



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84453 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ МЕТИЛЕНАМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) а200609879

(22) 25.02.2005

(24) 27.10.2008

(86) РСТ/ЕР2005/050823, 25.02.2005

(31) 04100778.2

(32) 27.02.2004

(33) EP

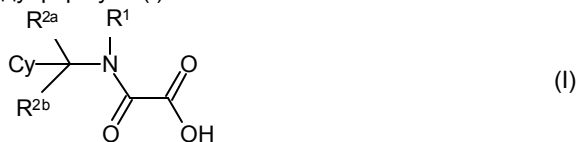
(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) ХОФТ ВАН ХЬОЙСДЬОЙНЕН РОБ, РІШАР
ВЕНСЕН(73) ЕПЛАЙД РІСЬОРЧ СИСТЕМЗ ЕРС ХОЛДІНГ
Н.В.

(56) WO 03/064376 A

DE 101 17 823 A

(57) 1. Застосування похідної сполуки метиленаміду формули (I)



а також її геометричних ізомерів, оптично активних форм, таких як енантіомери, діастереомери, та відповідних рацемічних форм, а також фармацевтично прийнятних солей та фармацевтично активних похідних відповідних сполук, де

R^1 вибраний з групи, яку складають (C_1-C_{15}) -алкіл, (C_2-C_{12}) -алкеніл, (C_2-C_{12}) -алкініл, арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл, (C_1-C_{12}) -алкіларил або (C_1-C_{12}) -алкілгетероарил, (C_2-C_{12}) -алкеніларил або -гетероарил, (C_2-C_{12}) -алкініларил та -гетероарил;

кожний з R^{2a} та R^{2b} незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають H та (C_1-C_{12}) -алкіл;

Sy вибраний з групи, яку складають D та E;

D вибраний з групи, яку складають заміщений тієніл та заміщений феніл, де замісники вибрані з групи, яку складають феніл, оксадіазол та 1 фрагмент або 2 фрагменти, вибрані з групи, яку складають $-NH-CO-R^3$, $-SO_2-NR^3R^3$ та $-CO-NR^3R^3$;

E вибраний з групи, яку складають арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл та гетероциклоалкіл,

де арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл та гетероциклоалкіл заміщені (C_2-C_{18}) -алкінілом;

R^3 , R^3 незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають H, (C_1-C_{15}) -алкіл, (C_2-C_{12}) -алкеніл, (C_2-C_{12}) -алкініл, арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл, (C_1-C_{12}) -алкіларил або гетероарил, (C_2-C_{12}) -алкеніларил або -гетероарил, (C_2-C_{12}) -алкініларил або -гетероарил;

для виготовлення лікарського засобу для лікування та/або попередження серцево-судинних захворювань.

2. Застосування за п. 1, де кожний з R^{2a} та R^{2b} - H.

3. Застосування за п. 1 або п. 2, де Sy - D.

4. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де R^3 - H, а R^3 вибраний з групи, яку складають дифенілетил, додецил, октил, 4-пентилбензил, 4-феноксифенетил, етилтіофен-2-іл, пентадецил, тридецил, гексилоксифеніл або (2-етил)-гексил.

5. Застосування за п. 1, де Sy - E.

6. Застосування за п. 5, де E - феніл, піридиніл, нафтил або бензофураніл, заміщений групою B- R^4 , де B - етиніл, а R^4 - (C_6-C_{16}) -алкіл, 3-8-членний циклоалкіл, (C_1-C_{12}) -алкіл-3-8-членний циклоалкіл, феніл або (C_1-C_{12}) -алкілфеніл.

7. Застосування за п. 6, де E - феніл, заміщений групою B- R^4 , де B - етиніл, а R^4 - (C_6-C_{16}) -алкіл.

8. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де R^1 - фрагмент $-CH_2-A$ або $-CH_2-CH_2-A$, де A - арил, гетероарил, 3-8-членний гетероциклоалкіл або 3-8-членний циклоалкіл.

9. Застосування за будь-яким із пп. 1-7, де R_1 - A, де A - арил, гетероарил, 3-8-членний гетероциклоалкіл або 3-8-членний циклоалкіл.

10. Застосування за п. 8 або п. 9, де A вибраний з групи, яку складають феніл, піридиніл, бензо-1,3-діоксоленіл, біфеніл, нафтил, хіноксалініл, тіазоліл, тієніл, фураніл та піперидиніл, факультативно заміщені 1 або 2 такими замісниками: ціаногрупа, галоген, NO_2 , (C_1-C_6) -алкокси-, арилокси- або гетероарилоксигрупа, (C_1-C_6) -тіоалкоксигрупа, (C_1-C_{12}) -алкіл, (C_1-C_{12}) -алкіл-X, де X - галоген, (C_2-C_{12}) -алкеніл, (C_2-C_{12}) -алкініл, арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл, $(C_1-$

(13) C2

(11) 84453

(19) UA

((1-бензил-4-піперидиніл){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-(4-
феноксифеніл)етил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-(2-
феноксифеніл)етил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
(2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
((1,1'-біфеніл)-3-ілметил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
(3-(бензилокси){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аніліно)(оксо)оцтова кислота;
(4-(бензоїламіно)бензил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
N-(карбоксикарбоніл)-N-4-
[(додециламіно)карбоніл]бензил}-3-феніл-бета-
аланін;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-(1,2,3-
тіадіазол-4-іл)бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-
пентилбензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{1-
фенілетил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{1-(1-
нафтил)етил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
(бензил{3-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
{{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-
(метилсульфоніл)бензил}аміно}(оксо)оцтова кис-
лота;
(3-ціанобензил){3-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
{{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
[(4-хлорбензил){3-[(4-
пентилбен-
зил)аміно]карбоніл}бензил}аміно)(оксо)оцтова кис-
лота;
оксо{{4-[(2-(2-тіснел)етил)аміно]карбоніл}бензил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{бензил{3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(3-ціанобензил){3'-[(2,2-
дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(4-хлорбензил){3'-[(2,2-
дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{[(3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
(3-ціанобензил){3'-[(2-(4-
феноксифеніл)етил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-
4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
оксо{{3'-[(2-(4-
феноксифеніл)етил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-

4-іл}метил}{4-(трифторметил)бензил}аміно}оцтова
кислота;
[(3-ціанобензил){3'-[(октиламіно)карбоніл][1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
[(4-хлорбензил){3'-[(октиламіно)карбоніл][1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{3'-[(октиламіно)карбоніл][1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{(3-ціанобензил){3'-[(3-
фенілпропіл)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
[(3-ціанобензил){3'-[(додециламіно)карбоніл][1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
[(4-хлорбензил){3'-[(додециламіно)карбоніл][1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{3'-[(додециламіно)карбоніл][1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{бензил{3'-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(3-ціанобензил){3'-[(4-
пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(4-хлорбензил){3'-[(4-
пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
оксо{{3'-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}оцтова кислота;
оксо{{3'-[(4-фенілбутил)аміно]карбоніл}[1,1'-
біфеніл]-4-іл}метил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}оцтова кислота;
{(3-ціанобензил){3'-[(2-
мезитилетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(4-хлорбензил){3'-[(2-
мезитилетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{[(3'-[(2-мезитилетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-
4-іл}метил}{4-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
((4-хлорбензил){3'-[(2-(4-
метоксифеніл)етил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-
іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{4-
метоксибензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-
(метилсульфоніл)бензил}аміно}(оксо)оцтова кис-
лота;
[[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{4-
метоксибензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-
(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{[6-
(трифторметил)-3-
піридиніл]метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
4-[(карбоксикарбоніл){3-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)метил]бензойна кисло-
та;

{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-гідроксі(оксидо)аміно]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-фторбензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-піридинілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-тієнілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-гідроксибензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-феноксибензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 ({3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{[6-(трифторметил)-3-піридиніл]метил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 3-[(карбоксикарбоніл){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]бензойна кислота;
 5-[(карбоксикарбоніл){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-2-тіофенкарбонова кислота;
 ({4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-гідроксі(оксидо)аміно]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 ((1,3-бензодіоксол-5-ілметил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-фторбензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-феноксибензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 4-[(карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]бензойна кислота;
 5-[(карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-2-тіофенкарбонова кислота;
 [{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-тієнілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{ізопропіл}аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((3,5-дихлорбензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [{3,5-дихлорбензил}{4-[(3,3-дифенілпропіл)аміно]карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил)аміно]карбоніл]бензил}{3,5-дихлорбензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{1,3-бензодіоксол-5-ілметил}{4-[(2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил)аміно]карбоніл]бензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 (2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл{4-[(2-(4-феноксифе-ніл)етил)аміно]карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-піридинілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [(4-(диметиламіно)бензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-піридинілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((4-ціанобензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{1,3-тіазол-2-ілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 ({4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл}метил)аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-піридинілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-піридинілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-гідроксибензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((4-ціанобензил){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{1,3-тіазол-2-ілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 ({3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл}метил)аміно)(оксо)оцтова кислота;
 ((1,3-бензодіоксол-5-ілметил){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-тієнілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{2-піридинілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-тієнілметил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-гідроксибензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 3-[[[(карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]бензойна кислота;
 [циклопентил]{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [бензил]{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 (((5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил){3-гідроксі(оксидо)аміно}бензил)аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил](4-метоксибензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил](2-фторбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 {{{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил}[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил](4-феноксibenзил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 4-[[[(карбоксикарбоніл){5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил]аміно]метил]бензойна кислота;
 (((5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил){[6-(триформетил)-3-піридиніл]метил}аміно)(оксо)оцтова кислота;

{{2-бром-4-[[4-
пентилбензил]аміно]карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{{2-бром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{{2,6-дибром-4-[[4-
пентилбензил]аміно]карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{{2,6-дибром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
оксо{[(4'-[[4-пентилбензил]аміно]карбоніл]-1,1'-
біфеніл-4-іл)метил]}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
{{2-бром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[3-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{{2,6-дибром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[3-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
оксо{[(4'-[[4-пентилбензил]аміно]карбоніл]-1,1'-
біфеніл-4-іл)метил]}[3-
(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
{(4-дибензо[b,d]фуран-4-ілбензил)[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{(4-дибензо[b,d]фуран-4-ілбензил)[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-
(метиламіно)глюцитова) сіль;
{(4-[(додециламіно)карбоніл]бензил){1-[4-
(трифторметил)феніл]етил}аміно}(оксо)оцтова
кислота;
{(4-[(додециламіно)карбоніл]бензил){1-[4-
(трифторметил)феніл]етил}аміно}(оксо)оцтова
кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-
1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
{{(4'-[(октиламіно)карбоніл]-1,1'-біфеніл-4-
іл)метил]}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
оксо{(4-тетрадец-1-инілбензил)[4-
(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
{{(4-додец-1-инілбензил)[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-
метоксифеніл)аміно}(оксо)оцтова кислота;
((1,2-дифенілетил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
N-(карбоксикарбоніл)-N-{4-
[(додециламіно)карбоніл]бензил}-L-фенілаланін;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](3-
феноксифеніл)аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-
ізопропоксифеніл)аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-
йодфеніл)аміно}(оксо)оцтова кислота;

{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[3-фтор-4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
((3-хлор-2-метилфеніл){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
4'-((карбоксикарбоніл){4-
[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)-1,1'-
біфеніл-2-карбонова кислота;
((2,4-дихлорбензил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](1-
фенілпропіл)аміно](оксо)оцтова кислота;
[[2-(4-хлорфеніл)пропіл]{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{4-
ізопропоксифеніл}аміно](оксо)оцтова кислота;
[[4-(бензилокси)феніл]{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[2-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-
метоксибензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
[[1R)-1-(4-хлорфеніл)етил]{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
((3,4-дихлорбензил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
((1-бензотієн-3-ілметил){4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
[[2-(2,6-дихлорфеніл)етил]{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
[[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил][2-[3-
(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)оцтова
кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[2-(3-
фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[1S)-1-(4-хлорфеніл)етил]{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[(1S)-1-
фенілетил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[(1R)-1-
фенілетил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
[[3-(бензилокси)феніл]{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
N-(карбоксикарбоніл)-N-{4-
[(додециламіно)карбоніл]бензил}-D-фенілаланін;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]феніл}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та;
{{4-[(додециламіно)карбоніл]феніл}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кисло-
та, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-
(метиламіно)глюцитова) сіль;
оксо{[(1-[4-(трифторметил)феніл]етил]{4-(3-
ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова
кислота;

та, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
оксо{{{1R}-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{{{1R}-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
оксо{[4-(трифторметил)феніл][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{[4-(трифторметил)феніл][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
оксо{{{1S}-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{{{1S}-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
[(3-хлорбензил)(4-дец-1-инілбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
[(3-хлорбензил)(4-дец-1-инілбензил)аміно](оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
[[2-(3-хлорфеніл)етил](4-окт-1-инілбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
[[2-(3-хлорфеніл)етил](4-окт-1-инілбензил)аміно](оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
{(4-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(4-дец-1-инілбензил){1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(4-дец-1-инілбензил){1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
{{1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
{{2-(3-хлорфеніл)етил}[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{2-(3-хлорфеніл)етил}[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;
{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцито́ва) сіль;

{{[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 [(4-бромбензил)(4-окт-1-инілбензил)аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-гідрокси-1-фенілетил)аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((4-дец-1-инілбензил)[1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 оксо{[4-[(9Z)-тетрадец-9-еноїламіно]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {(4-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{[4-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
 оксо{[4-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {(4-додецилбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-додецилбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {[4-[(2-бутил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно]карбоніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[4-(бензилокси)бензоїл]аміно]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(3,5-дихлорбензил)[4-(тридеканоїламіно)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(3,5-дихлорбензил)[4-(тридеканоїламіно)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {[4-[(4-октилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(5-ундецил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
 оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(5-ундецил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]аміно}оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {[4-[2-(4-октилфеніл)етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-[4-(гептилокси)феніл]етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{{[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 оксо{[4-[(4-(пентилокси)феніл]етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 оксо{[4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 [[2-(3-хлорфеніл)етил](4-додец-1-инілбензил)аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[2-(3-хлорфеніл)етил](4-додец-1-инілбензил)аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {(4-окт-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(11-гідроксіундец-1-иніл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(11-метокси-11-оксоундец-1-иніл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 11-[4-[(карбоксикарбоніл)[4-(трифторметил)бензил]аміно]метил]феніл]ундец-10-інова кислота;
 {[4-[(4-бензилокси)феніл]етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[2-[4-(гептилокси)феніл]етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[2-(4-бутилфеніл)етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[2-(4-гексилфеніл)етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[2-(4-гексилфеніл)етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 оксо{[4-[2-[4-(пентилокси)феніл]етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 оксо{[4-[2-(4-пропілфеніл)етил]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 11-[4-[(карбоксикарбоніл)[4-(трифторметил)бензил]аміно]метил]феніл]ундеканова кислота;
 {[4-(11-гідроксіундецил)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-додец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-додец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил][4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
оксо{5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил](5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(1,1'-біфеніл-3-ілметил)[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(1,1'-біфеніл-3-ілметил)[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(1,1'-біфеніл-3-ілметил)[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(1-бензотієн-3-ілметил)[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(1-бензотієн-3-ілметил)[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(1-бензотієн-3-ілметил)[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
оксо{[2-(трифторметил)бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{[2-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
оксо{[3-(трифторметил)бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{[3-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][3-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(2-метоксибензил)[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(2-метоксибензил)[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{(2-метоксибензил)[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
оксо{[4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{[4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{1,3-бензодіоксол-5-іл[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {1,3-бензодіоксол-5-іл[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {1,3-бензодіоксол-5-іл[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(додец-1-иніл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(дец-1-иніл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(дец-1-иніл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(4-ундецил-1,3-тіазол-2-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {(4-дец-1-инілбензил)[2-(2-фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-додец-1-инілбензил)[2-(2-фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[2-(2-фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[2-(2-фторфеніл)етил][4-(октилокси)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-дец-1-инілбензил)[2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-додец-1-инілбензил)[2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(октилокси)бензил][2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-дец-1-инілбензил)[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(додец-1-инілбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ([2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(додецилокси)-1-нафтил]метил]аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(октилокси)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил]{1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(5-циклогексилпент-1-иніл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[3-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(4-етил-3-гідроксіокт-1-иніл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(2-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, L-лізинова сіль;
 {(4-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, трометамінова (тобто (2-аміно-2-гідроксиметил)-1,3-пропандіолова) сіль;
 {(4-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, L-аргінінова сіль;
 натрій-{(4-дец-1-инілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)ацетат.
 17. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де серцево-судинним захворюванням є серцева недостатність.
 18. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де серцево-судинним захворюванням є хронічна серцева недостатність.
 19. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де серцево-судинним захворюванням є ендотеліальна дисфункція.

Цей винахід стосується застосування похідних метиленаміду Формули (I) для попередження та/або лікування серцево-судинних захворювань, наприклад, обструкції коронарних артерій та серцевої недостатності, зокрема, для попередження та/або лікування дисфункції ендотелію при серцевій недостатності. Сполуки за цим винаходом особливо корисні при лікуванні підвищеного звуження периферичних судин при хронічній серцевій недостатності.

Незважаючи на значний прогрес у галузях кардіології та серцевої хірургії, досягнутий за останні десятиліття, серцева недостатність ще є причиною високої захворюваності та смертності.

На серцеву недостатність страждають приблизно 5 мільйонів американців, при цьому смертність серед населення у віці понад 65 років стано-

вить приблизно 10 випадків на 1000 людей [Джессап та ін. - Jessup et al., 2003, N. Engl. J. Med, 348 (20), 2007-2018].

За останні 10 років коефіцієнт госпіталізації з приводу серцевої недостатності зріс на 159% [Jessup et al., 2003, вищезгадана робота]. Серед причин такого зростання можна відзначити старіння населення, покращення лікування серцевих захворювань, наприклад, гострого інфаркту міокарду, а також несерцевих захворювань, наприклад, раку.

Серцевою недостатністю зветься сукупність ознак та симптомів, спричинених неадекватною діяльністю серця. Природа її еволюції та прогресування спонукала спеціалістів визначити чотири стадії серцевої недостатності (від 1 до 4), які охоплюють діапазон від високого ризику розвитку сер-

цевої недостатності до прогресуючих відхилень від норми серцевої структури і далі до симптомів кінцевої стадії [Гант та ін. - Hunt et al., 2001, J. Am. Coll. Cardiol, 38, 2101-13].

Серцева недостатність характеризується, головним чином, нездатністю серця до виштовхування крові та забезпечення адекватної перфузії периферичних органів. Серцева недостатність впливає не тільки на серцевий м'яз, але також викликає численні ускладнення у периферичному кровообігу. Зокрема, серцева недостатність пов'язана з підвищеним опором периферичних судин, який є наслідком звуження периферичних судин. Це судинозвуження є неоднорідним, і вражає здебільшого "неістотні" ділянки, наприклад, шкіру, кишечник та скелетні м'язи, при прагненні до підтримання кровопостачання "істотних" органів, наприклад, головного мозку або серця, при зниженні продуктивності серця. Проте цей механізм, будучи спочатку адаптивним, може через значний час спричинити підвищене навантаження шлуночків серця у рефрактерній фазі (опір скороченню шлуночків) та утруднення роботи серця і, таким чином, обтяжує скорочувальну дисфункцію і сприяє переходу від компенсованої до декомпенсованої серцевої недостатності. Тривале погіршення діяльності або втрата активності серцевого м'яза спричиняє розвиток хронічної серцевої недостатності (CHF).

Ендотелій складається з моношару клітин, розташованих на поверхні контакту крові зі стінкою судини. Ендотелій відіграє важливу роль у контролі судинного тонуусу людини та у регуляції функцій тромбоцитів та лейкоцитів шляхом вивільнення монооксиду азоту (NO), який продукується в ендотелії.

Дисфункція ендотелію, пов'язана, як правило, з послабленням продукування NO в ендотелії як реакції на кровотік, спричиняє посилення звуження периферичних судин і, як наслідок, підвищений опір периферичних судин. Показано, що дисфункція ендотелію виявляється як в експериментах, так і за клінічними ознаками на ранніх стадіях серцево-судинних захворювань, в тому числі протягом тривалого часу при серцевій недостатності.

NO є локальним чинником, що відіграє вирішальну роль в регулюванні тонуусу судин, регіонарного кровотоку та кров'яного тиску. NO безперервно вивільнюється з клітин ендотелію внаслідок активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Кровотік є головним фізіологічним чинником постійного вивільнення NO, який спричиняє залежне від кровотоку судинорозширення або опосередковане кровотоком судинорозширення (FMD). Опосередковане кровотоком судинорозширення досягається внаслідок опосередкованої кровотоком активації eNOS.

Конститутивне продукування NO протидіє судинозвужувальним впливам, наприклад, впливу симпатичної системи або судинозвужувальних пептидів ангіотензину II або ендотеліну, і, таким чином, вважається на даний час чинником, відповідальним за постійний сильний судинорозширювальний тонус у системі кровообігу.

Фізіологічні ефекти NO не обмежуються судинорозширенням. Дійсно, NO ендотеліального по-

ходження є також ефективним інгібітором агрегації та адгезії тромбоцитів внаслідок підвищеного рівня тромбоцитарного cGMP [Радомські та ін. - Radomski et al., 1987, Br. J. Pharmacol, 92, 639-646]. При продукуванні у фізіологічних концентраціях NO спричиняє також сильний протизапальний ефект і, зокрема, інгібує адгезію лейкоцитів до клітин ендотелію.

Послаблення продукування NO в ендотелії спричиняє посилене звуження периферичних судин та агрегацію тромбоцитів, що призводить до подальшого підвищення ризику відповідно спазму судин та тромбозу. Крім того, з урахуванням інгібувальної дії NO на активацію та адгезію лейкоцитів, ендотеліальна дисфункція розглядається як один із чинників, які ініціюють локальні запальні реакції судин, що спричиняють розвиток атеросклерозу [Ross, 1993, Nature, 362:801-809].

Низка сучасних клінічних даних підкреслює роль ендотеліальної дисфункції, порушення продукування NO або мутації або дефектності гена, що експресує eNOS, у серцево-судинних захворюваннях.

Гіпотеза про зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та розвитком атеросклерозу підтверджується кількома епідеміологічними дослідженнями, які показують, що рання стадія ендотеліальної дисфункції є попередником розвитку атеросклерозу та ішемії коронарних артерій [Суваїді та ін. - Suwaidi et al., 2000, Circulation, 101, 948-954; Шахінгер та ін. - Schachinger et al., 2000, Circulation, 101, 1899-1906; Пертиконе та ін. - Perticone et al., 2001, Circulation, 104, 191-196].

При недавньому клінічному дослідженні з'ясовано, що мутація гена eNOS, що спричиняє скорочення часу напіврозпаду NOS в організмі пацієнта, пов'язана зі зниженням позбавленого ускладнень часу доживання пацієнтів із серцевою недостатністю [Макнамара та ін. - McNamara et al., 2003, Circulation, 107, 1598-1602], у відповідності з даними для мишей з дефіцитом eNOS [Шерпер-Кросбі та ін. - Scherrer-Crosbie et al., 2001, Circulation, 104, 1286-1291].

Заміщені похідні метиленаміду Формули (I) були розроблені як інгібітори протеїнтирозинфосфатази (PTP), зокрема, як інгібітори протеїнтирозинфосфатази 1В (PTP1B) для лікування розладів метаболізму, опосередкованих резистентністю до інсуліну або гіперглікемією [WO 03/064376].

Протеїнтирозинфосфатази (PTP) відіграють важливу роль у регулюванні фосфорилювання протеїнів і являють собою чинники взаємодії з кіназами. РТР модулюють взаємодію інсуліну з його рецептором та пострецепторний шлях проходження сигналу шляхом дефосфорилювання клітинних субстратів кінази інсулінового рецептора. Відомо застосування інгібіторів РТР-1В при лікуванні діабету [Моллер та ін. - Moller et al., 2000, Current Opinion in Drug Discovery & Development 3(5), 527-540].

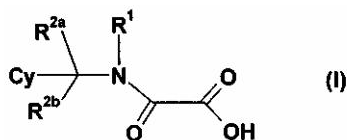
Розроблено кілька засобів лікування серцевої недостатності, наприклад, β-блокатори, діуретики, блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори ензиму конверсії ангіотензину (ACE) [Чин та ін. - Chin et al., 2001, Current Opinion in Investigational drugs, 2(7), 923-928].

Проте багатофакторна та прогресуюча природа серцевої недостатності пов'язана з різноманітністю можливостей терапевтичного втручання та спричиняє потребу у нових лікарських засобах для лікування серцевої недостатності, особливо хронічної серцевої недостатності.

Вищезгадані клінічні свідчення вказують, що підвищений опір периферичних судин пов'язаний почасти з послабленням дії судинорозширювальних чинників, зокрема, зі зниженням інтенсивності постійного вивільнення монооксиду азоту (NO) під впливом кровотоку.

Таким чином, порушення продукування NO у периферичних судинах може спричинити обтяження серцевої недостатності, і, отже, фармакологічне втручання, яке відновлює продукування NO, здатне викликати сприятливий ефект при цьому захворюванні.

Цей винахід стосується застосування заміщених похідних метиленаміду Формули (I)



для лікування та/або попередження серцево-судинних захворювань, наприклад, обструкції коронарної артерії та серцевої недостатності, зокрема, для лікування та/або попередження ендотеліальної дисфункції при хронічній серцевій недостатності. Сполуки за цим винаходом, як правило, корисні при лікуванні підвищеного звуження периферичних судин при хронічній серцевій недостатності.

У нижченаведених абзацах подано визначення різноманітних хімічних груп, що утворюють сполуки за цим винаходом, призначені для вживання у всьому тексті опису та формулі винаходу, якщо інше подане в явній формі визначення не є більш широким.

Абревіатура "PTPs" означає протеїнтирозинфосфатази та охоплює, наприклад, PTP1B, TC-PTP, PTP-β, DEP-1, LAR, SHP-1, SHP-2, GLEPP-, PTP-κ, PTP-μ, VHR, hVH5, LMW-PTP, PTEN.

Термін "C₁-C₁₂-алкіл" або "C₁-C₁₅-алкіл" означає нерозгалужені або розгалужені одновалентні алкільні групи, що містять 1-12 атомів або 1-15 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-гексил, н-октил, н-ноніл, н-додецил, тридецил, пентадecil, н-пентил тощо у їхніх нерозгалужених або розгалужених формах.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 атомів вуглецю, що містить один цикл (наприклад, феніл) або декілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). До арилів, яким віддається перевага, належать феніл, нафтил, фенантренил тощо.

Термін "C₁-C₁₂-алкіларил" означає C₁-C₁₂-алкільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі бензил, фенетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну, або біциклічну чи трициклічну

конденсовану гетероароматичну групу. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл; 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піrido[3,4-б]піридил, піrido[3,2-б]піридил, піrido[4,3-б]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл та бензохіноліл.

Термін "C₁-C₁₂-алкілгетероарил" означає C₁-C₁₂-алкільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1Н-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 вуглецевих атомів та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "алкініл" означає алкінільні групи, що містять 2-18 вуглецевих атомів та включають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки, наприклад, етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) або -C≡CH-(C₂-C₁₆)-алкіл.

Термін "ацил" означає групу -C(O)R, де R є "C₁-C₁₂-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₁₂-алкіларил" або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "ацилокси(група)" означає групу -OC(O)R, де R є "C₁-C₁₂-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₁₂-алкіларил" або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "алкокси(група)" означає групу -O-R, де R є "C₁-C₁₂-алкіл" або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₁₂-алкіларил", або "C₁-C₁₂-алкіл, гетероарил". До прикладів алкоксигруп, яким віддається перевага, належать метокси-, етокси-, фенокси-фула тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу -C(O)OR, де R є "C₁-C₁₂-алкіл", або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₁₂-алкіларил", або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "амінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожний з R, R' незалежно від іншого є водень, або C₁-C₁₂-алкіл, або арил, або гетероарил, або "C₁-C₁₂-алкіларил", або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "ациламіно(група)" означає групу -NR(CO)R', де кожний з R, R' є незалежно один від одного водень, або "C₁-C₁₂-алкіл", або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₁₂-алкіларил", або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "галоген" означає атоми фтору, хлору, бром та йоду.

Термін "заміщені або незаміщені": якщо значення терміну не обмежене інакше визначенням конкретного замісника, усі вищезазначені групи,

наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "арил" та "гетероарил" тощо, можуть бути факультативно заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "амоній", "ацил", "ацилокси-", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "уреїдогрупа", "арил", "карбамат", "гетероарил", "сульфініл", "сульффоніл", "алкоксигрупа", "сульфаніл", "галоген", "карбоксил", тригалогенметил, ціано-, гідрокси-, меркапто-, нітрогрупа тощо. Відповідно до альтернативних варіантів, таке визначення може також охоплювати випадки, коли розташовані поблизу один одного замісники беруть участь у замиканні циклу, особливо коли таке замикання охоплює віцинальні функціональні замісники з утворенням, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також ацеталів, тіоацеталів, аміналів тощо, при замиканні циклу, наприклад, в разі прагнення до одержання групи захисту.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₁₂-алкіл", заміщений галогенами "C₁-C₁₂-алкіл", наприклад, групу -SO₂-CF₃, "C₁-C₁₂-алкіларил" або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "сульфокси(група)" означає групу "-S(O)-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₁₂-алкіл", заміщений галогенами "C₁-C₁₂-алкіл", наприклад, групу -SO-CF₃, "арил", "гетероарил", "C₁-C₁₂-алкіларил" або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил".

Термін "тіоалкокси(група)" означає групу -S-R, де R є "C₁-C₁₂-алкіл", або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₁₂-алкіларил", або "C₁-C₁₂-алкілгетероарил". До тіоалкоксигруп, яким віддається перевага, належать тіометокси-, тіоетоксигрупа, тощо.

Термін "артерія істотного опору" означає артерію, діаметр якої є достатньо малим (<300мкм) для того, щоб ця судина істотно впливала на локальний опір кровотоку та на його регулювання. Артерії істотного опору забезпечують основний опір периферичних судин кровотоку і, таким чином, мають важливе значення для контролю та регулювання кров'яного тиску та кровотоку у головних системах органів.

Термін "серцева недостатність" охоплює різні стадії розвитку та прогресування цього захворювання, описані у вищезгаданій роботі [Джессапа та ін. (Jessup et al., 2003)]. Він охоплює, наприклад, структурні відхилення серця від норми, діастолічну серцеву недостатність та систолічну серцеву недостатність.

Термін "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси перелічених нижче сполук Формули (I). Приклади таких солей охоплюють, однак без обмеження, солі основ, утворені шляхом введення в реакцію сполук Формули (I) з органічними або неорганічними основами, наприклад, гідроксидом, карбонатом або бікарбонатом катіону металу, наприклад, вибраного з групи, яку складають лужні метали (натрій, калій або літій), лужно-земельні метали (наприклад, кальцій або магній), або з органічними пер-

винними, вторинними або третинними алкіламінами. Мається на увазі, що солі, похідні від таких амінів, як метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, морфолін, N-Me-D-глюкамін, N,N'-біс(фенілметил)-1,2-

етандіамін, трометамін, етаноламін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилморфолін, прокаїн, піперидин, піперазин, охоплюються цим винаходом.

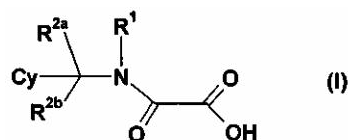
Цей термін охоплює також солі, утворені з неорганічними кислотами (наприклад, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, азотною кислотою тощо), а також солі, утворені з органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою, аскорбіною кислотою, бензойною кислотою, дубильною кислотою, памоевою кислотою, альгіною кислотою, поліглутаміною кислотою, нафталінсульфоною кислотою, нафталіндисульфоною кислотою та полігалактуроною кислотою.

Вислів "фармацевтично активна похідна сполука" означає будь-яку сполуку, яка при введенні в організм реципієнта здатна прямо або непрямо виявляти активність, розкрити у цьому опіді. Термін "непрямо" також охоплює проліки, які можуть перетворюватися у активну форму лікарського засобу внаслідок ендогенних ферментів або метаболізму. Згадані проліки складаються із самої активної лікарської сполуки та хімічної захисної групи.

Термін "енантімерний надлишок" (ee) стосується продуктів, одержаних шляхом асиметричного синтезу, тобто синтезу із застосуванням нерацимичних вихідних матеріалів та/або реагентів, або синтезу, що включає щонайменше одну енантіоселективну стадію, в якому досягається надлишок одного енантімеру порядку щонайменше 52%. За відсутності асиметричного синтезу, наприклад, відповідних складних ефірів заміщених метиленамідів Формули I, як правило, одержують рацемічні продукти, які, однак, також виявляють інгібувальну активність щодо РТР.

Згадана формула також охоплює відповідні таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантімери, діастереомери, та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук. До фармацевтично прийнятних солей Формули (I), яким віддається перевага, належать солі з основами, одержані шляхом проведення реакції сполук Формули (I) з фармацевтично прийнятними основами, наприклад, такими як N-метил-D-глюкамін, трометамін, натрієві, калієві або кальцієві солі, одержані з відповідних карбонатів, бікарбонатів або гідроксидів.

До похідних метиленаміду відповідно до цього винаходу належать сполуки Формули (I):



Формула (I) охоплює також геометричні ізомери, оптично активні форми, в тому числі енантіомери, діастереомери та відповідні рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні цих сполук.

Замісники R^1 , R^{2a} , R^{2b} та Су у Формулі (I) визначені нижче:

R^1 вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений (C_1 - C_{15})-алкіл, заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкіл, заміщений або незаміщений (C_1 - C_6)-алкіл, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкеніл, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений (3-8-членний) циклоалкіл або гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкіларил або заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкеніларил або -гетероарил, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкініларил або -гетероарил;

кожний з R^{2a} та R^{2b} незалежно один від одного вибраний з групи, яка включає або яку складають Н та заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, кожний з R^{2a} та R^{2b} є Н;

Су вибраний з групи, яку складають D та E;

D вибраний з групи, яку складають заміщений тієніл та заміщений феніл, де замісники вибрані з групи, яку складають феніл, оксадіазол та 1 фрагмент або 2 фрагменти, вибрані з групи, яку складають $-NH-CO-R^3$, $-SO_2-NR^3R^3$ та $-CO-NR^3R^3$, в яких R^3 , R^3 незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають Н, заміщений або незаміщений (C_1 - C_{15})-алкіл, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкеніл, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений 3-8-членний циклоалкіл або заміщений чи незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкіларил чи -гетероарил, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкеніларил чи -гетероарил, заміщений або незаміщений (C_2 - C_{12})-алкініларил чи -гетероарил;

E вибраний з групи, яку складають арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл та гетероциклоалкіл, де арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл та гетероциклоалкіл заміщені факультативно заміщенням (C_2 - C_{18})-алкінілом.

До таких арилів або гетероарилів належать феніл, нафтил, фенантренил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піридил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, бензо(1,2,5)оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тетразоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензопіримідиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, піридазиніл, піримідил, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідрізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, ксантеїніл, бензохіноліл, оксоланіл, піролідиніл, піразоліл-

диніл, 2Н-бензо[d]1,3-діоксоленіл, інданіл, імідазолідиніл, 1,2,4-оксадіазолідиніл, 1,2,5-оксадіазолідиніл, 1,3,4-оксадіазолідиніл або ізоксазолідиніл.

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, R^{2a} та R^{2b} - Н.

Відповідно до іншого варіанта здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, R^1 - А, де А вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл та заміщений або незаміщений 3-8-членний циклоалкіл, зокрема, заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, якому віддається перевага, R^1 - фрагмент формули $-CH_2-A$ або $-CH_2-CH_2-A$, де А вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл та заміщений або незаміщений 3-8-членний циклоалкіл.

Зокрема, А може бути такою групою, як феніл, піридиніл, бензо-1,3-діоксоленіл, біфеніл, нафтил, хіноксалініл, тіазоліл, тієніл, фураніл або піперидиніл, яка є факультативно заміщеною 1 фрагментом або 2 фрагментами, вибраними з групи, яку складають ціаногрупа, галоген, NO_2 , (C_1 - C_6)-алкокси-, арилокси- або гетероарилоксигрупа, (C_1 - C_6)-тіоалкоксигрупа, (C_1 - C_{12})-алкіл, факультативно галогенований (C_1 - C_{12})-алкіл, (C_2 - C_{12})-алкеніл, (C_2 - C_{12})-алкініл, арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл, (C_1 - C_{12})-алкіларил або -гетероарил, (C_2 - C_{12})-алкеніларил або -гетероарил, (C_2 - C_{12})-алкініларил або -гетероарил, $-COR^3$, $-COOR^3$, $-CO-NR^3R^3$, $-NHCOR^3$, де R^3 - (C_1 - C_{12})-алкіл або (C_2 - C_{12})-алкеніл, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, де R^3 , R^3 незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають Н, нерозгалужені або розгалужені (C_1 - C_{12})-алкіл, (C_2 - C_{12})-алкеніл, (C_2 - C_{12})-алкініл, арил, гетероарил, 3-8-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення, Су - D.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^3 - Н, а R^3 вибраний з групи, яку складають дифенілетил, додецил, октил, 4-пентилбензил, 4-феноксифенетил, етил-тіофен-2-іл, пентадецил, тридецил, гексилоксифеніл, (2-етил)-гексил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, Су - E.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення, Су - E, де E вибраний з групи, яку складають феніл, піридиніл, нафтил та бензофураніл; феніл, піридиніл, нафтил та бензофураніл є заміщеними групою $B-R^4$, де В - етинільна група, а R^4 - заміщений або незаміщений (C_6 - C_{16})-алкіл, заміщений або незаміщений 3-8-членний циклоалкіл, заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкіл-3-8-членний циклоалкіл, заміщений або незаміщений феніл чи заміщений або незаміщений (C_1 - C_{12})-алкілфеніл.

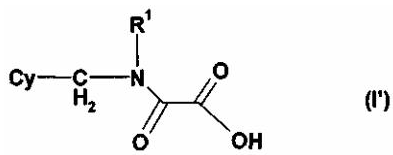
Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, E - феніл, заміщений групою $B-R^4$, де В - етинільна група, а R^4 - заміщений або незаміщений (C_6 - C_{16})-алкіл.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення, кожний з R^{2a} та R^{2b} - H, R^1 є $-\text{CH}_2\text{-A}$ або $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-A}$, де A - феніл або тієніл, факультативно заміщений замісником, вибраним із групи, яку складають ціаногрупа, галоген, метоксигрупа, гідроксил, феноксигрупа, $-\text{NO}_2$, трифторметил, тоді як Су - D, де D вибраний з групи, яку складають тієніл, феніл та біфеніл; де тієніл, феніл та біфеніл заміщені групами $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CO-NR}^3\text{R}^3$, в яких R^3 - H, а R^3 - $(\text{C}_7\text{-C}_{12})$ -алкіл, зокрема, $(\text{C}_8\text{-C}_{12})$ -алкіл, та відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, додецил.

Відповідно до ще одного додаткового варіанта здійснення, кожний з R^{2a} та R^{2b} - H, R^1 - $-\text{CH}_2\text{-A}$, або $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-A}$, де A - феніл або тієніл, факультативно заміщений замісником, вибраним із групи, яку складають ціаногрупа, галоген, метоксигрупа, гідроксил, феноксигрупа, $-\text{NO}_2$, трифторметил, тоді як Су - D, де D вибраний з групи, яку складають тієніл, феніл та біфеніл; де тієніл, феніл та біфеніл заміщені групами $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CO-NR}^3\text{R}^3$, в яких R^3 - H, а R^3 - $(\text{C}_7\text{-C}_{15})$ -алкіл, зокрема, $(\text{C}_8\text{-C}_{15})$ -алкіл, та відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, додецил.

Відповідно до іншого додаткового варіанта здійснення, кожний з R^{2a} та R^{2b} є H; R^1 вибраний з групи, яку складають феніл, бензил, фенетил, 1-метилбензил, які можуть бути заміщені $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкілом або циклоалкілом; Су - D, де D вибраний з групи, яку складають феніл та біфеніл; де феніл та біфеніл заміщені фрагментом, вибраним із групи, яку складають $-\text{NH-CO-R}^3$, $-\text{CO-NH-R}^3$, та оксадіазол, заміщений замісником R^3 , де R^3 - $(\text{C}_7\text{-C}_{15})$ -алкіл, зокрема, $(\text{C}_8\text{-C}_{15})$ -алкіл, та відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, додецил.

Більша перевага віддається сполукам Формули (I')



де

R^1 вибраний з групи, яку складають феніл, бензил, фенетил, 1-метилбензил, які можуть бути заміщені $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкілом або циклоалкілом;

Су - D, де D вибраний з групи, яку складають феніл та біфеніл; феніл та біфеніл заміщені фрагментом, вибраним із групи, яку складають $-\text{NH-CO-R}^3$, $-\text{CO-NH-R}^3$ та оксадіазол, заміщений замісником R^3 , де R^3 - $(\text{C}_7\text{-C}_{15})$ -алкіл, зокрема, $(\text{C}_8\text{-C}_{15})$ -алкіл, та відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, додецил.

До сполук цього винаходу належать, зокрема, сполуки групи, яку складають:

(бензил{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
оксо{4-[(пентадециламіно)карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}-оцтова кислота;

(бензил{4-
[(пентадециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
(бензил{4-
[(тридециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
[бензил(4-
{[доде-
цил(метил)аміно]карбоніл}бензил)аміно](оксо)оцто-
ва кислота;
{4-[(додецил(метил)аміно)карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}- (оксо)оцтова кисло-
та;
{[1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-піперидиніл]{4-
[(додециламіно)карбоніл]-бензил}-аміно)-
оксо}оцтова кислота;
{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}- (оксо)-оцтова кисло-
та;
{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[3-
(трифторметил)бензил]аміно}- (оксо)-оцтова кисло-
та;
{[1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-
піперидиніл]метил}{4-[(додециламіно)-карбоніл]-
бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
оксо{4-[(тридеканоліламіно)бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
[бензил(4-{[4-
(гексил-ок-
си)бензоїл]аміно}бензил)аміно)(оксо)оцтова кисло-
та;
оксо{4-[(трифторметил)бензил}[4-(10-
ундеценоліламіно)бензил]аміно}оцтова кислота;
оксо{4-[(9E)-9-тетрадеценоліламіно]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}-оцтова кислота;
[бензил(4-
(тридеканоліламіно)бензил]аміно)(оксо)оцтова кис-
лота;
{4-[(2-гідроксидодецил)аміно]бензил}[4-
(трифторметил)бензил]аміно}- (оксо)-оцтова кисло-
та;
оксо{4-[(трифторметил)бензил}[4-(3-ундецил-
1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]-аміно}-оцтова кисло-
та;
{[5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-
тієніл]метил}[4-(трифторметил)бензил]-аміно}-
(оксо)оцтова кислота;
[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{1-[(4-
метоксифеніл)сульфоніл]-4-
піперидиніл]метил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-
карбокси-1-фенілетил}аміно)(оксо)-оцтова кисло-
та;
[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-
метокси-1-метилетил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
(4-бром{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аніліно)(оксо)оцтова кислота;
{4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аніліно)(оксо)оцтова кислота;
{[2-(3-хлорфеніл)етил]}4-
[(додециламі-
но)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}[2-(3-
метоксифеніл)етил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}[(d,1)-транс-2-фенілциклопропіл]амшо)-(оксо)оцтова кислота;
 ({(d,1)-транс-2-(бензилокси)циклопентил}}{4-[(додециламіно)карбоніл]-бензил}-аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 ({4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}-4-феноксіаніліно)(оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}(1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталініл)аміно]-(оксо)оцтова кислота;
 ((1-бензил-4-піперидиніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{2-(2-феноксифеніл)етил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;
 ((2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
 (([1,1'-біфеніл]-3-ілетил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
 (3-(бензилокси){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аніліно)(оксо)оцтова кислота;
 ({4-(бензоїламіно)бензил}{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
 N-(карбоксикарбоніл)-N-{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}-3-феніл-бета-аланін;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{4-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)бензил}аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}(4-пентилбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}(1-фенілетил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{1-(1-нафтил)етил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 (бензил{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{4-(метилсульфоніл)бензил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;
 ((3-ціанобензил){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{4-(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;
 [(4-хлорбензил){3-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}бензил}аміно](оксо)-оцтова кислота;
 оксо{{4-[(2-тісніл)етил]аміно}карбоніл}бензил}{4-(трифторметил)-бензил}аміно}оцтова кислота;
 {бензил{3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{3-ціанобензил}}{3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-хлорбензил}}{3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;

{{4-хлорбензил}}{3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{3'-[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((3-ціанобензил){3'-[(2-(4-феноксифеніл)етил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 оксо{{{3'-[(2-(4-феноксифеніл)етил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)бензил}аміно}оцтова кислота;
 [(3-ціанобензил){3'-[(октиламіно)карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно]-(оксо)оцтова кислота;
 [(4-хлорбензил){3'-[(октиламіно)карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно]-(оксо)оцтова кислота;
 {{{3'-[(октиламіно)карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)-бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{3-ціанобензил}}{3'-[(3-фенілпропіл)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [(3-ціанобензил){3'-[(додециламіно)карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно]-(оксо)оцтова кислота;
 [(4-хлорбензил){3'-[(додециламіно)карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно]-(оксо)оцтова кислота;
 {{{3'-[(додециламіно)карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)-бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {бензил{3'-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{3-ціанобензил}}{3'-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-хлорбензил}}{3'-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{{{3'-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)бензил}аміно}оцтова кислота;
 оксо{{{3'-[(4-фенілбутил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)бензил}аміно}оцтова кислота;
 {{3-ціанобензил}}{3'-[(2-мезитилетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-хлорбензил}}{3'-[(2-мезитилетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{3'-[(2-мезитилетил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}}{4-(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((4-хлорбензил){3'-[(2-(4-метоксифеніл)етил)аміно]карбоніл}[1,1'-біфеніл]-4-іл}метил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{4-метоксибензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}{4-(метилсульфоніл)бензил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;

[[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-метоксибензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 {{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{3-(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{6-(трифторметил)-3-піридиніл}метил}-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 4-[(карбоксикарбоніл){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-бензойна кислота;
 {{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-[гідрокси(оксидо)аміно]бензил}-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-фторбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-піридинілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](3-тієнілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-гідроксибензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-феноксibenзил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 {{3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{6-(трифторметил)-3-піридиніл}метил}-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 3-[(карбоксикарбоніл){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-бензойна кислота;
 5-[(карбоксикарбоніл){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-2-тіофенкарбонова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}{4-[гідрокси(оксидо)аміно]-бензил}-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((1,3-бензодіоксол-5-ілметил){4-[(додециламіно)карбоніл]-бензил}аміно)-(оксо)-оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-фторбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-феноксibenзил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 4-[(карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-бензойна кислота;
 5-[(карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-2-тіофенкарбонова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-тієнілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](ізопропіл)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((3,5-дихлорбензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[3,5-дихлорбензил](4-[[3,3-дифенілпропіл]аміно]карбоніл)-бензил}аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[4-[[2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил]аміно]карбоніл]бензил](3,5-дихлорбензил)-аміно](оксо)оцтова кислота;

[[1,3-бензодіоксол-5-ілметил](4-[[2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил]аміно]карбоніл)-бензил]аміно](оксо)оцтова кислота;
 (2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
 {2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-піридинілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((4-(диметиламіно)бензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](3-піридинілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((4-ціанобензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](1,3-тіазол-2-ілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((4-[(додециламіно)карбоніл]бензил){[2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-піридинілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](3-піридинілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](3-гідроксибензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((4-ціанобензил){3-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[3-[(додециламіно)карбоніл]бензил](1,3-тіазол-2-ілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 ((3-[(додециламіно)карбоніл]бензил){[2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-аміно)(оксо)оцтова кислота;
 ((1,3-бензодіоксол-5-ілметил){3-[(додециламіно)карбоніл]-бензил}аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-тієнілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-піридинілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](3-тієнілметил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 [[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](4-гідроксибензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
 3-[(карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно]метил]-бензойна кислота;
 [циклопентил]{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил]аміно](оксо)-оцтова кислота;
 [бензил]{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил]аміно](оксо)оцтова кислота;
 (((5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил){3-[гідрокси(оксидо)аміно]-бензил}-аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [[5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил](4-метоксибензил)аміно]-(оксо)-оцтова кислота;
 [[5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил](2-фторбензил)аміно](оксо)-оцтова кислота;

{{{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил}[4-(метилсульфоніл)-бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил}(4-феноксibenзил)аміно)-(оксо)-оцтова кислота;
 4-{{{карбоксикарбоніл}}(5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил)-аміно}бензойна кислота;
 {{{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил}}[6-(трифторметил)-3-піридиніл]-метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил}}[3-(трифторметил)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [(3-хлорбензил){5-[(додециламіно)сульфоніл]-2-тієніл}метил}аміно}(оксо)-оцтова кислота;
 {{{5-[(3,3-дифенілпропіл)аміно]сульфоніл}-2-тієніл}метил}}[3-(трифтор-метил)-бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(3-хлорбензил){5-[(3,3-дифенілпропіл)аміно]сульфоніл}-2-тієніл}метил}-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{{{5-[(2-(4-феноксифеніл)етил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл}метил}}[3-(трифтор-метил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 ((3-хлорбензил){5-[(2-(4-феноксифеніл)етил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{5-[(2-(1,1'-біфеніл)-4-ілетил)аміно]сульфоніл}-2-тієніл}метил}}[3-ілетил-фтор-метил]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 (((1-[(циклогексиламіно)карбоніл]-4-піперидиніл)метил}{4-[(додециламіно)-карбоніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 (((1-[(4-(диметиламіно)аніліно)карбоніл]-4-піперидиніл)метил}{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}[(1-гексаноіл-4-піперидиніл)метил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}[(1-(3-йодбензоіл)-4-пшеридиніл)метил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}[(1-(2E)-3-[3-(трифторметил)феніл]-2-пропеноіл)-4-піперидиніл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}}[(1-(2-хіноксалініл)карбоніл)-4-піперидиніл]-метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-4-піперидиніл}метил}(4-{{{4-феноксibenзил}аміно}карбоніл}бензил)аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{1-(3-йодбензоіл)-4-піперидиніл}метил}(4-{{{4-феноксibenзил}аміно}карбоніл}бензил)аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{{{4-[(4-феноксibenзил)аміно]карбоніл}бензил}}[(1-(2E)-3-[3-(трифторметил)феніл]-2-пропеноіл)-4-піперидиніл)метил]аміно}оцтова кислота;

{{4-[(додециламіно)карбоніл]феніл}[2-(метоксикарбоніл)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[4-{{{2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил}аміно}карбоніл}-2-бромбензил}(4-йодбензил)-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [(2-бром-4-{{{4-пентилбензил}аміно}карбоніл}бензил}(4-йодбензил)аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 [[2-бром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}(4-йодбензил)аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[2,6-дибром-4-{{{4-пентилбензил}аміно}карбоніл}бензил}(4-йодбензил)-аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 ((4-йодбензил){4'-{{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}карбоніл}-1,1'-біфеніл-4-іл}метил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[2-бром-4-{{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}карбоніл}бензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил)аміно]карбоніл}-2-бромбензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{2-бром-4-{{{4-пентилбензил}аміно}карбоніл}бензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[2,6-дибром-4-{{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}карбоніл}бензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{4-[(2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил)аміно]карбоніл}-2,6-дибромбензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{2,6-дибром-4-{{{4-пентилбензил}аміно}карбоніл}бензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{2,6-дибром-4-[[[додециламіно]карбоніл]бензил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл}метил}}[(4'-{{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}карбоніл}-1,1'-біфеніл-4-іл}метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{{4'-[(додециламіно)карбоніл]-1,1'-біфеніл-4-іл}метил}}[(4'-фтор-1,1'-біфеніл-3-іл)метил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{2-бром-4-{{{4-пентилбензил}аміно}карбоніл}бензил}}[2-(трифторметокси)-бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {{2,6-дибром-4-{{{4-пентилбензил}аміно}карбоніл}бензил}}[2-(трифторметокси)-бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{{{4'-{{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}карбоніл}-1,1'-біфеніл-4-іл}метил}-[2-(трифторметокси)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {{{4'-[(додециламіно)карбоніл]-1,1'-біфеніл-4-іл}метил}}[2-(трифторметокси)-бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 [[2-бром-4-{{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}карбоніл}бензил}}[3-феноксibenзил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

[[4-({[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил]аміно}карбоніл)-2,6-дибромбензил](4-феноксибензил)аміно)(оксо)оцтова кислота;
 [(2,6-дибром-4-({[4-пентилбензил]аміно}карбоніл)бензил)(4-феноксибензил)-аміно](оксо)оцтова кислота;
 {[4-({[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил]аміно}карбоніл)-2-бромбензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(2-бром-4-({[4-пентилбензил]аміно}карбоніл)бензил)[4-(трифторметил)-бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(2-бром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 {(2,6-дибром-4-({[4-пентилбензил]аміно}карбоніл)бензил)[4-(трифторметил)-бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(2,6-дибром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил)[4-(трифторметил)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{[(4'-({[4-пентилбензил]аміно}карбоніл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {(2-бром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил)[3-(трифторметил)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(2,6-дибром-4-[(додециламіно)карбоніл]бензил)[3-(трифторметил)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{[(4'-({[4-пентилбензил]аміно}карбоніл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил][3-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {(4-дибензо[b,d]фуран-4-ілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {(4-дибензо[b,d]фуран-4-ілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{1-[4-(трифторметил)феніл]етил}аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{1-[4-(трифторметил)феніл]етил}аміно)-(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
 {[4'-[(октиламіно)карбоніл]-1,1'-біфеніл-4-іл]метил}[4-(трифторметил)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 оксо{(4-тетрадец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {(4-додец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил][4-(трифторметил)феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил][2-метоксифеніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((1,2-дифенілетил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;

N-(карбоксикарбоніл)-N-{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}-L-феніл аланін;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{3-феноксифеніл}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-ізопропоксифеніл}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{4-йодфеніл}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил][3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((3-хлор-2-метилфеніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 4'-((карбоксикарбоніл){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)-1,1'-біфеніл-2-карбонова кислота;
 ((2,4-дихлорбензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{1-фенілпропіл}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ([2-(4-хлорфеніл)пропіл]{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{4-ізопропоксифеніл}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-(бензилокси)феніл]{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-(трифторметил)бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-метоксибензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((1R)-1-(4-хлорфеніл)етил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно(оксо)оцтова кислота;
 ((3,4-дихлорбензил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота
 ((1-бензотієн-3-ілметил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 ([2-(2,6-дихлорфеніл)етил]{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}-аміно)-(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил]{2-(3-фторфеніл)етил}аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ((1S)-1-(4-хлорфеніл)етил){4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил][(1S)-1-фенілетил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 {[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил][(1R)-1-фенілетил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
 ([3-(бензилокси)феніл]{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 N-(карбоксикарбоніл)-N-{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}-D-феніл аланін;

{[1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{[2-(3-хлорфеніл)етил][4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[2-(3-хлорфеніл)етил][4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{{[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль

[(4-бромбензил)(4-окт-1-інілбензил)аміно](оксо)-оцтова кислота;

{[4-[(додециламіно)карбоніл]бензил](2-гідрокси-1-фенілетил)аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил){1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил){1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

оксо{{[4-[(9Z)-тетрадец-9-еноїламшо]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}-оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

оксо{{[4-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-оцтова кислота;

оксо{{[4-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{(4-додецилбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{(4-додецилбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{[4-[[[2-бутил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно]карбоніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[[4-(бензилокси)бензоїл]аміно]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{(3,5-дихлорбензил)[4-(тридеканоїламіно)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{(3,5-дихлорбензил)[4-(тридеканоїламіно)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{{[4-[(4-октилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

оксо{{[4-(трифторметил)бензил][4-(5-ундецил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]аміно}-оцтова кислота;

оксо{{[4-(трифторметил)бензил][4-(5-ундецил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]аміно}-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{{[4-[2-(4-октилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[[4-(гептилокси)феніл]етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

оксо{{[4-[[4-(пентилокси)феніл]етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}-оцтова кислота;

оксо{{[4-[[4-(пропілфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}-оцтова кислота;

[[2-(3-хлорфеніл)етил][4-додец-1-інілбензил]аміно](оксо)-оцтова кислота;

[[2-(3-хлорфеніл)етил][4-додец-1-інілбензил]аміно](оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

{(4-окт-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[4-(11-гідроксундец-1-ініл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[4-(11-метокси-11-оксоундец-1-ініл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

11-[4-[[[карбоксикарбоніл][4-(трифторметил)бензил]аміно]метил]феніл]-ундец-10-інова кислота;

{{[4-[[4-(бензилокси)феніл]етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[2-[4-(гептилокси)феніл]етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[2-(4-бутилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[2-(4-гексилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{{[4-[2-(4-гексилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;

оксо{{(4-[2-[4-(пентилокси)феніл]етил]бензил)[4-(трифторметил]бензил]-аміно}оцтова кислота;
оксо{{(4-[2-(4-пропілфеніл]етил]бензил)[4-(трифторметил]бензил]аміно}-оцтова кислота;
11-[4-{{(карбоксикарбоніл)[4-(трифторметил]бензил]аміно}метил]феніл]-ундецианова кислота;
{{4-(11-гідроксiундецил]бензил)[4-(трифторметил]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{(4-додец-1-інілбензил)[4-(трифторметил]феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{(4-додец-1-інілбензил)[4-(трифторметил]феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота,
N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
оксо{(4-(трифторметил]бензил)[4-[2-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]бензил]-аміно}оцтова кислота;
оксо{(4-(трифторметил]бензил)[4-[2-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]бензил]-аміно}оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
{{4-[2-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]бензил)[4-(трифторметил]бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота;
{{4-[2-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]бензил)[4-(трифторметил]бензил]-аміно}(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
{{4-[4-октилбензош]аміно]бензил)[4-(трифторметил]бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;
{{4-[4-октилбензоіл]аміно]бензил)[4-(трифторметил]бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
оксо{{{1-тридеканойлпіперидин-4-іл]метил}[4-(трифторметил]бензил]аміно}-оцтова кислота;
{{{1-(4-октилбензоіл)піперидин-4-іл]метил}[4-(трифторметил]бензил]-аміно}-(оксо)оцтова кислота;
{{{1-(4-октилбензоіл)піпервдин-4-іл]метил}[4-(трифторметил]бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота, N-метил-D-глюкамінова (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитова) сіль;
{{{3-дец-1-ініл-1-бензофуран-5-іл]метил}[4-(трифторметил]бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;
{{{3-додец-1-ініл-1-бензофуран-5-іл]метил} [4-(трифторметил]бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;
оксо{{{3-[4-пропілфеніл]етиніл]-1-бензофуран-5-іл]метил}[4-(трифтор-метил]-бензил]аміно}оцтова кислота;
[[4-додец-1-інілбензил)(4-фторбензил]аміно](оксо)оцтова кислота;
[біс(4-окт-1-інілбензил)аміно](оксо)оцтова кислота;
[[6-додец-1-інілпіридин-3-іл]метил][4-(трифторметил]бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{(3-додец-1-інілбензил)[4-
(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)юцтова кислота;
{[2-(2-фторфеніл)етил] [4-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(2-фторфеніл)етил][3-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(2-фторфеніл)етил][4-(3-октил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-юцтова кислота;
{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил] [4-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][3-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(3-октил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил][4-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил][3-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил][4-(3-октил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
оксо{5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл[4-(3-
ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]-
аміно}юцтова кислота;
оксо{5,6,7,8-тетрагідронафталш-1-іл[3-(3-
ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]-
аміно}юцтова кислота;
[[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-
іл)бензил](5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)аміно]-
(оксо)юцтова кислота;
{(1,1'-біфеніл-3-ілметил)[4-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{(1,1'-біфеніл-3-ілметил)[3-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{(1,1'-біфеніл-3-ілметил)[4-(3-октил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{(1-бензотієн-3-ілметил)[4-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{(1-бензотієн-3-ілметил)[3-(3-ундецил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
{(1-бензотієн-3-ілметил)[4-(3-октил-1,2,4-
оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;
оксо{[2-(трифторметил)бензил][4-(3-ундецил-
1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]-аміно}юцтова кислота;
оксо{[2-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-
1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]-аміно}юцтова кислота;
{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][2-
(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)юцтова кислота;

оксо{[3-(трифторметил)бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

оксо{[3-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][3-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)-оцтова кислота;

{(2-метоксибензил)[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота
{(2-метоксибензил)[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{(2-метоксибензил)[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

оксо{[4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

оксо{[4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

{[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил][4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{1,3-бензодіоксол-5-іл[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

{1,3-бензодіоксол-5-іл[3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

{1,3-бензодіоксол-5-іл[4-(3-октил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[(4-додец-1-ініл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[(4-дец-1-ініл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[(4-дец-1-ініл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(4-ундецил-1,3-тіазол-2-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[2-(2-

фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-додец-1-інілбензил)[2-(2-

фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[2-(2-

фторфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[2-(2-фторфеніл)етил][4-

(октилокси)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-додец-1-інілбензил)[2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[4-(октилокси)бензил][2-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-додец-1-інілбензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(додецилокси)-1-нафтил]метил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[2-(3,4-дихлорфеніл)етил][4-(октилокси)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил]{1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-(5-циклогексилпент-1-ініл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[3-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)-оцтова кислота;

{[4-(4-етил-3-гідроксіокт-1-ініл)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)-оцтова кислота;

{(2-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, L-лізінова сіль;

{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, трометамінова (тобто (2-аміно-2-гідроксиметил)-1,3-пропандіолова) сіль;

{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота, L-аргінінова сіль;

натрій-{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)ацетат.

Сполуки Формули (I) корисні для попередження та/або лікування серцево-судинних захворювань, наприклад, обструкції коронарної артерії та серцевої недостатності.

Сполуки Формули (I), як правило, корисні для попередження та/або лікування хронічної серцевої недостатності. Зокрема, сполуки винаходу, як правило, корисні для попередження та/або лікування серцево-судинного захворювання, вибраного з групи, яку складають ендотеліальна дисфункція, погіршення ендотеліального продукування NO та підвищене звуження периферичних судин при хронічній серцевій недостатності.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, запропоновано застосування сполуки Формули (I) для виготовлення лікарського засобу для попередження та/або лікування серцево-судинних захворювань.

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, запропоновано застосування сполуки Формули (I) для виготовлення лікарського засобу для попередження та/або лікування серцевої недостатності, зокрема хронічної серцевої недостатності.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення, запропоновано застосування сполуки Формули (I) для виготовлення лікарського засобу для попередження та/або лікування ендотеліальної дисфункції, погіршення ендотеліального продукування NO та підвищеного звуження периферичних судин

при хронічній серцевій недостатності, зокрема хронічній серцевій недостатності.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, запропоновано спосіб попередження та/або лікування серцево-судинних захворювань, наприклад, обструкції коронарної артерії, серцевої недостатності, в тому числі хронічної серцевої недостатності, який включає введення сполуки Формули (I) в організм пацієнта, який цього потребує.

Похідні метиленаміду за цим винаходом можна одержати з легкодоступних вихідних матеріалів, застосовуючи загальні способи та методики, наприклад, описані у [WO 03/064376].

Сполукам за цим винаходом спільно зі звичайними допоміжними речовинами, носіями, розріджувачами або наповнювачами можна надавати форми фармацевтичних композицій та дозованих одиниць таких композицій; у такій формі сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися у твердому стані, наприклад, у вигляді таблеток або капсул, або в рідкому стані, наприклад, у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів або капсул, заповнених такими рідкими композиціями, для перорального застосування, або ж у формі стерильних розчинів для ін'єкцій для парентерального, в тому числі підшкірного, введення. Такі фармацевтичні композиції та їх дозовані одиниці можуть містити інгредієнти у звичайних пропорціях спільно з додатковими активними сполуками чи речовинами або без них, і такі дозовані одиниці можуть містити будь-яку відповідну ефективну кількість активного інгредієнта, сумірну з діапазоном добових доз, які необхідно застосовувати.

Похідні метиленаміду за цим винаходом у типових випадках застосовуються у формі фармацевтичних композицій. Такі композиції можна виготовляти способами, добре відомими у фармацевтичній практиці, і вони можуть включати щонайменше одну активну сполуку. Як правило, сполуки за цим винаходом застосовуються у фармацевтично ефективних кількостях. Кількість сполуки, яка реально застосовується, як правило, визначається лікарем з урахуванням релевантних обставин, в тому числі патологічного стану, що підлягає лікуванню, обраного шляху введення в організм пацієнта, конкретної застосовуваної сполуки, віку, маси тіла та індивідуальної реакції пацієнта, тяжкості симптомів, що спостерігаються у пацієнта тощо.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити в організм пацієнта різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та назальним. Композиції для перорального застосування можуть мати форму нефасованих рідких розчинів або суспензій, або нефасованих порошків. Проте більш поширеним є виготовлення композицій у формах дозованих одиниць з метою спрощення точного дозування. Термін "форми дозованих одиниць" означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з придатним фармацевтичним наповнювачем. До

типових форм дозованих одиниць належать попередньо наповнені ампули або шприци з рідкими композиціями або пілюлі, таблетки, капсули тощо у випадку твердих композицій. У таких композиціях заміщена похідна сполука метиленаміду є звичайно неосновним компонентом (із вмістом від приблизно 0,1% (мас.) до приблизно 50% (мас), відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від приблизно 1% (мас.) до приблизно 40% (мас.)), а решту складають різноманітні носії або середовища та допоміжні технологічні домішки, що забезпечують виготовлення бажаної дозованої форми.

Рідкі форми, придатні для перорального застосування, можуть включати придатний водний або неводний носій з буферами, суспензаторами та диспергаторами, барвниками, смакоароматичними домішками тощо. Тверді форми можуть включати, наприклад, будь-які з перелічених нижче інгредієнтів або сполуки аналогічної природи: в'язуче, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагентову камедь або желатин; наповнювач, наприклад, крохмаль або лактозу, дезінтегратор, наприклад, альгінову кислоту, примогель (Primogel) або кукурудзяний крохмаль; змащувальний агент, наприклад, стеарат магнію; ковзний агент, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, наприклад, сахарозу або сахарин; або смакоароматичну домішку, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або цитрусовий ароматизатор.

Композиції для ін'єкцій, як правило, виготовляють на основі стерильного сольового розчину або сольового розчину з фосфатним буфером, або іншого носія для ін'єкцій, відомого в галузі. Як вказано вище, заміщені похідні метиленаміду Формули (I) у таких композиціях є, як правило, неосновним компонентом, часто із вмістом від 0,05% (мас.) до 10% (мас), причому решту складають носії для ін'єкцій та інші компоненти.

Вищезгадані компоненти композицій для перорального застосування або для ін'єкцій є лише типовими прикладами. Додаткові матеріали, а також способи виготовлення та інші відомості подано у [Частині 8 монографії Ремінгтона (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania)], яку включено до цього опису шляхом посилання.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також у формах із модифікованим вивільненням або у системах постачання лікарських речовин із модифікованим вивільненням. Опис типових матеріалів із модифікованим вивільненням також можна знайти у вищезазначеній монографії Ремінгтона.

Виготовлення лікарських форм похідних метиленаміду за цим винаходом описано у [WO 03/064376].

Цей винахід ілюстровано нижче за допомогою деяких прикладів, які не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

На Фіг.1 представлено опосередковану кровотоком розширювальна реакція брижових артерій (відсоток розширення) як функція внутрішньосудинної швидкості потоку (мл/хв) у мишей після попереднього звуження, спричиненого фенілефрином.

Опосередкована кровотоком розширювальна реакція у нормальних мишей (світлі кружки) порівнюється з опосередкованою кровотоком розширювальною реакцією брижових артерій у нормальних мишей, які одержали інгібітор синтезу NO (чорні кружки, зліва) або у мишей, у яких індукована хронічна серцева недостатність (CHF), як описано у Прикладі 1 (чорні кружки, справа).

На Фіг.1 представлено опосередковану кровотоком розширювальну реакцію брижових артерій (відсоток розширення) як функцію внутрішньосудинної швидкості потоку (мкл/хв) після попереднього звуження, спричиненого фенілефрином, у миші, у якій індукована хронічна серцева недостатність (CHF).

Опосередкована кровотоком розширювальна реакція у необроблених мишей з CHF (світлі кружки, зліва та справа) порівнюється з опосередкованою кровотоком розширювальною реакцією брижових артерій у мишей з CHF після введення 10^{-5} М сполуки (1) за цим винаходом (чорні кружки, зліва) та 10^{-6} М сполуки (1) за цим винаходом (чорні кружки, справа), як описано у Прикладі 1.

У поданих нижче описах прикладів вжито такі аббревіатури:

хв (хвилини), мкм (мікрометри), мкл (мікролітри), М (молярний), ACE (фермент конверсії ангіотензину), CHF (хронічна серцева недостатність), FMD (опосередковане кровотоком розширення), NO (монооксид азоту), PTPs (протеїн-тирозинфосфатази).

Приклади: біологічні випробування

З метою демонстрації активності сполук Формули (I) щодо відновлення опосередкованого кровотоком судинорозширення після хронічної серцевої недостатності, сполуки Формули (I) можна піддати описаному нижче випробуванню.

В експериментах індуковане кровотоком вивільнення NO у малих периферичних артеріях (тобто в артеріях, які вносять внесок у підвищений опір судин при серцевій недостатності) можна оцінити *in vitro* в ізольованих артеріях, через які протікає кров під тиском, наприклад, у малих (діаметром <300 мкм) брижових артеріях або артеріях задніх кінцівок.

Приклад 1. Модель оклюзії коронарної артерії

У мишей лінії C57BL6 (n=12) викликають хронічну серцеву недостатність шляхом накладення лігатури на коронарну артерію відповідно до моделі, розробленої на пацюках [Вареном та ін. (Varin et al., 1999, Circulation, 99, 2951-2957)]. Ця модель показує, що хронічна серцева недостатність виключає індуковане кровотоком, опосередковане NO розширення малих периферичних артерій при збереженні опосередкованої NO реакції на ацетилхолін.

Мишей анестезують, забезпечують штучне дихання і виконують торакотомію (розріз плевральної порожнини). Перев'язують ліву головну ко-

ронарну артерію поблизу її верхнього кінця. Ця процедура викликає розвиток інфаркту, який охоплює приблизно 40% лівого шлуночка. Після інфарктна смертність у цих модельних мишей становить приблизно 40-50%.

Розвиток серцевої недостатності виявляють методом ехо-кардіографії при закритій грудній клітці через 7 днів та через 2 місяці після перев'язування коронарної артерії. Мишей із симульованою операцією (нормальних) обробляють за тою самою методикою з тим виключенням, що артерію не перев'язують.

Кожна група складається з 6 мишей, і тварин, які вижили після інфаркту міокарда, використовують у подальшому дослідженні.

Через 2 місяці мишей анестезують і піддають лапаротомії (розрізанню черевної порожнини).

Обережно ізолюють частину брижової артерії (діаметром 250-350 мкм) під хірургічним мікроскопом, у її відрізок довжиною 1,5-2 мм вводять з обох кінців канюлі, переносять його в артеріограф (прилад фірми Living Systems Instrumentation), і створюють у ньому тиск 60 мм рт.ст.

Визначають опосередковане кровотоком судинорозширення (FMD), тобто зміни діаметру судини як реакцію на ступінчасте збільшення швидкості потоку в судині (0-200 мкл/хв), після попереднього звуження, індукованого фенілефрином (інкубування 2хв при концентрації 10^{-5} М), після досягнення плато на кривій звуження, на базовому рівні та після оброблення сполукою за цим винаходом.

1) Ендотеліальна дисфункція при серцевій недостатності у мишей

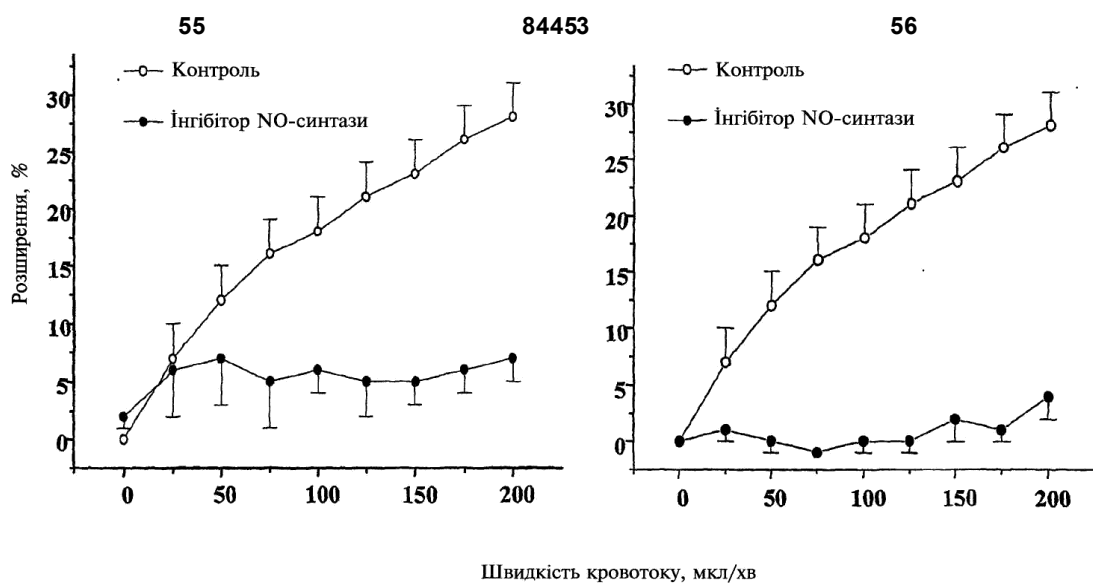
У цій моделі хронічної серцевої недостатності розширювальна реакція на збільшення кровотоку (опосередковане кровотоком судинорозширення) майже відсутня (розширення при швидкості потоку 200 мкл/хв: контроль $24 \pm 2\%$, при CHF $5 \pm 1\%$).

Пригнічення розширювальної реакції аналогічне тому, яке спостерігається у випадку введення інгібітора синтезу NO (NG-нітро-L-аргінін, 10^{-5} М) у нормальних артеріях, як показано на Фіг.1.

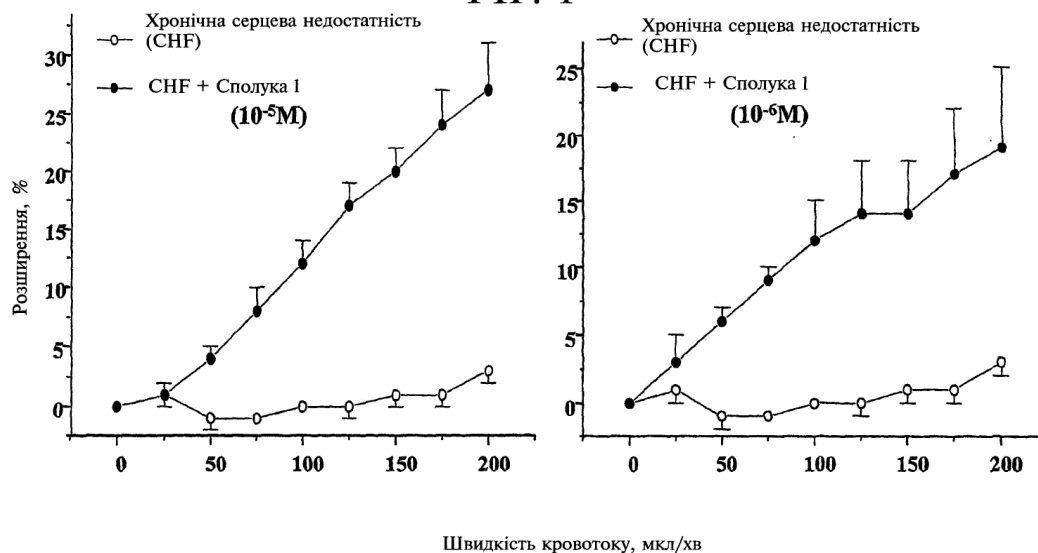
2) Відновлення опосередкованого кровотоком судинорозширення

В артеріях тварин з індукованою хронічною серцевою недостатністю опосередковане кровотоком судинорозширення можна відновити до нормального рівня шляхом інкубування *in vitro* (30хв) артерій з $\{[4-[(4\text{-гексилфеніл})\text{етиніл}]\text{бензил}][4\text{-(трифторметил)бензил}]\text{аміно}\}(\text{оксо})\text{оцтовою кислотою}$ (1) за цим винаходом, розведеною в перфузійному буфері (буфері Кребса) з розчину концентрації 10^{-3} М до кінцевої концентрації відповідно 10^{-5} М та 10^{-6} М, як показано на Фіг.2 в лівій та правій частинах.

Цей приклад показує, що сполуки за цим винаходом здатні швидко відновити функцію ендотелію у мишей з хронічною серцевою недостатністю.



ФІГ. 1



ФІГ. 2