид калію

KOH: гідроксид калію

$LiAlH_4$: гідрид літію-алюмінію

LiHMDS: літій біс(триметилсиліл)амід

MeOH: метанол

m: мультиплет

mmol: мілімоль

MsCl: метансульфонілхлорид

MS (МС): мас-спектр

NaCN: ціанід натрію

NaH: гідрид натрію

1H NMR: протонний ядерний магнітний резонанс

Pet ether (пет.ефір): петролейний ефір, інтервал википання (60-80 °C)

s: синглет

$SOCl_2$: тіонілхлорид

t: триплет

td: триплет дублетів

THF (ТГФ): тетрагідрофуран

TLC (ТШХ): тонкошарова хроматографія

UPLC: надпродуктивна рідинна хроматографія

5 Винахід додатково ілюструється наведеними далі прикладами, які приведені лише як типові для винаходу і не обмежують обсяг винаходу.

Певні модифікації та еквіваленти будуть зрозумілі кваліфікованим фахівцям в цій області техніки та мають розглядатися як такі, що входять до обсягу винаходу.

10 Спектральні дані ^1H ЯМР, наведені у прикладах (див. нижче) реєструвалися за допомогою 400 МГц спектрометра (Bruker A VANCE-400) та наводяться за шкалою δ . Якщо не буде вказано інше, то використовуваним для ЯМР розчинником є CDCl_3 .

Приклад 1

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

15 4-(Диметиламіно)піридин (DMAP) (0,149 г), N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду гідрохлорид ($\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$) (0,524 г) додають до розчину 3-(1-метоксипропан-2-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензойної кислоти (0,5 г) (Проміжна сполука 1) в сухому ДХМ під азотом при 0-5 °C. Додають 2-амінотіазол (0,134 г) і суміш перемішують протягом 16 год. при кімнатній температурі. Її розводять комерційно доступним ДХМ. Органічну фазу промивають розв. HCl , насиченим розчином NaHCO_3 , водою, розсоллом, осушають над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням сирового залишку. Залишок піддають хроматографії з використанням силікагелю як нерухокої фази та градієнта $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ як рухокої фази з одержанням продукту (0,3 г) у вигляді білої твердої речовини.

25 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.92-2.01 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.60 (bs, 1H); ESI-MS (мас-спектрометрія з іонізацією електророзпилюванням) m/z (відносні інтенсивності): 492.03 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (100 %), 514.02 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (15 %); Чистота, визначена методом UPLC: 93,59 %, Час утримування: 3,59 хв.

30 Проміжна сполука 1: 3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензойна кислота

Розчин метил-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензоату (7 г) (Проміжна сполука 2) у суміші ТГФ та метанолу (співвідношення 1:1) обробляють розчином гідроксиду натрію (2 г) у воді та реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі. Одержаний розчин концентрують під вакуумом для видалення ТГФ та метанолу, розводять водою та промивають EtOAc . Водну фазу охолоджують та підкислюють 0,1N HCl і екстрагують ДХМ, об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, осушають над Na_2SO_4 та концентрують під вакуумом, одержуючи продукт (3,5 г) у вигляді білої твердої речовини.

40 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.20-2.27 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 9.96-9.98 (m, 2H); ESI-MS (відносні інтенсивності): 431,9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (70%).

45 Проміжна сполука 2: Метил-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензоат

До перемішуваної суміші метил-3-гідрокси-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензоату (15 г) (Проміжна сполука 3), N,N-диметилгліцину гідрохлориду (2,3 г), йодиду міді(II) (1 г) в сухому 1,4-діоксані додають 2-(4-йодфеніл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол (15,4 г) (Проміжна сполука 4) під азотом. Реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджують, гасять водою та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні промивальні рідини промивають водою, розсоллом, осушають над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий продукт. Сировий продукт очищають хроматографією на колонці з використанням силікагелю як нерухокої фази та етилацетату:петролейного ефіру (9:1) як рухокої фази, одержуючи продукт (7 г) у вигляді в'язкої рідини.

55 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.91-1.98 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.12 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI-MS (відносні інтенсивності): 423.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (100%), 446.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (30%).

60 Проміжна сполука 3: Метил-3-гідрокси-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензоат

До перемішаного розчину метил-3,5-дигідроксибензоату (20 г) [CAS № 2150-44-9] в сухому DMF додають карбонат калію (48 г) і суспензію перемішують при температурі навколишнього середовища під азотом. Додають до неї 3-бром-1-метилпіролідін-2-он (40 г) (Проміжна сполука 5) [J. Med. Chem., 1987, 30, 1995-98] трьома рівними порціями з інтервалами 4 год. при кімнатній температурі та перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Після цього її гасять водою. Водну суспензію екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти промивають водою, розсоллом, осушають над Na_2SO_4 та фільтрують, концентрують при зниженому тиску, одержуючи в'язкий рідкий залишок. Сировий продукт очищають хроматографією на колонці з використанням силікагелю як нерухомої фази та етилацетату:петролейного ефіру як рухомої фази з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (15 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.08-2.10 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.59-6.61 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 8.02 (s, 1H); ESI-MS (відносні інтенсивності): 287.9 (M+Na) $^+$ (30%).

Наведені далі приклади (Приклади 2-7) були одержані з використанням процедури, подібної до прикладу 1, з придатними модифікаціями, добре зрозумілими кваліфікованому фахівцю.

Приклад 2

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

^1H ЯМР (DMSCO-d_6 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.94-1.99 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.40-3.42 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.47 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 506 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 98.4 %, Час утримування: 3.80 хв.

Приклад 3

Етил-2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамідо)тіазол-5-іл)ацетат

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.58-2.59 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.45-3.48 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.97 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H); Чистота за UPLC: 94.46 %, Час утримування: 3.98 хв.

Приклад 4

2-(2-(3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензамідо)тіазол-4-іл)оцтова кислота ,

^1H ЯМР (DMSCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.92-2.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.50 (bs, 1H), 12.60 (s, 1H); ESI-MS m/z (відносні інтенсивності): 550.11 (M+H) $^+$, (100 %), 572.01 (M+Na) $^+$, (15 %); Чистота за UPLC: 92.90 %, Час утримування: 3.37 хв.

Приклад 5

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-(2-(3-оксоморфоліно)етил)тіазол-2-іл)бензамід ^1H ЯМР (DMSCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.15-2.24 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.96 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.99 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 619.23 (M+H) $^+$ (74 %), 641.23 (M+Na) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 92.90 %, Час утримування: 3.009 хв.

Приклад 6

N-(4,5-Дигідротіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.17-2.23 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.25 (t, J = 4.8 Гц, 2H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.78 (t, J = 4.8 Гц, 2H), 4.96 (t, J = 6.87 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.97 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H); Чистота за UPLC: 98.47 %, Час утримування: 3.014 хв.

Приклад 7

3-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.13-2.21 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.94 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z

(відносні інтенсивності): 492.14 (M+H)⁺ (100 %), 514.07 (M+Na)⁺ (83 %); Чистота за UPLC: 97.14 %, Час утримування: 4.078 хв.

Приклад 8

N-(5-Циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

4-(Диметиламіно)піридин (DMAP) (0,149 г), N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDCI.HCl) (0,524 г) додають до розчину 3-(1-метоксипропан-2-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензойної кислоти (0,5 г) (Проміжна сполука 1) в сухому ДХМ під азотом при 0-5 °С. Додають 5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-амін (0,134 г) та суміш перемішують протягом 16 год. при кімнатній температурі. Її розводять комерційно доступним ДХМ. Органічну фазу промивають розв. HCl, насиченим розчином NaHCO₃, водою, розсоллом, осушають над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий залишок. Залишок піддають хроматографії з використанням силікагелю як нерухомої фази та градієнту MeOH:CHCl₃ як рухомої фази з одержанням продукту (0,3 г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.07-1.12 (m, 2H), 1.12-1.18 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.58-2.60 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 5.01 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.96 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 533.1 (M+H)⁺ (100 %), 555 (M+Na)⁺ (10 %); Чистота за UPLC: 99.14 %, Час утримування: 3.71 хв.

Проміжна сполука 3: Метил-3-(гідрокси)-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат

Метил-3-(бензилокси)-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат (6,1 г) (Проміжна сполука 6) розчиняють у суміші ТГФ:метанол (1:1) та додають до цієї суміші 10% Pd/C (0,6 г). Реакційну суміш перемішують під атмосферою водню протягом 16 год. Через 16 год., коли ТШХ показала відсутність вихідного матеріалу та утворення полярної плями при проведенні аналізу в 10% метанолі:хлороформі, реакційну суміш фільтрують через целіт на лійці Бюхнера. Фільтрат концентрують під вакуумом, одержуючи твердий продукт (3,27 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.89-1.92 (m, 1H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.96 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.66 (t, J = 2 Гц, 1H), 6.97 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.01 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 9.88 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 266.2 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 99.00 %, Час утримування: 2.67 хв.

Проміжна сполука 6: Метил-3-(бензилокси)-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат

Метил-3-гідрокси-5-(бензилокси)бензоат (4,75 г) (CAS № 54915-31-0) розчиняють у ДМФ в одnogорлій круглодонній колбі, обладнаній краном до балона N₂(г). Додають карбонат калію (8,4 г) і реакцію перемішують протягом 15 хв. Додають до реакційної суміші 3-бром-1-метилпіролідін-2-он (4,91 г) (Проміжна сполука 5) [J. Med. Chem., 1987, 30, 1995-98] трьома різними порціями при кімнатній температурі. Реакцію перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. та контролюють методом ТШХ з використанням 10% метанолу:хлороформу як рухомої фази. Через 16 год. ТШХ показала завершення реакції у суміші та утворення однієї полярної плями. Реакційну суміш розводять охолодженою льодом водою та екстрагують EtOAc. Усі органічні шари об'єднують та промивають водою, розсоллом, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий в'язкий рідкий продукт. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією на колонці. Бажаний продукт елюють 50% EtOAc:хлороформом. Чисту білу тверду речовину одержують після очищення на колонці (6,1 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 2.07-2.16 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.88 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 5.3 (s, 2H), 6.89 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 4H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 378.0 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 93.27 %, Час утримування: 4.31 хв.

Наведені далі приклади (Приклад 9-12) одержують з використанням процедури, подібної до прикладу 1, з придатними модифікаціями, добре зрозумілими кваліфікованому фахівцю.

Приклад 9

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(піразин-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.96-1.99 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); Чистота за UPLC: 97.41 %, Час утримування: 3.279 хв.

Приклад 10

3-(3-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.22-2.26 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H); ESI-MS m/z (відносні інтенсивності): 492.08 (M+H)⁺ (70 %), 514.05 (M+Na)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 94.41 %, Час утримування: 3.63 хв.

Приклад 11

3-(3-(2-Аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоніл)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)фенокси)-1-метилпіролідін-2-он

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.95-2.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.58-2.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 5.13 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.29 (s, 2H).

Приклад 12

трет-Бутил-5-метил-3-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)-1H-піразол-1-карбоксилат

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.55 (s, 9H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.29-3.40 (m, 2H), 5.13 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 11.27 (s, 1H); ESI-MS m/z (відносні інтенсивності): 589.28 (M+H)⁺ (22 %), 611.22 (M+Na)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 98.02 %, Час утримування: 4.31 хв.

Приклад 13

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

4-(Диметиламіно)піридин (DMAP) (0,149 г), N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDCI·HCl) (0,524 г) додають до розчину 3-(1-метоксипропан-2-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензойної кислоти (0,5 г) (Проміжна сполука 1) в сухому ДХМ під азотом при 0-5 °С. Додають 2-аміно-4-метилтіазол (0,134 г) та суміш перемішують протягом 16 год. при кімнатній температурі. Її розводять комерційно доступним ДХМ. Органічну фазу промивають розв. HCl, насиченим розчином NaHCO₃, водою, розсоллом, осушають над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий залишок. Залишок піддають хроматографії, одержуючи чисту названу у заголовку сполуку (0,3 г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.90-1.99 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 5.14 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.23 (d, J = 12 Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 12.58 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 506 (M+H)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 99.7 %, Час утримування: 3.795 хв.

Проміжна сполука 2: Метил-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат

До перемішуваного розчину метил-3-гідрокси-5-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]бензоату (4 г) (Проміжна сполука 7) в сухому ДМФ додають 3-бром-1-метилпіролідін-2-он (4.12 г) (Проміжна сполука 5) [J Med. Chem., 1987, 30, 1995-98] під атмосферою азоту при кімнатній температурі трьома порціями з інтервалами 4 год. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. і потім нагрівають до 45-50 °С протягом 3 год. Реакцію контролюють методом ТШХ. Після завершення, реакційну суміш розводять охолодженою льодом водою та екстрагують EtOAc. Усі органічні шари об'єднують та промивають водою, розсоллом, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий в'язкий рідкий продукт. Сировий залишок піддають хроматографії з утворенням чистої сполуки (5,2 г).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.91-1.98 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.12 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 424.14 (M+H)⁺ (100 %), 446.13 (M+Na)⁺ (80 %); Чистота за UPLC: 95.89 %, Час утримування: 3.687 хв.

Проміжна сполука 7: Метил-3-гідрокси-5-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]бензоат

До розчину метил-3-(бензилокси)-5-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]бензоату (28 г) (Проміжна сполука 8) у льодяній оцтовій кислоті, додають суспензію 10% Pd/C у льодяній оцтовій кислоті в апараті Парра для гідрогенізації. Реакцію витримують під 60 PSI (414 кПа) водню протягом 6 год. Після завершення, реакційну суміш фільтрують для видалення каталізатора. Фільтрат виливають на лід, одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, петролейним ефіром, висушують на повітрі для одержання бажаного продукту (18 г, 70%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.56 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.75-6.76 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 10.24 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 327.17 (M+I) $^+$ (90 %), 349.14 (M+Na) $^+$ (100 %) Чистота за UPLC: 97.40 %, Час утримування: 3.661 хв.

5 Проміжна сполука 8: Метил-3-(бензилокси)-5-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]бензоат

До перемішаного розчину метил-3-[4-(2-ацетилгідразинкарбоніл)фенокси]-5-(бензилокси)бензоату (32 г) (Проміжна сполука 9) в сухому толуолі додають по краплях тіонілхлорид (10,5 г) при кімнатній температурі під атмосферою азоту. Реакцію нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником та контролюють методом ТШХ. Після завершення реакції, реакційну суміш розводять водою та екстрагують EtOAc. Усі органічні шари об'єднують та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та розсолем, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сирову блідо-жовту тверду речовину (30 г). Сирову сполуку очищають тритуванням у розчиннику.

15 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.87-6.88 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 7.48-7.49 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 417.18, (M+H) $^+$, (100 %), 439.17 (M+Na) $^+$ (80 %) Чистота за UPLC: 93.98 %, Час утримування: 5.218 хв.

20 Проміжна сполука 9: Метил-3-[4-(2-ацетилгідразинкарбоніл)фенокси]-5-(бензилокси)бензоат
До перемішаного розчину 4-[3-(бензилокси)-5-(метоксикарбоніл)фенокси]бензойної кислоти (30 г) (Проміжна сполука 10) в сухому ДХМ у круглодонній колбі, додають ДМФ (1,5 мл, каталітична кількість) під атмосферою N_2 . До реакційної суміші повільно додають по краплях оксалілхлорид (20,1 г) при 0-5 °С. Після повного перетворення кислоти на її хлорангідрид, леткий матеріал видаляють під вакуумом на обертовому випарнику.

25 Залишок, одержаний у такий спосіб, розчиняють у ДХМ та переносять до розчину оцтового гідразиду (8,8 г) та піридину (12,4 мл) в сухому ДХМ при 0-5 °С під атмосферою азоту. Реакцію доводять до кімнатної температури та перемішують протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розводять розв. HCl (1N) та ДХМ. Шари розділяють, органічний шар промивають водою, розсолем, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи чисту білу тверду речовину.

30 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.12 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8 Гц, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 8.81 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Гц, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 435.20, (M+H) $^+$ (35 %), 457.13 (M+Na) $^+$ (15 %); Чистота за UPLC: 98.88, Час утримування: 4.198 хв.

35 Проміжна сполука 10: 4-[3-(Бензилокси)-5-(метоксикарбоніл)фенокси]бензойна кислота
До перемішаного розчину метил-3-(бензилокси)-5-(4-формілфенокси)бензоату (30 г) (Проміжна сполука 11) в ацетоні, додають по краплях реагент Джонса при 0 °С доти, поки реакційна суміш не набуде стійкого коричневого кольору. Після завершення реакції суміш розводять водою та екстрагують ДХМ. Усі органічні шари об'єднують та промивають водою, розсолем, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи чисту білу тверду речовину (30 г).

40 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 3.90 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.88 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 377.2 (M-1) (100 %); Чистота за UPLC: 99.08 %, Час утримування: 4.99 хв.

45 Проміжна сполука 11: Метил-3-(бензилокси)-5-(4-формілфенокси)бензоат

В одnogорлу круглодонну колбу, обладнану краном до балона $\text{N}_2(\text{r})$, додають метил-3-(бензилокси)-5-гідроксибензоат (24 г) (Проміжна сполука 12) в ДМФ. При перемішуванні, додають при кімнатній температурі карбонат калію (38 г), а потім 4-фторбензальдегід (13,84 г). Реакцію нагрівають при 90 °С протягом 16 год. при постійному перемішуванні. Реакційну суміш розводять водою та екстрагують EtOAc. Усі органічні шари об'єднують та промивають водою, розсолем, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий в'язкий рідкий продукт. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією на колонці, одержуючи названу у заголовку сполуку (32,5 г).

55 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 3.90 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.89 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 9.94 (s, 1H); Чистота за UPLC: 98.84 %, Час утримування: 5.42 хв.

Проміжна сполука 12: Метил-3-(бензилокси)-5-гідроксибензоат

60 Метил-3,5-дигідроксибензоат (20 г) [CAS № 2150-44-9] розводять в сухому ДМФ у круглодонній колбі при постійному перемішуванні. Додають під атмосферою азоту карбонат

калію (24,9 г), а потім бензилбромід (28,4 г) при кімнатній температурі. Реакцію перемішують при такій самій температурі протягом 16 год. Після завершення, реакційну суміш розводять водою та екстрагують EtOAc. Усі органічні шари об'єднують та промивають водою, розсол, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сировий в'язкий рідкий продукт. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією, одержуючи бажаний продукт (10,2 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 3.90 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.68 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H); Чистота за UPLC: 98.30 %, Час утримування: 4.278 хв.

Наведені далі приклади (Приклади 14-67) одержують з використанням процедури, подібної до прикладу 1, з придатними модифікаціями, добре зрозумілими кваліфікованому фахівцю.

Приклад 14

N-(Бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.98-2.03 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.56-2.57 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.30-3.42 (m, 2H), 5.17 (t, J = 6 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.34 (t, J = 8 Гц, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.80-7.81 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 3H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 542.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 95.78 %, Час утримування: 4.310 хв.

Приклад 15

2-(3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбонова кислота

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.98-2.00 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 5.14 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.11 (s, 1H), 13.16 (bs, 2H); Чистота за UPLC: 96.46 %, Час утримування: 3.317 хв.

Приклад 16

3-((1-Ізопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.17 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.91 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.98 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 534.20 (M+H)⁺ (55 %), 556.13 (M+Na)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 99.48 %, Час утримування: 4.196 хв.

Приклад 17

3-((1-Ізопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 1.17 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.97 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.99 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 534.20 (M+H)⁺ (52 %), 556.13 (M+Na)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 96.76 %, Час утримування: 4.197 хв.

Приклад 18

3-((1-Ізопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.17 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.29 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 520.13 (M+H)⁺ (50 %), 542.13 (M+Na)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 97.85 %, Час утримування: 4.002 хв.

Приклад 19

3-((1-Циклопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 0.69-0.75 (m, 1H), 0.78-0.89 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 1H), 3.28-3.34 (t, 1H), 3.40-3.45 (t, 1H), 4.91 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.98 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.24 (bs, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 532.18 (M+H)⁺ (55 %), 554.11 (M+Na)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 97.44 %, Час утримування: 4.049 хв.

Приклад 20

3-((1-Циклопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.70-0.73 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 3H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.70-2.74 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 4.89 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 532.11 (M+H)⁺, (43 %), 554.11 (M+Na)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 99.01 %, Час утримування: 4.052 хв.

Приклад 21

3-((1-Циклопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.69-0.74 (m, 1H), 0.77-0.89 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.9-7.00 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 518.12 (M+H)⁺, (100 %), 540.12 (M+Na)⁺, (50 %); Чистота за UPLC: 97.19 %, Час утримування: 3.857 хв.

Приклад 22

3-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.12-2.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.88 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.17 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 506.14 (M+H)⁺, (100 %), 528.14 (M+Na)⁺, (70 %); Чистота за UPLC: 98.84 %, Час утримування: 4.264 хв.

Приклад 23

3-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.12-2.20 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.90 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 6.96 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.22 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 506.14 (M+H)⁺, (100 %), 528.14 (M+Na)⁺ (70 %); Чистота за UPLC: 98.67 %, Час утримування: 4.269 хв.

Приклад 24

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.92-1.98 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.32-3.43 (m, 2H), 5.13 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2 Гц, 2H), 10.72 (s, 1H), 12.11 (s, 1H); Чистота за UPLC: 96.6 %, Час утримування: 3.09 хв.

Приклад 25

Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 6.98 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.10 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 564.14 (M+H)⁺ (45 %), 586.15 (M+Na)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 92.46 %, Час утримування: 4.118 хв.

Приклад 26

Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.97 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 7.01 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 564.14 (M+H)⁺ (30 %), 586.15 (M+Na)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 95.78 %, Час утримування: 4.027 хв.

Приклад 27

3-(4-(5-Етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.44 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.94 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.98 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H); Чистота за UPLC: 97.35%, Час утримування: 4.02 хв.

Приклад 28

3-(4-(5-Ізобутил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.81 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.08 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.66 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 534.2 (M+H)⁺, (65 %), 556.13 (M+Na)⁺, (100 %) Чистота за UPLC: 96.56 %, Час утримування: 4.38 хв.

Приклад 29

3-(4-(5-Етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.92 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.65 (bs, 1H); Чистота за UPLC: 96.50 %, Час утримування: = 3.83 хв.

Приклад 30

3-(4-(5-Ізобутил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід:

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.06 (d, J = 6.8 Гц, 6H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.82 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.87 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.98 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 10.2 (bs, 1H); Чистота за UPLC: 99.74 %, Час утримування: 4.60 хв.

Приклад 31

3-((1-Метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)-5-(4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.13-2.21 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.01 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 8.13-8.16 (m, 4H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 568.67 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.51 %, Час утримування: = 4.69 хв.

Приклад 32

3-(4-(5-Циклопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.22-1.39 (m, 4H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 2 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 518.67 (M+H)⁺, (65 %) 540.67 (M+Na)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 97.98 %, Час утримування: 3.92 хв.

Приклад 33

3-(4-(5-Циклопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.18-1.25 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.91 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.99 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 532.53 (M+H)⁺, (75 %), 554.6 (M+Na)⁺, (100 %) Чистота за UPLC: 98.06 %, Час утримування: 4.09 хв.

Приклад 34

3-((1-Метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.06-2.22 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.95 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 8.13-8.16 (m, 4H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 554.60 (M+H)⁺, (100 %) 576.61 (M+Na)⁺, (90 %); Чистота за UPLC: 98.63 %, Час утримування: 4.52 хв.

Приклад 35

3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.15 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 3H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.97 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS

m/z (відносні інтенсивності): 506.1 (M+H)⁺, (50 %), 528.2 (M+Na)⁺, (100 %); Чистота за UPLC: 95.93 %, Час утримування: 3.784 хв.

Приклад 36

3-((1-Циклогексил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.31-1.43 (m, 4H), 1.67-1.82 (m, 6H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 560.1 (M+H)⁺, (90 %), 582.3 (M+Na)⁺, (60 %); Чистота за UPLC: 96.63 % Час утримування: 4.567 хв.

Приклад 37

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-фенілтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.95-2.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 5.17 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.44 (m, 5H), 7.46 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.66 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 8.0 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.81 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 568.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 92.08 %, Час утримування: 4.58 хв.

Приклад 38

N-(5-Бромтіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід:

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.95-1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 5.14 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.10 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.41 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.94 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 571.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.5 %, Час утримування: 4.28 хв.

Приклад 39

N-(3-Гідроксипіридин-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.96-1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 5.13 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 9.77 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 501.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 93.5 %, Час утримування: 2.86 хв.

Приклад 40

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-(p-толіл)тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.90-2.05 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 5.17 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.77 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 582.1 (M+H)⁺ (80 %); Чистота за UPLC: 97.4 %, Час утримування: 4.82 хв.

Приклад 41

N-(5-Ціанотіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.95-2.02 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.46 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.64 (t, J = 2 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.46 (bs, 1H); Чистота за UPLC: 98.93 %, Час утримування: 3.88 хв.

Приклад 42

Етил-4-(трет-бутоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.17 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.17 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.45 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 13.15 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 650.2 (M+H)⁺, (100 %), 672.0 (M+Na)⁺, (70 %); Чистота за UPLC: 96.23 %, Час утримування: 4.756 хв.

Приклад 43

4-(трет-Бутоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбонова кислота

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.17 (s, 9H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.30-3.42 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.15 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.10 (t, J = 4.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8 Гц, 2H), 7.45 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.65 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8 Гц, 2H), 13.15 (s, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 622.1 (M+H)⁺, (100 %), Чистота за UPLC: 95.36 %, Час утримування: 3.746 хв.

Приклад 44

4-(трет-Бутоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.28 (s, 9H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.96 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.99 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 621.0 (M+H)⁺, (100 %), 643.2 (M+Na)⁺, (70 %); Чистота за UPLC: 97.90 %, Час утримування: 3.649 хв.

Приклад 45

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилпіридин-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 5.16 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 7.04 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.34 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 10.75 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 500.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.1 %, Час утримування: 2.97 хв.

Приклад 46

N-(5-Хлорпіридин-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.93-1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.05 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.34 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 2.8, 1H), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 11.04 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 520 (M)⁺ (100 %), 521 (M+H)⁺ (30%); Чистота за UPLC: 99.2 %, Час утримування: 4.10 хв.

Приклад 47

3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилпіридин-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.93-1.99 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 5.16 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.03 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.34 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.55 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 2.4, 8.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 10.75 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 499.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 94.01 %, Час утримування: 3.11 хв.

Приклад 48

Метил-6-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)нікотинат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.91-2.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.17 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.36 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.56 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.28-8.35 (m, 2H), 8.89 (t, J = 0.8 Гц, 1H), 11.27 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 543.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.9 %, Час утримування: 3.83 хв.

Приклад 49

N-(4-(Гідроксиметил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 4.48 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 5.22 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.41 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 12.36 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 521.8 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 97.2 %, Час утримування: 3.18 хв.

Приклад 50

2-(3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.96-1.98 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 5.14 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.07 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.40 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.45

(bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 535.1 (M+H)⁺ (100 %), 556.9 (M+Na)⁺ (25 %); Чистота за UPLC: 95.08 Час утримування: 3.19 хв.

Приклад 51

N-(4-Формілітіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-

оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.91-2.00 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.25-3.50 (m, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.44 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 13.05 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 520.0 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 95.57 %, Час утримування: 3.51 хв.

Приклад 52

Етил-2-(3-((1-циклопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.65-0.73 (m, 4H), 0.8-0.85 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.9-1.95 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.43 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 8.21 (s, 1H), 13.11 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 589.9 (M+H)⁺ (20 %), 611.8 (M+Na)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 91.8 %, Час утримування: 4.32 хв.

Приклад 53

Етил-2-(3-((1-ізопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.17 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.21 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.3 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.72 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.17 (t, J = 8 Гц, 1H), 7.09 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.44 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 8.12 (s, 1H), 13.04 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 592 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.9 %, Час утримування: 4.36 хв.

Приклад 54

Етил-2-(3-((1-ізопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.17 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.17 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 7.12 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.43 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.21 (s, 1H), 13.11 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 592.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 90.16 %, Час утримування: 4.46 хв.

Приклад 55

Етил-2-(3-(4-(5-циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.66-1.73 (m, 4H), 1.91-2.00 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.05-2.1 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.41-3.43 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.09 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.11 (s, 1H), 13.04 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 617.8 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.6 %, Час утримування: 4.84 хв.

Приклад 56

Етил-5-хлор-2-(3-(4-(5-циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.66-1.73 (m, 4H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.10 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.42 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 13.27 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 652.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.8 %, Час утримування: 5.39 хв.

Приклад 57

Етил-2-(3-(4-(5-ізобутил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.81 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.81 (d, J = 7.2

Гц, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.09 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.43 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 8.11 (s, 1H) 13.04 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 606.1 (M+H)⁺ (50 %); Чистота за UPLC: 95.6 %, Час утримування: 4.75 хв.

5 Приклад 58

Етил-5-хлор-2-(3-(4-(5-ізобутил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

10 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.95 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.98 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.0 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.80 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.41-3.40 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.10 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.43 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J = 2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 13.27 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 640.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.8 %, Час утримування: 5.29 хв.

Приклад 59

15 3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

20 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.05 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.87-2.01 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.24-3.50 (m, 1H), 3.40-3.42 (m, 1H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.07 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.40 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.59 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 520.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 94.66 %, Час утримування: 3.943 хв.

Приклад 60

3-((1-Етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

25 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.05 (t, J = 7.8 Гц, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.62 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 5.16 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.40 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 519.9 (M+H)⁺ (100 %); 533.9 (M+Na)⁺ (20 %); Чистота за UPLC: 95.26 %, Час утримування: 3.947 хв.

30 Приклад 61

N,N-Диметил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксамід

35 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.15-2.23 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.19 (bs, 6H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.94 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.98 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 12.85 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 563.1 (M+H)⁺ (100 %), 584.8 (M+Na)⁺ (10 %); Чистота за UPLC: 98.37 %, Час утримування: 3.29 хв.

Приклад 62

40 N,N-Диметил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксамід

45 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.96-2.00 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 5.15 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.10 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.63 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.79 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 563.0 (M+H)⁺; (100 %), 584.9 (M+Na)⁺ (20 %); Чистота за UPLC: 93.93 %, Час утримування: 3.32 хв.

Приклад 63

2-(3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксамід

50 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.98-2.10 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.29-3.44 (m, 2H), 5.15 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.10 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.61 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 8.29 (s, 1H) 12.85 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 534.9 (M+H)⁺ (100 %), 546.8 (M+Na)⁺ (25 %); Чистота за UPLC: 96.98 %, Час утримування: 3.01 хв.

Приклад 64

55 2-(3-((1-Метоксипропан-2-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.24 (d, J = 6 Гц, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.97 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.35 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.97 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 8.11 (s, 1H), 12.8 (bs, 1H); ESI MS m/z

(відносні інтенсивності): 509.9 (M+H)⁺ (100 %), 531.6 (M+Na)⁺ (20 %); Чистота за UPLC: 97.24 %, Час утримування: 3.569 хв.

Приклад 65

3-(4-(5-Циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.68-1.73 (m, 4H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.23-3.41 (m, 3H), 5.14 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.07 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.40 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 12.65 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 545.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.43 %, Час утримування: 4.43 хв.

Приклад 66

Етил-5-хлор-2-(3-((1-циклопропіл-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 0.72-0.84 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.54-2.56 (m, 4H), 2.71-2.73 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 13.27 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 623.9 (M)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 95.02 %, Час утримування: 4.77 хв.

Приклад 67

3-(4-(5-Циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.67-1.73 (m, 4H), 1.70-1.89 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.39-3.41 (m, 3H), 5.13 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.38 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.5 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 559.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 98.04 %, Час утримування: 4.64 хв.

Приклад 68

(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

До перемішаного розчину S-(-)-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензойної кислоти (3,5 г) (Проміжна сполука 13) в сухому ДХМ у одnogорлій круглодонній колбі, обладнаній краном до балона N_{2(r)}, додають 4-(диметиламіно)піридин (2,24 г), а потім N-((3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDCI·HCl) (3,3 г) при кімнатній температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом 15 хв. додають 2-амінотіазол (0,94 г) та продовжують перемішування протягом 16 год. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Після завершення, реакційну суміш розводять ДХМ (200 мл), промивають розв. HCl (20 мл, 0,05N), насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та розсоллом, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сирову коричневу тверду речовину (3,5 г). Сирову коричневу тверду речовину очищують тритуванням у розчиннику.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.13-2.22 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 492.1 (M+H)⁺ (100 %), 513.8 (M+Na)⁺ (10 %); Чистота за UPLC: 98.13 %, Час утримування: 3.577 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 97.31 %, Час утримування: 22.93 хв., % ee (енантіомерний надлишок): 94.62 %.

Проміжна сполука 13: S-(-)-3-[4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензойна кислота

Гідроксид натрію (гранули, 1,5 г) додають до перемішаної суміші (S)-(-)-метил-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоату (5,3 г) (Проміжна сполука 14) у MeOH:H₂O (1:1) при кімнатній температурі. Реакцію контролюють методом ТШХ. Після завершення, метанол випаровують з реакційної суміші і додають воду. Водний шар промивають EtOAc, підкислюють розв. HCl (0,05N) для одержання твердої речовини. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою, висушують з відсмоктуванням або під вакуумом, одержуючи чисту білу тверду речовину (3,5 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.17-2.22 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.99 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6.89 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 410 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 97.85 %, Час утримування: 3.136 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 99.59 %, Час утримування: 57.46 хв., % ee: 99.18%

Проміжна сполука 14: (S)-(-)-Метил-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат

Суспензію гідриду натрію (0,71 г, 50 %) додають до перемішаного розчину (S)-(-)-метил-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-[(2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоату (5,5 г) (Проміжна сполука 15), розведеного в сухому ДМФ у круглодонній колбі, обладнаній осушною трубкою (guard tube) з безводним CaCl_2 при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при такій самій температурі протягом 15 хв. Додають метилйодид (0,91 мл) та перемішують до завершення реакції. Реакційну суміш гасять водою з льодом, екстрагують ДХМ. Усі органічні шари об'єднують, промивають водою, розсолон, осушають над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи в'язкий рідкий продукт. Рідину тритують з EtOAc:гексаном, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (5,3 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.14-2.21 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.99 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.99 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 424.1 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 96.11 %, Час утримування: 3.68 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 92.05 %, Час утримування: 39.33 хв.

Проміжна сполука 15: (S)-(-)-Метил-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-[(2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат

До перемішаної суміші метил-3-гідрокси-5-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]бензоату (7 г) (Проміжна сполука 7) та (R)-(+)-3-гідрокси-2-піролідинону (Проміжна сполука 16) (2,4 г) в сухому ТГФ (200 мл) у круглодонній колбі, обладнаній осушною трубкою з безводним CaCl_2 , додають трифенілфосфін (11,3 г). До вищезазначеної реакційної суміші додають по краплях діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (6,2 мл) в сухому ТГФ (10 мл). Реакцію перемішують при кімнатній температурі. Реакцію контролюють методом ТШХ до завершення. Після завершення, реакційну суміш концентрують під вакуумом для видалення розчинників. Розводять ДХМ та наносять на силікагель і хроматографують, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (6 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.26-2.33 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.89 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.07 (bs, 1H), 6.99 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 410.1 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 98.35 %, Час утримування: 3.47 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 95.31 %, Час утримування: 47.97 хв., ee: 90.62 %.

Проміжна сполука 16: (R)-(+)-3-Гідрокси-2-піролідинон

До перемішаної суміші 4-нітробензойної кислоти (21,5 г) та (S)-(-)-3-гідрокси-2-піролідинону (11,8 г) (Проміжна сполука 17) в сухому ТГФ (360 мл) у круглодонній колбі, обладнаній осушною трубкою з безводним CaCl_2 , додають трифенілфосфін (61,2 г). До цієї реакційної суміші додають по краплях діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (34 мл) трьома порціями при кімнатній температурі. Реакцію перемішують при кімнатній температурі. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ (проявні агенти: УФ, I_2 , а також водний кислотний KMnO_4). Після завершення, реакційну суміш концентрують під вакуумом для одержання залишку. Додають до залишку метанол (360 мл), а потім карбонат калію (10 г) при кімнатній температурі. Реакцію перемішують при кімнатній температурі. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ (проявні агенти: UV, I_2 , а також водний кислотний KMnO_4). Після завершення, реакційну суміш розводять CHCl_3 та фільтрують через целіт. Шар целіту послідовно промивають 1 % $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$. Фільтрати об'єднують та концентрують до сухого залишку для видалення розчинників. Залишок розподіляють між EtOAc:розв. HCl (200 мл, 9:1) та перемішують протягом 15 хв. Шари розділяють, водний шар тричі промивають EtOAc до повного видалення органічних домішок. Водний шар концентрують до сухого залишку для видалення води і отримують твердий залишок. Одержаний залишок промивають 1-2 % $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (3×100 мл), осушають над сульфатом натрію, фільтрують через вату, концентрують, одержуючи коричневий в'язкий рідкий продукт.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.03-2.13 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.55 (bs, 1H), 7.02 (bs, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +68, c = 1, CHCl_3 .

Проміжна сполука 17: (S)-(-)-3-Гідрокси-2-піролідинон

Конц. H_2SO_4 (14,8 г, 8 мл) додають по краплях протягом 5 хв. до перемішаного розчину (S)-(-)-4-аміно-2-оксимасляної кислоти (15 г) [CAS № 40371-51-5] в MeOH (95 мл) в сухих умовах з використанням осушної трубки з безводним CaCl_2 . Після нагрівання до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 год., реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури та розводять водою (15 мл). До реакційної суміші додають порціями карбонат калію (24 г) та перемішують протягом ночі (20 год.). Реакційну суміш розводять CHCl_3 , фільтрують через целіт.

Шар целіту ретельно промивають 1% MeOH:CHCl₃. Фільтрати об'єднують та випарюють до сухого залишку, одержуючи в'язкий рідкий залишок. Залишок витримують з 1-2 % MeOH:CHCl₃ і потім фільтрують. Органічні шари об'єднують, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержуючи білу тверду речовину (11,8 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ мн⁻¹: 2.03-2.13 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 6.51 (bs, 1H); [α]_D²⁵: +98, c = 1, CHCl₃

Наведені далі приклади (Приклади 70-76) одержують з використанням процедури, подібної до прикладу 1, з придатними модифікаціями, добре зрозумілими кваліфікованому фахівцю.

Приклад 69

(S)-(5-Ціанотіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.98-2.02 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); 2.56-2.64 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.30-3.44 (m, 2H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.46 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.64 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.47 (bs, 1H). Чистота за UPLC: 99.01 %, Час утримування: 3.87 хв.

Приклад 70

(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.98-2.02 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.56-2.64 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 5.07 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.08 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.10 (s, 1H), 12.66 (bs, 1H), ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 492.1 (M+H)⁺ (100 %), 513.8 (M+Na)⁺ (10 %); Чистота за UPLC: 92.12 %, Час утримування: 3.357 хв.

Приклад 71

(S)-Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.61-2.79 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.31-3.50 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.09 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.45 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.12 (s, 1H), 13.05 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 563.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 97.4 %, Час утримування: 3.99 хв.

Приклад 72

(S)-Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.29 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.32-3.43 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.12 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.44 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.21 (s, 1H), 13.12 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 564.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 94.7 %, Час утримування: 4.09 хв.

Приклад 73

(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 2.10-2.19 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.86 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 6.99 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.15 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.40 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 10.35 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 506.00 (M+H)⁺ (100 %), 527.80 (M+Na)⁺ (25 %); Чистота за UPLC: 93.98 %, Час утримування: 3.74 хв.

Приклад 74

(S)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 1.96-1.98 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 5.14 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.07 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.23-7.24 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.40 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 12.45 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 506.00 (M+H)⁺ (100 %), 527.8 (M+Na)⁺ (25 %); Чистота за UPLC: 98.56 % Час утримування: 3.75 хв.

Приклад 75

(S)-N-(4,5-Дигідротіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ мн⁻¹: 2.11-2.18 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.31 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.82 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 4.94 (t, J =

7.6 Гц, 1H), 6.92 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 494.1 (M+H)⁺ (100 %), 516 (M+Na)⁺, (10 %); Чистота за UPLC: 90.12 %, Час утримування: 2.985 хв.

Приклад 76

5 (S)-Етил-5-хлор-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.96-1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.58-2.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.32-3.43 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.44 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 13.28 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 597.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 97.3 %, Час утримування: 4.52 хв.

Приклад 77

(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензамід

15 До перемішаного розчину (R)-(+)-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензойної кислоти (0,2 г) (Проміжна сполука 18) в сухому ДХМ у одnogорлій круглодонній колбі, обладнаній краном до балона N₂(г), додають при кімнатній температурі N,N-диметиламінопіридин (0,060 г), а потім EDCI·HCl (0,23 г). Після перемішування при такій самій температурі протягом 15 хв. додають 2-амінотіазол (0,054 г) та продовжують перемішування протягом 16 год. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Після завершення, реакційну суміш розводять ДХМ (20 мл), промивають розв. HCl (5 мл, 0,05N), насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та розсоллом, осушають над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під вакуумом, одержуючи сирову коричневу тверду речовину (0,080 г). Сирову коричневу тверду речовину очищують тритуванням у розчиннику.

25 ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ млн⁻¹: 2.15-2.20 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.91 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 10.75 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 492.1 (M+H)⁺ (100 %), 514.0 (M+Na)⁺ (20 %); Чистота за UPLC: 95.25 %, Час утримування: 3.578 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 95.93 %, Час утримування: 14.17 хв., % ee: 91.86 %

Проміжна сполука 18: (R)-(+)-3-[4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензойна кислота

Гідроксид натрію (гранули, 0,35 г) додають до перемішаної суміші (R)-(+)-метил-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоату (1,1 г) (Проміжна сполука 19) у MeOH:H₂O (1:1) при кімнатній температурі. Реакцію контролюють методом ТШХ. Після завершення метанол випаровують з реакційної суміші та додають воду. Водний шар промивають EtOAc, підкислюють розв. HCl (0,05N), одержуючи тверду речовину. Одержану тверду речовину збирають на фільтрі, промивають водою, висушують з відсмоктуванням або під вакуумом, одержуючи чисту білу тверду речовину (0,76 г).

40 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.92-1.99 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 5.12 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 410.1 (M+H)⁺ (65 %), 410.1 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 96.95 %, Час утримування: 3.12 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 89.04 %, Час утримування: 48.15 хв.

45 Проміжна сполука 19: (R)-(+)-Метил-3-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]-5-[(1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси]бензоат

Суспензію гідриду натрію (0,16 г, 50 %) додають до перемішаного розчину (R)-(+)-метил-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідін-3-іл)окси)бензоату (1,5 г) (Проміжна сполука 20) в сухому ДМФ у круглодонній колбі, обладнаній осушною трубкою з безводним CaCl₂, при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при такій самій температурі протягом 15 хв., додають метилйодид (0,20 мл) та перемішують до завершення реакції. Реакційну суміш гасять водою з льодом, екстрагують ДХМ. Усі органічні шари об'єднують, промивають водою, розсоллом, осушають над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи в'язкий рідкий продукт. Рідину тритувають з EtOAc:гексаном, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (1,2 г).

55 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ млн⁻¹: 1.95-1.98 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.12 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 423.9 (M+H)⁺ (100 %); Чистота за UPLC: 90.38 %, Час утримування: 3.68 хв.

Проміжна сполука 20: (R)-(+)-Метил-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((2-оксопіролідин-3-іл)окси)бензоат

До перемішуваної суміші метил-3-гідрокси-5-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси]бензоату (2,5 г) (Проміжна сполука 7) та (S)-(-)-3-гідрокси-2-піролідинону (Проміжна сполука 17) (0,8 г) в сухому ТГФ (70 мл) у круглодонній колбі, обладнаній осушною трубкою з безводним CaCl_2 , додають трифенілфосфін (3,77 г). До вищезазначеної реакційної суміші додають по краплях діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (2,1 мл) в сухому ТГФ (2 мл). Реакцію перемішують при кімнатній температурі. Реакцію контролюють методом ТШХ до завершення. Після завершення, реакційну суміш концентрують під вакуумом для видалення розчинників. Розводять ДХМ та наносять на силікагель і хроматографують, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (2 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.23-2.30 (m, 1H); 2.62 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.89 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.99 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 410.1 (M+H) $^+$ (45 %); Чистота за UPLC: 96.40 %, Час утримування: 3.48 хв. Хіральна чистота за ВЕРХ: 90.92 %, Час утримування: 48.36 хв.

Приклад 78

(R)-Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилат

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.12 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.44 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 8.21 (s, 1H), 13.13 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 563.9 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 91.6 %, Час утримування: 4.08 хв.

Приклад 79

(R)-Етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.15 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.09 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.44 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.12 (s, 1H), 13.05 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 563.9 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 98.0 %, Час утримування: 3.99 хв.

Приклад 80

(R)-Етил-5-хлор-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)окси)бензамідо)тіазол-4-карбоксилат

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.96-1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.58-2.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.32-3.43 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 5.14 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.44 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 13.28 (s, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 598.0 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 96.7 %, Час утримування: 4.53 хв.

Приклад 81

(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.12-2.19 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.89 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 6.56 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 2 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.16 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.40 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 09.95 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 505.9 (M+H) $^+$, Чистота за UPLC: 97.96 %, Час утримування: 3.75 хв.

Приклад 82

(R)-3-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідин-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ млн $^{-1}$: 2.12-2.21 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.90 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8, 2H), 7.22 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.40 (t, J = 2 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 10.69 (bs, 1H); ESI MS m/z (відносні інтенсивності): 505.9 (M+H) $^+$ (100 %); Чистота за UPLC: 98.56 %, Час утримування: 3.75 хв.

Випробування сполук за винаходом методами аналізу in vitro

Сполуку за винаходом інкубують з ферментом глюкокіназою (GK) (0,2 одиниць) протягом 10 хвилин в буфері для аналізу при 26 °C. Після інкубування додають глюкоза-6-фосфатдегідрогеназу (2,5 одиниць), АТФ (1 мМ) та глюкозу (2,5 мМ). Вимірюють поглинання при

340 нм протягом 15 хвилин з 10-секундними інтервалами, використовуючи УФ-прозорий планшет у кінетичному режимі на приладі Spectramax-190 при 30 °С.

Результати, одержані у вищеописаних випробуваннях з використанням типових сполук формули (I) як досліджуваних сполук наведені нижче у Таблиці 1:

5

Таблиця 1

Пр. №	EC50 (мкМ)	% активності GK порівняно з ДМСО			
		0,1 мкМ	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
1	0,021	275,8	308,7	315,9	308,7
2	0,04	204,6	226,7	232,9	235,9
3	0,196	185,9	283,8	312,5	316,5
4	0,32	148,44	272,9	330,5	321,7
5		113,67	159,48	287,46	329,22
6		100,1	114,8	190,2	275,2
7		164,3	313,6	356,4	347
8		133,8	194,7	218	234,7
9		167,5	291,6	344,8	346
10		129,9	204	232,3	227,7
11		101	109	130,5	148,1
12		107	119	138,6	150,3
13	0,074	233,7	302,1	319,5	318,1
14		271,2	297,8	288,5	267
15		95,46	125,56	206,29	236,78
16		106,39	168,72	258,61	279,59
17		125,09	157,73	192,23	178,27
18		125,38	201,48	253,06	279,96
19		113,85	208,04	304,7	281,72
20		121,03	188,08	208,16	196,21
21		120,21	212,74	277,57	280,95
22		163,28	283,1	347,4	320,19
23		168,14	249,96	287,03	282,32
24		145,95	147,45	172,69	188,52
25		124,63	149	202,94	208,08
26		109,37	204,67	338,92	357,07
27		177,16	261,91	355,08	365,14
28		131,25	248,3	335,61	337,73
29		166,88	267,56	334,7	347,32
30		125,52	249,11	370,37	385,58
31		146,21	294,66	356,46	342,96
32		186,81	303,85	366,49	381,89
33		201,11	308,73	382,51	374,62
34		182,48	350,46	396	337,42
35		181	322,1	382,1	366,1
36		133,1	176,9	253,6	224,7
37		107	151,4	289,6	329,2
38		150	205,3	251,5	255,5
39		150,7	179	215,3	262
68	0,034	144,4	237,5	255,4	271,11
69		116,7	170,1	249,2	255,3
70		238,3	315,1	318,4	325,6
77	0,356	112,4	141,2	230,4	261,2

Таким чином, сполуки за даним винаходом виявляють чудову здатність до активації GK, на що вказує активація GK при різних концентраціях, а також величини EC₅₀, наведені вище у Таблиці 1.

10

Випробування сполук за винаходом методом аналізу in vivo

Антигіперглікемічний ефект сполук за даним винаходом був продемонстрований за допомогою такого *in vivo* тесту.

Вплив активаторів глюкокінази (GKA) за даним винаходом на зниження глюкози, визначений методом орального тесту на толерантність до глюкози (OGTT):

- 5 Самців мишей C57 у віці 8-10 тижнів утримують без їжі протягом ночі та вводять їм вибраний активатор GK в момент часу, позначений як -30 хв. В момент часу 0 хв., мишам вводять ударну дозу глюкози 3 г/кг та спостерігають за поверненням глюкози до вихідного рівня протягом 120 хв. Процент зміни порівняно зі зміною рівнів глюкози у контроля наведений у Таблиці 2.

Таблиця 2

Оральний тест на толерантність до глюкози (OGTT) після голодування протягом ночі

	% зміни рівнів глюкози порівняно з контролем												Середнє
	0 хв. порівняно з -30 хв.			30 хв. порівняно з -30 хв.			60 хв. порівняно з -30 хв.			120 хв. порівняно з -30 хв.			
Пр. 1	-32,7	±	2,8	3,3	±	9,7	-39,5	±	7,0	-24,3	±	9,0	-23,3
Пр. 2	-34,5	±	3,2	-13,5	±	8,8	-49,6	±	11,2	-53,2	±	3,1	-37,7
Пр. 3	-18,8	±	5,8	-4,1	±	6,0	-3,9	±	4,3	-15,8	±	3,7	-10,6
Пр. 4	-23,3	±	3,1	-22,1	±	6,1	-21,8	±	5,9	-16,7	±	5,9	-21,0
Пр. 37	11,9	±	8,2	-26,5	±	12,8	-43,5	±	3,8	-24,9	±	5,3	-17,0
Пр. 68	-46,7	±	0,8	-25,6	±	7,2	-51,5	±	4,9	-58,2	±	6,7	-46,6
Пр. 69	-58,6	±	5,6	-91,2	±	1,3	-84,4	±	0,9	-72,9	±	5,6	-75,2
Пр. 77	-4,8	±	7,5	-15,1	±	6,6	-13,9	±	7,3	-22,0	±	3,3	-11,2
Пр. 13	-38,7	±	3,5	-34,5	±	9,3	-48,2	±	7,5	-60,5	±	4,5	-45,5

10 Нові сполуки за даним винаходом можуть бути включені до придатних фармацевтично прийнятних композицій шляхом поєднання з придатними ексципієнтами з використанням методик та способів і концентрацій, які є добре відомими.

15 Сполуки формули (I) або фармацевтичні композиції, що їх містять, є придатними для застосування як антидіабетичні сполуки, придатні для людей та інших теплокровних тварин, і можуть вводитися пероральним, місцевим чи парентеральним шляхами.

20 Нові сполуки за даним винаходом можуть бути включені до придатних фармацевтично прийнятних композицій шляхом поєднання з придатними ексципієнтами з використанням методик та способів і концентрацій, які є добре відомими. Так, фармацевтична композиція, що містить сполуки за даним винаходом, може включати придатне зв'язуюче, придатний інертний наповнювач та/або розріджувач і будь-які інші придатні агенти, що можуть бути потрібними. Необов'язково, фармацевтична композиція може мати придатне покриття з придатних агентів для нанесення покриттів.

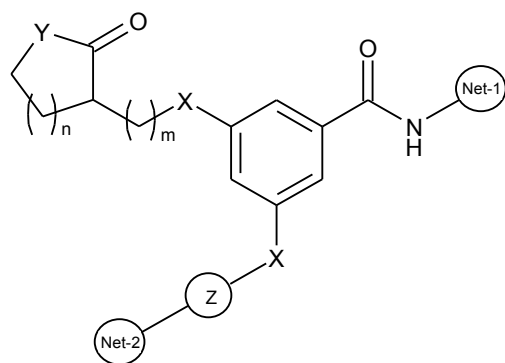
25 Сполуки за даним винаходом (1) є активаторами глюкокінази і є придатними для лікування хворобливих станів, медійованих глюкокіназою, краще, діабету та споріднених розладів.

30 Кількість активного компонента, тобто, сполук формули (I) відповідно до даного винаходу, у фармацевтичній композиції та її дозованих лікарських формах може змінюватися або регулюватися в широких межах в залежності від конкретного способу застосування, активності конкретної сполуки та бажаної концентрації. Загалом, кількість активного компонента буде знаходитися в інтервалі значень від 0,5% до 90% від ваги композиції.

Хоча даний винахід був описаний як конкретні варіанти втілення, кваліфікованим фахівцем в цій області техніки будуть зрозумілі певні модифікації та еквіваленти, які вважаються такими, що входять до обсягу даного винаходу.

35 ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

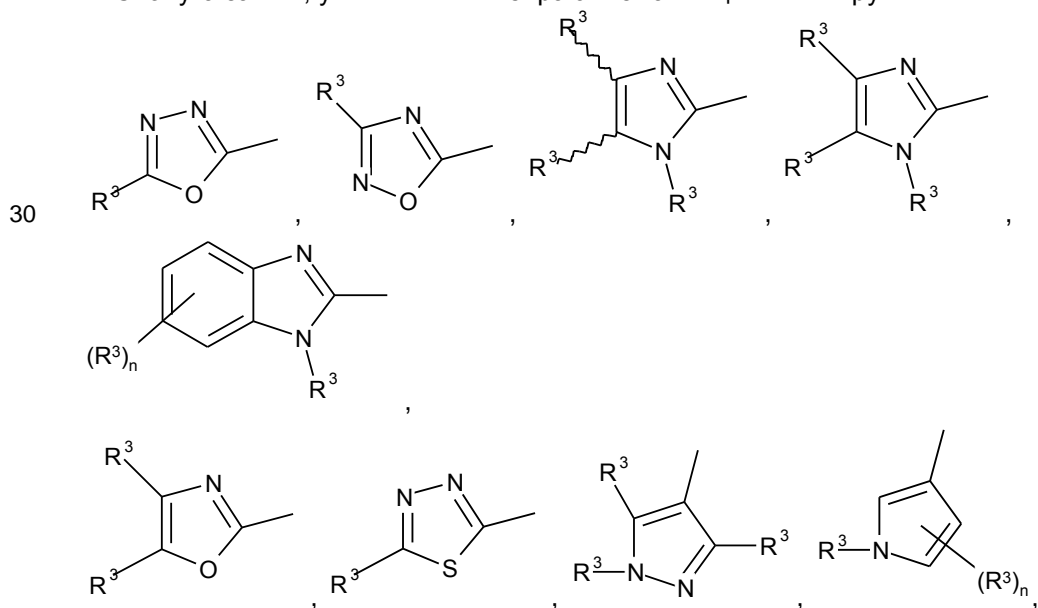
1. Сполуки, що мають структуру загальної формули (I)

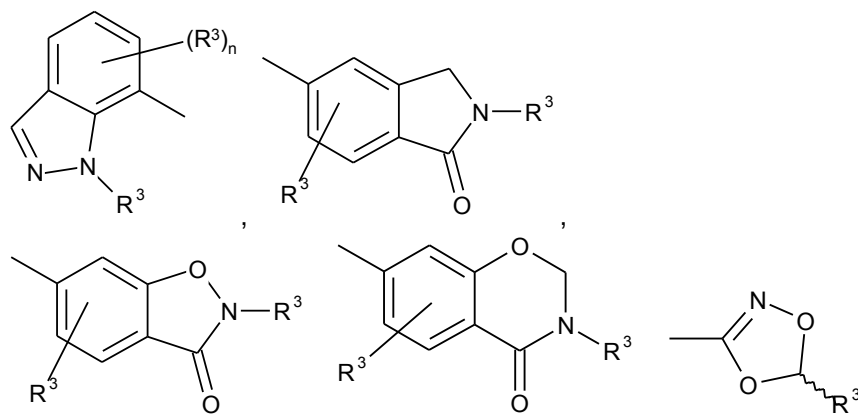


, (I)

та їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, енантіомери, діастереомери, проліки, метаболіти та поліморфні форми, у яких $X=O, CH_2, S$; $Y=O, CH_2, CR^1R^2, NR^1, NCOR^1$; HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом С гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним на доступному атомі вуглецю, азоту та/або сірки одним чи декількома R^3 ; кільце Z вибирають з фенілу або HET-3, де HET-3 позначає 5- або 6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N, і в якому феніл або HET-3 є незалежно додатково заміщеними одним чи декількома R^3 ; HET-2 позначає 4-, 5- або 6-членне, приєднане через атоми С або N гетероарильне або гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N, і де додатково одна з $-CH_2$ -груп у кільці може бути необов'язково заміщена групою $-C(O)$, атом сірки, якщо він присутній в гетероциклічному кільці, може бути необов'язково окисненим до групи $S(O)$ або $S(O)_2$, і де HET-2 є додатково необов'язково заміщеним на будь-якому з доступних атомів одним чи декількома R^3 ; R^3 в кожному окремому випадку його присутності незалежно вибирають з водню, галогену, ціано, необов'язково заміщених груп, вибраних з $-NR^1R^2$, $C_{(1-6)}$ алкілу, $C_{(2-6)}$ алкенілу, $C_{(2-6)}$ алкіну, $C_{(1-6)}$ галоїдалкілу, $C_{(1-6)}$ алкокси, $C_{(1-6)}$ галоїдалкокси, $C_{(3-6)}$ циклоалкілу, $-(CH_2)_p-COOR^1$, $-(CH_2)_p-CONR^1R^2$, $CONHR^1$, перфторалкілу, $C_{(1-4)}$ алкоксіалкілу, арилу, арилалкілу, аміно, аміноалкілу, алкіламіно, алкіламіноалкілу, алкіл- $C_{(1-4)}$ алкокси, де в кожному R^3 , коли він є додатково заміщеним, замісники незалежно вибирають з аміно, галоїду, ціано, нітро, гідроксилу, алкоксигруп; і R^1 та R^2 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галогену, аміно, ціано, нітро, необов'язково заміщених груп, вибраних з $C_{(1-4)}$ алкільної, $C_{(2-4)}$ алкенільної, $C_{(2-4)}$ алкільної, $C_{(1-4)}$ алкокси, $C_{(1-4)}$ галоїдалкільної груп; або, альтернативно, якщо це можливо, R^1 та R^2 разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть додатково утворювати циклоалкільне або гетероциклічне кільце, що містить гетероатоми, вибрані з O, S та N; $m=0, 1, 2$; $n=0, 1, 2$; $o=0, 1, 2$; $p=0, 1, 2$.

2. Сполука за п. 1, у якій НЕТ-2 вибирають з таких циклічних груп:

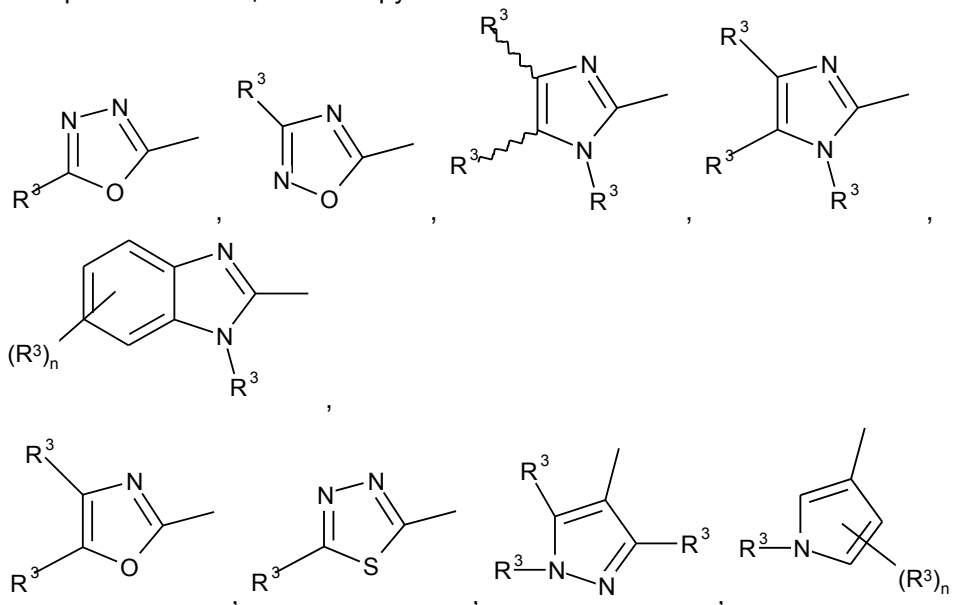


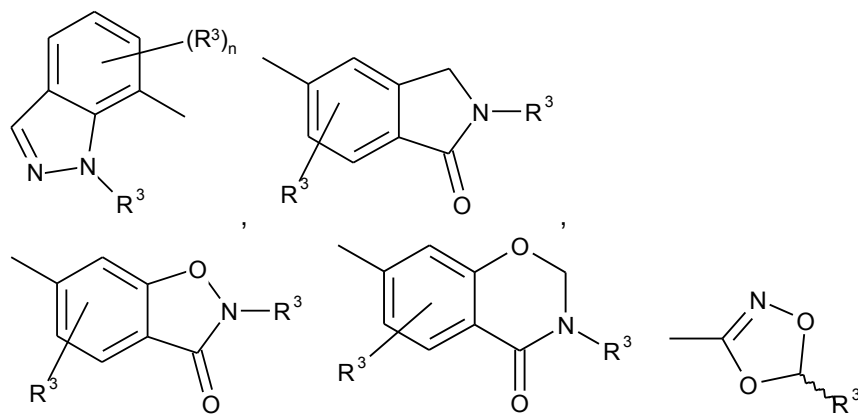


3. Сполуки за п. 1, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом С гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X=O$, CH_2 , S; $Y=O$, CH_2 , CR^1R^2 , NR^1 , $NCOR^1$; і R^3 , R^1 , R^2 , m, n, o, p та HET-2 мають вказані вище значення.

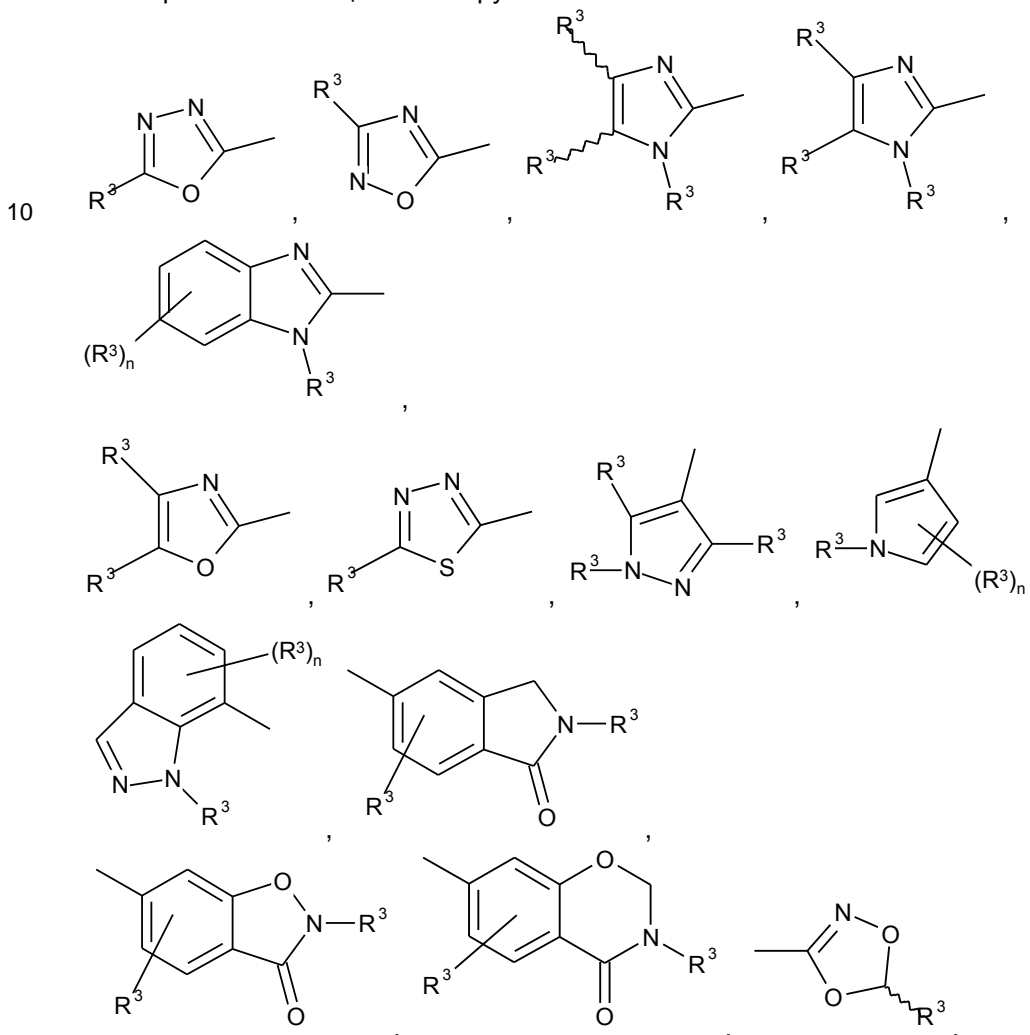
4. Сполуки за п. 1, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом С гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає HET-3, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X=O$, CH_2 , S; $Y=O$, CH_2 , CR^1R^2 , NR^1 , $NCOR^1$; і R^3 , R^1 , R^2 , m, n, o, p та HET-2 мають вказані вище значення.

5. Сполуки за п. 1, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом С гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; $X=O$, CH_2 , S; $Y=O$, CH_2 , CR^1R^2 , NR^1 , $NCOR^1$; R^3 , R^1 , R^2 , m, n, o та p мають вказані вище значення; і HET-2 вибирають з таких циклічних груп:





6. Сполуки за п. 1, у яких HET-1 позначає 5- або 6-членне, приєднане через атом С гетероарильне кільце, яке містить атом азоту в положенні 2 по відношенню до амідного азоту, до якого приєднане кільце, та необов'язково містить 1 чи 2 додаткових кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з O, N та S, причому кільце є необов'язково заміщеним одним чи декількома R^3 ; кільце Z позначає HET-3, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; X=O, CH_2 , S; Y=O, CH_2 , CR^1R^2 , NR^1 , $NCOR^1$; R^3 , R^1 , R^2 , m, n, o, p мають вказані вище значення; і HET-2 вибирають з таких циклічних груп:

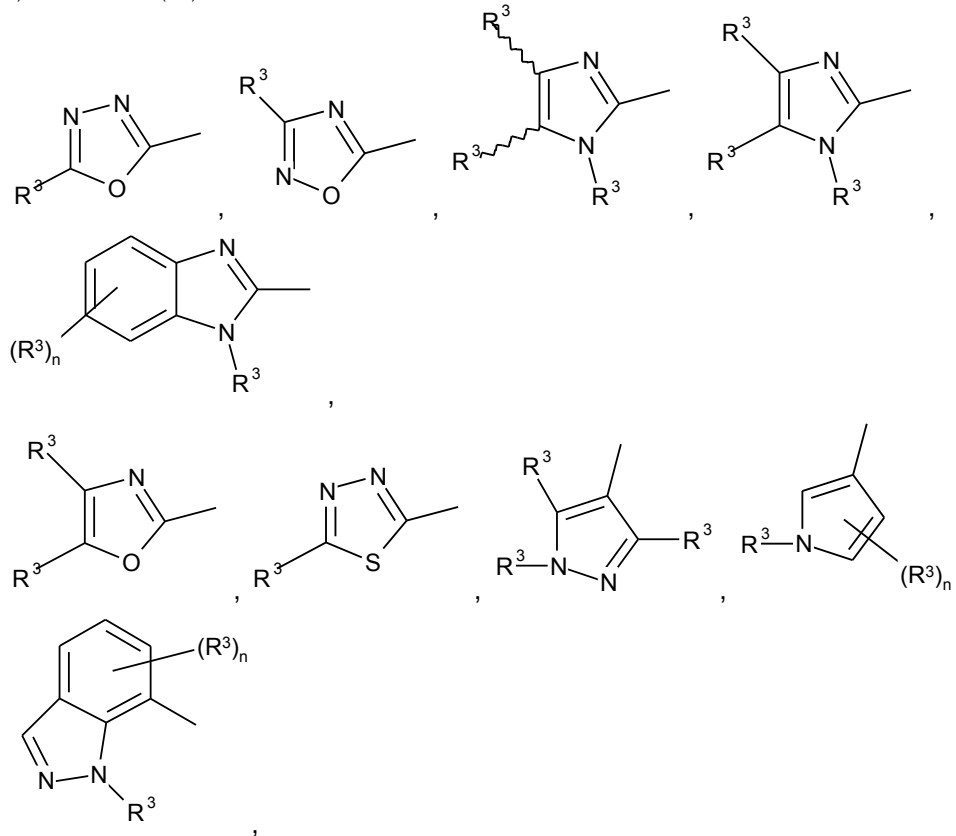


7. Сполуки за будь-яким з попередніх пунктів формули, у яких X=O, CH_2 ; Y=O, CH_2 , CR^1R^2 ; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 ; і HET-1, HET-2, R^1 , R^2 , R^3 , m, n, o та p мають вказані вище значення.
8. Сполуки за будь-яким з попередніх пунктів формули, у яких R^3 в кожному окремому випадку незалежно позначає водень, галоїд, $C_{(1-6)}$ алкілну, $C_{(2-6)}$ алкенільну та арильну групи.

9. Сполуки за будь-яким з попередніх пунктів формули, у яких замісники на R^3 вибирають з галоїду, нітро, гідроксилу та алкоксигруп.

10. Сполуки за будь-яким з попередніх пунктів формули, у яких R^1 та R^2 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галоїду, гідроксилу, ціано, $C_{(1-4)}$ алкілу та $C_{(1-4)}$ алкоксигруп.

11. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів формули, у яких $X=O$, CH_2 ; $Y=O$, CR^1R^2 , NR^1 ; кільце Z позначає феніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R^3 , де R^3 в кожному окремому випадку незалежно позначає водень, галоїд, $C_{(1-6)}$ алкільні групи; R^1 та R^2 в кожному окремому випадку незалежно вибирають з водню, галоїду, гідроксилу, ціано, $C_{(1-4)}$ алкілу та $C_{(1-4)}$ алкокси; $m=0, 1$; $n=0, 1$; $o=0, 1$; $p=0, 1$; HET-2 вибирають з таких циклічних груп:



і усі інші символи мають вказані вище значення.

12. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;

3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду;

3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензаміду;

N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензаміду;

N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензаміду;

етил-4-(гідроксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилату;

етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилату;

етил-4-(метоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-5-карбоксилату;

етил-2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-4-іл)ацетату;

2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)метокси)бензамідо)тіазол-4-іл)оцтової кислоти;

[illegible]

етил-4-(метоксиметил)-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілокси)бензамідотіазол-5-карбоксилату;
етил-2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-
ілокси)бензамідотіазол-4-іл)ацетату;
5 2-(2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-
ілокси)бензамідотіазол-4-іл)оцтової кислоти;
N-(4-(2-аміно-2-оксоетил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
N-(4-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-
метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
10 3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-(2-оксо-2
(піперидин-1-іл)етил)тіазол-2-іл)бензаміду;
3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-(2-
морфоліно-2-оксоетил)тіазол-2-іл)бензаміду;
15 3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-(2-(4-
метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)тіазол-2-іл)бензаміду;
3-(1-етил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензаміду;
3-(1-ізопропіл-2-оксопіролідін-3-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-
2-іл)бензаміду;
20 3-(4-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензаміду;
N-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-
метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
25 N-(бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-
3-ілокси)бензаміду;
3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
N-(5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
30 N-(1H-індазол-4-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-
ілокси)бензаміду;
3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(піразин-2-
іл)бензаміду;
35 метил-6-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-
ілокси)бензамідонікотинату;
3-(4-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензаміду;
3-(4-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-
2-іл)бензаміду;
40 3-(1-етил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензаміду;
3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(тіазол-2-
іл)бензаміду;
45 3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(4-
метилтіазол-2-іл)бензаміду;
3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(5-
метилтіазол-2-іл)бензаміду;
N-(5-хлортіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-
ілокси)бензаміду;
50 N-(5-фтортіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-
ілокси)бензаміду;
N-(бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-
3-ілокси)бензаміду;
55 3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
N-(5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенокси)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)-N-(1H-
піразол-3-іл)бензаміду;

- 3-(4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феноксид)-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілоксид)бензамід;
3-(4-(1Н-імідазол-2-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-2-
5 іл)бензамід;
3-(4-(1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
3-(4-(1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-
2-іл)бензамід;
10 3-(4-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
3-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-5-(4-(1-метил-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)феноксид)-N-
(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-ціанофеноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
15 3-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-5-(4-(оксазол-2-іл)феноксид)-N-(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-
(тіазол-2-іл)бензамід;
(S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
20 (R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
(S)-N-(бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід;
(R)-N-(бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-
25 іл)окси)бензамід;
(R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-N-(4-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід;
(S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-N-(4-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід;
30 (R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-N-(5-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід;
(S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-N-(5-метилтіазол-2-іл)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід;
(R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-фенілтіазол-
35 2-іл)бензамід;
(S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-фенілтіазол-
2-іл)бензамід;
(R)-етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід)тіазол-4-карбоксилат;
40 (S)-етил-2-(3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксид)-5-((2-оксопіролідін-3-
іл)окси)бензамід)тіазол-4-карбоксилат;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-
(тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(4-
45 метилтіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(5-
метилтіазол-2-іл)бензамід;
N-((5-хлортіазол-2-іл)-3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілоксид)бензамід;
50 3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-N-(5-фтортіазол-2-іл)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілоксид)бензамід;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-етил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-(тіазол-2-
іл)бензамід;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-ізопропіл-2-оксопіролідін-3-ілоксид)-N-
55 (тіазол-2-іл)бензамід;
3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-N-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)-
5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілоксид)бензамід;
N-(бензо[d]тіазол-2-іл)-3-(4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феноксид)-5-(1-метил-2-
оксопіролідін-3-ілоксид)бензамід;

- 3-(4-(1,3-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феноксі)-N-(1H-індазол-4-іл)-5-(1-метил-2-оксопіролідін-3-ілокси)бензаміду;
 (S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 5 (R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 (S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 (R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 10 (S)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 (R)-3-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 15 (S)-3-(4-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 (R)-3-(4-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 (S)-3-(4-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 20 (R)-3-(4-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 (S)-3-(4-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 25 (R)-3-(4-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 (S)-3-(4-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-5-((1-метил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 (S)-3-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 30 (R)-3-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-N-(тіазол-2-іл)бензаміду;
 (R)-3-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 35 (S)-3-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-N-(5-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 (R)-3-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду;
 (S)-3-((1-етил-2-оксопіролідін-3-іл)окси)-5-(4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феноксі)-N-(4-метилтіазол-2-іл)бензаміду та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних сольватів, енантіомерів, діастереомерів, проліків, метаболітів та поліморфних форм.
 13. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів формули та, необов'язково, один чи декілька
 45 фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або ексципієнтів.
 14. Фармацевтична композиція за п. 12, яка є придатною для зниження рівнів глюкози крові та для підвищення секреції інсуліну при лікуванні діабету типу II.
 15. Спосіб лікування діабету типу II, який включає введення пацієнту, що потребує цього, ефективною кількістю сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з попередніх пунктів
 50 формули або її фармацевтичної композиції відповідно до будь-якого з попередніх пунктів формули.
 16. Використання сполуки формули (I) або її фармацевтичної композиції відповідно до будь-якого з попередніх пунктів формули для виробництва лікарського засобу для підвищення секреції інсуліну для лікування діабету типу II.
 55 17. Лікарський засіб для лікування діабету типу II, який передбачає введення терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтичної композиції за будь-яким з попередніх пунктів формули пацієнту або суб'єкту, що потребує цього.
 18. Сполуки формули (I) або їх фармацевтичні композиції за будь-яким з попередніх пунктів формули, придатні для лікування хворобливих станів, медійованих глюкокіназою.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601