



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84429 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 235/52 (2006.01)

A61K 31/166

A61K 31/381

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/435

A61K 31/498

A61P 5/00

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 213/02 (2006.01)

C07D 241/40 (2006.01)

C07D 333/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) БЕНЗАМІДИ, ЩО ДІЮТЬ ЗА ТИПОМ PPAR γ -МОДУЛЯТОРІВ

1

2

(21) а200600318

(22) 11.06.2004

(24) 27.10.2008

(86) РСТ/ЕР2004/006330, 11.06.2004

(31) Р200301461

(32) 13.06.2003

(33) ES

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

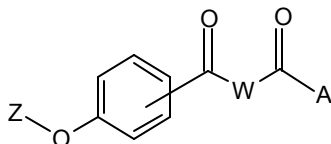
(72) ФЕРНАНДЕС СЕРРАТ АННА, СЕРРА КОМАС КАРМЕН, БАЛСА ЛОПЕЗ ДОЛОРС, ЛЛЕБАРІА СОЛЬДЕВІЛА АМАДЕУ, ФАРРЕРОНС ГАЛЛЕМІ КАРЛЕС, МІГЕЛЬ БОНО ІГНАСІО ХОСЕ, КАТЕНА РУІС ХУАН ЛОРЕНЦО, ЛАГУНАС АРНАЛ КАРМЕН, КОРДОМІ МОНТОІА АРНАУ, САЛСЕДО РОКА КАРОЛІНА, ТОЛЕДО МЕЗА НАТІВІДАД, МАРРЕРО ГОНЗАЛЕС ПЕДРО, ХАРО БАТІСТА ДІЕГО, ФЕРНАНДЕС ГАРСІА АНДЕС

(73) ЛАБОРАТОРІОС С.А.Л.В.А.Т., С.А.

(56) WO 00/55118; 21.09.2000

WO 97/27847; 07.08.1997

(57) 1. Сполука за формулою (I)



її стереоізомери та їхні суміші, її поліморфи та їхні суміші, а також фармацевтично придатні сольвати і додаткові солі кожного з них, в яких центральне бензольне кільце може бути заміщене у мета- або парапозиції, при цьому

-A є радикалом, вибраним з групи, що складається з -OR₁, -NR₂OR₁ і -NR₂R₃; де R₁, R₂ і R₃ окремо є -H або -(C₁-C₄)-алкілом;

-W являє собою бірадикал, вибраний з групи: -NH-CH(E)- і -N(D)-CH₂-CH₂-; де E являє собою радикал типу -G-I-J-K, а D - радикал типу -G-I'-J-K, де:

-G - зв'язок або бірадикал -(CH₂)₁₋₄;

-I є бірадикалом циклу, вибраним з наступних груп:

а) циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогексен, при цьому всі необов'язково заміщені одним або кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH, оксо(=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

б) п'яти- або шестичленний ароматичний гетероцикл, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N, причому даний гетероцикл необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH, оксо(=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

с) бензол або бензол, заміщений одним чи кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-

(13) C2

(11) 84429

(19) UA

-Q є бірадикалом $-(\text{CH}_2)_{1-3}$;

-I відповідає наведеному вище визначенню;
 -J відповідає наведеному вище визначенню; і
 -Т являє собою радикал, вибраний з наступних груп;

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-алкіл;

a.c) радикал з циклу, вибраного з групи наступних речовин:

циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогексен, при цьому всі необов'язково заміщені одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає: -OH, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

a.d) радикал з п'яти- або шестиеlementного гетероциклу, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N, причому даний гетероцикл необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

a.e) феніл або феніл, необов'язково заміщений одним чи кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

a.f) радикал з біциклічної системи, що складається з бензолу, зв'язаного методом злиття з п'яти- або шестиеlementним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N, причому дана біциклічна система необов'язково заміщена одним або кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщені одним або кількома -OH чи -F, (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

b) (CH₂)_s-X-P-I-J-T, де

s є 2 або 3;

-X- вибирають з групи, що складається з:

-O-, -S-, -SO-, -SO₂- і -NR₄-, при цьому R₄ являє собою радикал, вибраний з групи:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-алкіл;

b.c) циклоалкіл, циклоалкіл-CO-, циклоалкіл-(C₁-C₃)-алкіл і циклоалкіл-(C₁-C₃)-алканол, у якому циклоалкіл являє собою п'яти- або шестиеlementне кільце, необов'язково заміщене одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає: -OH, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

b.d) феніл, феніл-CO-, феніл-(C₁-C₃)-алкіл і феніл-(C₁-C₃)-алканол, при цьому дане ароматичне кільце факультативно заміщається одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає: -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

b.e) гетероцикл, гетероцикл-CO-, гетероцикл-(C₁-C₃)-алкіл і гетероцикл-(C₁-C₃)-алканол, у якому гетероцикл являє собою п'яти- або шестиеlementне кільце, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N, причому даний гетероцикл необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає: -OH, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F, (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -OH чи -F;

-P являє собою зв'язок або -(CH₂)₁₋₄-бірадикал;

-I відповідає визначенню, поданому вище;

-J відповідає визначенню, поданому вище; і

-Т є радикалом, поданим вище;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T, у якому

u є 1 або 2;

-R₅ являє собою радикал, який вибирають з групи, що включає:

c.a) -H;

c.b) (C₁-C₁₀)-алкіл;

c.c) циклоалкіл і циклоалкіл-(C₁-C₃)-алкіл, у якому циклоалкіл являє собою п'яти- або шестичленне кільце, необов'язково заміщене одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає: -OH, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -

CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

c.d) феніл і феніл-(C₁-C₃)-алкіл, при цьому дане ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає: -ОН, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканоліл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

c.e) гетероцикл, і гетероцикл-(C₁-C₃)-алкіл, у якому гетероцикл являє собою п'яти-або шестиеlementне кільце, що містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає: -ОН, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканоліл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

-Р відповідає визначенню, наведеному вище;

-І відповідає визначенню, наведеному вище;

-J відповідає визначенню, наведеному вище; і

-Т відповідає визначенню, наведеному вище;

d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, у якому s відповідає визначенню, наведеному вище, а R₆ і R₇ разом з N об'єднані, формуючи п'яти-, шести- або семичленний цикл, що необов'язково містить від одного до трьох додаткових гетероатомів, вибраних з O, S і N, причому даний цикл може бути приєднаний шляхом злиття або заміщений одним чи двома п'яти- або шестиеlementними циклами, що необов'язково містять один або кілька гетероатомів, вибраних з групи, складеної з O, S і N, причому всі цикли необов'язково заміщені одним або кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що включає: -ОН, оксо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканоліл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, необов'язково заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

e) -(CH₂)_u-NR₆R₇, у якому u відповідає визначенню, наведеному вище, а R₆ і R₇ також відповідають визначенню, наведеному вище; за умови, що сполука за формулою (I) не є жодною з перелічених нижче сполук:

2-(4-бензилоксибензоїламіно)-3-фенілпропіонова кислота,

2-[4-(4-метоксибензилокси)-бензоїламіно]-3-фенілпропіонова кислота,

2-[4-(4-бромобензилокси)бензоїламіно]-3-фенілпропіонова кислота,

циклопентил-[4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)бензоїламіно]оцтової кислоти метиловий ефір,

[4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)бензоїламіно](тетрагідропіран-4-іл)-оцтової кислоти метиловий ефір або

2-(4-бензилоксибензоїламіно)-3-біфеніл-4-ілпропіонова кислота, або

2-(4-бензилоксибензоїламіно)-3-(4'-трифторометоксибіфеніл-4-іл)пропіонова кислота.

2. Сполука за п. 1, у якій W є -NH-CH(E)-.

3. Сполука за п. 2, у якій Z є радикалом типу -Q-I-J-T.

4. Сполука за п. 2, у якій Z є радикалом типу - (CH₂)_s-X-P-I-J-T.

5. Сполука за п. 4, у якій X є -O-.

6. Сполука за п. 4, у якій s є 2, а -X- є -NR₄-.

7. Сполука за п. 1, у якій W є -N(E)-CH₂-CH₂-.

8. Сполука за п. 7, у якій Z є радикалом типу -Q-I-J-T.

9. Сполука за п. 7, у якій Z є радикалом типу - (CH₂)_s-X-P-I-J-T.

10. Сполука за п. 9, у якій X є -O-.

11. Сполука за п. 9, у якій s є 2, а -X- є -NR₄-.

12. Сполука за п. 1, у якій A є радикалом типу -OR₁.

13. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(4-бутоксibenзилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-бромобензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-хлоробензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-фторобензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-метилбензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-трифторометилбензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метоксибензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метилбензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-трифторометилбензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-олілетокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-пропоксифенокси)пропокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(3-метоксибензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(2-етоксибензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїламіно]-3-циклогексилпропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]-3-фенілпропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(2-піридин-2-ілетокси)бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(піридин-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(хінолін-8-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(хінолін-7-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(хінолін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[3-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)пропокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бромобеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-фторобеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти етиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти ізопропіловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїламіно]пропіонової кислоти пропіловий ефір;
 (2S)-2-(4-бензилоксибензоїламіно)-3-(4-бензилоксибеніл)пропіонова кислота;
 (2S)-2-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїламіно]-3-(4-бензилоксибеніл)пропіонова кислота;
 3-{(3-бензилоксибензил)-[4-(2-дидбензиламіноетокси)бензоїл]аміно}пропіонова кислота;
 3-{(3-бензилоксибензил)-[3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілоксі)етокси]бензоїл]аміно}пропіонова кислота;

3-{(3-бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}пропіонова кислота;
 2-[4-(4-бензилоксибензилокси)бензоїламіно]-3-(4-бензилоксибеніл)пропіонова кислота;
 (2S)-2-[3-(4-бензилоксибензилокси)бензоїламіно]-3-(4-бензилоксибеніл)пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[3-(біфеніл-4-ілметокси)бензоїламіно]пропіонова кислота;
 2-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїламіно]-3-(4-бромобеніл)пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїламіно]пропіонова кислота;
 2-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота;
 {(3-бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}оцтова кислота;
 3-{(3-бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(2-бромобензилокси)бензоїламіно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(2-хлоробензилокси)бензоїламіно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(2-метилбензилокси)бензоїламіно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(3-трифторометилбензилокси)бензоїламіно]пропіонова кислота і
 3-(4-бензилоксибеніл)-2-[4-(2-трифторометилбензилокси)бензоїламіно]пропіонова кислота.
 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хвороб у тварин, включаючи людину.
 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хвороб, викликаних PPAR γ , у тварин, включаючи людину.
 16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хвороб, викликаних PPAR γ / PPAR δ , у тварин, включаючи людину.
 17. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хворобливих станів, пов'язаних з хворобами обміну речовин, у тварин, включаючи людину.
 18. Сполука за п. 17, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хвороби обміну речовин, якою є інсуліннезалежний цукровий діабет (NIDDM).
 19. Сполука за п. 17, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хвороби обміну речовин, якою є ожиріння.
 20. Сполука за п. 17, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування хвороби обміну речовин, яка належить до групи захворювань, що включає гіперхолестеринемію та інші ліпід-опосередковані патології.
 21. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, по-

в'язаних з метаболічним синдромом, у тварин, включаючи людину.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування запалень або запальних процесів взагалі у тварин, включаючи людину.

23. Сполука за п. 22, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування запального процесу, що викликаний ревматоїдним артритом та атеросклерозом.

24. Сполука за п. 22, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування запального процесу, що викликаний псоріазом і хворобою кишкового тракту.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування кісткових захворювань, зокрема остеопорозу, у тварин, включаючи людину.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування раку у тварин, включаючи людину.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка призначена для одержання медикаментів для профілактики та лікування станів, пов'язаних із загоєнням шкірних ран та шкірними захворюваннями, викликаними аномальною диференціацією епідермальних клітин, зокрема формуванням келоїдів, у тварин, включаючи людину.

28. Сполука за будь-яким з пп. 14-27, яка призначена для одержання медикаментів, що вводять перорально, парентерально або місцево.

29. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13 разом з відповідними кількостями фармацевтично допустимих наповнювачів.

30. Спосіб профілактики та лікування хвороб, викликаних PPAR γ , у тварин, у тому числі й людини, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

31. Спосіб профілактики та лікування хвороб, викликаних як PPAR γ , так і PPAR δ , у тварин, у тому

числі й людини, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

32. Спосіб профілактики та лікування хвороб за будь-яким з пп. 30-31, пов'язаних з хворобами обміну речовин, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

33. Спосіб профілактики та лікування хвороб за пп. 30 або 31, викликаних метаболічним синдромом, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

34. Спосіб профілактики та лікування хвороб за пп. 30 або 31, викликаних запаленням або запальним процесом взагалі, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

35. Спосіб профілактики та лікування хвороб за пп. 30 або 31, пов'язаних з кістковими захворюваннями, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

36. Спосіб профілактики та лікування хвороб за пп. 30 або 31, пов'язаних з захворюванням на рак, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

37. Спосіб профілактики та лікування хвороб за пп. 30 або 31, пов'язаних із загоєнням шкірних ран та шкірними захворюваннями, викликаними аномальною диференціацією епідермальних клітин, зокрема формуванням келоїдів, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 разом з відповідною кількістю фармацевтично допустимих наповнювачів.

38. Спосіб за будь-яким з пп. 30-37, при якому медикament вводять орально, парентерально або місцево.

Даний винахід належить до нових бензамідів, що діють за типом PPAR γ /PPAR δ -модуляторів, до способів та посередників, що використовуються для їх приготування, а також до фармацевтичних композицій, що містять дані речовини.

Пероксисома-проліфератор-активовані рецептори (PPAR) належать до суперсімейства факторів транскрипції (зчитування генетичного коду), відомих під назвою ядерних рецепторів. Дане сімейство включає стероїдні, ретиноїдні і тиреотропні рецептори гормонів. В організмах людини, гризунів і Хепорус ідентифіковані три PPAR-підтипи. Вони представлені PPAR α , PPAR β/δ і PPAR γ , при цьому кожний з підтипів кодований окремим геном і проявляє різний тканинний розподіл.

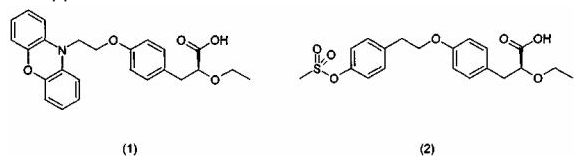
Ген, що кодує PPAR γ , транскрибується у людських організмах у три різні ізоформи мРНК (PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3) внаслідок використання різного сплайсингу та промотору [Fajas et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 18779-18789]. Ізоформа PPAR γ 1 проявляє широкий тканинний розподіл, тоді як PPAR γ 2 і PPAR γ 3 прив'язані тільки до певного виду тканин: PPAR γ 2 проявляється тільки у жировій тканині, PPAR γ 3 - як у жировій тканині, так і у макрофагах [Fajas et al., FEBS Lett. 1998, 438, 55-60].

Відмінності, виявлені у тканинному розподілі, а також у профілі активації ізоформ PPAR γ , припускають їх залучення у безліч різних фізіологічних функцій, що відіграють центральну роль в гомео-

стазі та ліпідному метаболізмі [Vamecq et al. Lancet 1999, 354, 141-148]. Ці функції включають, наприклад, ліпідне перенесення у плазмі і катаболізм жирних кислот, регулювання інсулінової чутливості і рівнів глюкози в крові, диференціацію макрофагів, які формують атеросклеротичні бляшки, реакцію на запальний процес, канцерогенез, гіперплазію, диференціацію жирових тканин, остання є найбільш підтвердженою функцією PPAR γ [Grimaldi, Prog. Lipid Res. 2001,40, 269-281, Schiller et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 14133-14137]. Таким чином, відкриття даних факторів транскрипції сприяло постановці нових фармакологічних задач у розробці корисних лікарських засобів для профілактики та лікування захворювань обміну речовин, наприклад, діабету, ожиріння і дисліпідемії.

Інсулінонезалежний цукровий діабет (NIDDM) або діабет типу 2 характеризується інсуліновою резистентністю у периферійних тканинах, включаючи м'язи, печінку і жирову тканину. Глітазони, селективні сполуки PPAR γ -агоністів, являють собою лікарські речовини, які зменшують резистентність інсуліну та знижують вміст глюкози в крові. У даний час два продукти, що належать до даного сімейства, розіглітазон і піоглітазон, були схвалені для лікування людського діабету 2.

Нещодавно були зроблені спроби розробити нові лікарські речовини, які покращують профіль побічних дій первинних глітазонів, виявляють більшу афінність як PPAR γ -ліганди, а також підсилюють їх потенціюючий фактор щодо діабету 2. Результатом даного раціонального рішення стали сполуки, структурно відмінні від існуючих, які володіють високими потенційними можливостями та вибірковістю. Серед них великий інтерес викликають похідні 2-алкоксифенілпропіонового типу, а саме, рагаглітазар [1, EP 1049684] і тезаглітазар [2, EP 1084103]. У даний час дані сполуки знаходяться на стадіях III; II клінічних досліджень, відповідно.



Використання сполук, повністю або частково блокуючих активність PPAR γ , доцільне для пригнічення диференціації жирової тканини (adipocyte), що є ефективним методом лікування ожиріння.

Було продемонстроване, що активізація PPAR δ призводить до підвищення рівнів холестерину HDL (ліпопротеїду високої густини) у мишей db/db [Leibowitz et al., FEBS Lett. 2000, 473, 333-336], а також у резус-мавл, страждаючих на діабетичні ожиріння, під час зниження рівнів LDL (ліпопротеїду низької густини), тригліцеридів та інсуліну [Oliver et al., Proc Nat Acad Sci USA, 2001m 98, 5306-5311]. Залучення PPAR δ у процес окислення жирної кислоти в м'язах згодом було виявлене за слідами забарвлення у пристаних PPAR α мишах [Muoio et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 26089-26097]. Повідомлялося про цілий ряд сполук PPAR δ , що позитивно зарекомендували себе у

процесі лікування гіперглікемії, гіперліпемії, холестеринемії [наприклад, WO 02/59098, WO 01/603, WO 01/25181, WO 02/14281, WO 01/79197, WO 99/4815, WO 97/28149, WO 98/27974, WO 97/28115, WO 97/27857, WO 97/28137, WO 97/27847]. Всі разом узяті, дані дослідження дають можливість припустити, що активізація PPAR δ дає позитивні результати при лікуванні та профілактиці серцево-судинних захворювань і станів, що супроводжуються атеросклерозом, гіпертригліцеремією і змішаною дисліпемією [WO 01/00603]. Дослідження *in vitro*, що вивчають модуляцію PPARS, припускають, що даний тип лігандів може бути визнаний ефективним засобом для зниження інтенсивності та тяжкості серцево-судинних захворювань, пов'язаних з метаболічним синдромом, станів, що характеризуються скупченням факторів ризику, які також включають інсулінову резистентність, ожиріння і гіпертензію [Mukjerheer, Drug News Perspect. 2002, 15, 261-267]. Були описані процеси про-диференціації та ліпідної акумуляції у гризунів і культивовані людські кератиноцити, а також профілактика загибелі клітини після активізації PPAR δ [Tan et al., Genes Dev. 2001,15, 3263-3277; Schmuth et al., J. Invest. Dermatol. 2004,122, 971-983]. Модулятори такої активізації можуть бути використані для лікування цілого ряду захворювань шкіри.

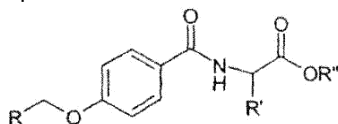
Крім того, PPAR δ був застосований як безпосередня мішень в онкогенезі прямої кишки у мишей. Всі ознаки дають можливість припустити, що експресія PPAR δ може активізувати зростання пухлини, і тому перетворитися на потенційну мішень при лікуванні раку прямої кишки [наприклад, Park et al., Proc Nat Acad Sci USA,2001, 98, 2598-2603]. Якщо PPAR γ визнаний як майстер-регулятор адипогенезу, то PPAR δ може відігравати певну роль у диференціації жирової тканини, як було продемонстроване *in vitro* і на тваринах з дефіцитом PPAR δ , активізуючого експресію гена PPAR δ , яка після активізації спеціального ліганду сприяє розвитку адипогенезу. Таким чином, неселективний антагоніст PPAR γ/δ також може бути розглянутий як потенційна лікарська речовина при ожирінні [Shearer et al., Curr. Med.,Chem. 2003,10,267-280].

Це вказує на те, що пошук сполук, які проявляють різні ступені модуляції PPAR γ і PPAR δ , повинен привести до відкриття лікарських засобів, які володіють високою потенційною можливістю при лікуванні таких захворювань, як діабет 2, дисліпемія, синдром X, серцево-судинні захворювання, включаючи атеросклероз, гіперхолестеронемію, рак прямої кишки, хвороби шкіри, включаючи псоріаз і ускладнення, що виникають при лікуванні ран [Tan et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2004, 8, 39], а також захворювання кістки [Pei et al., J CHN. Invest., 2004, 113,805-806].

Отже, виникла технічна задача великої важливості, яка полягає у необхідності створення нових лікувальних засобів, які селективно модулюють PPAR γ і PPAR γ /PPAR δ .

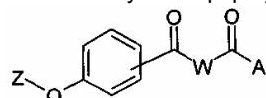
Kundu і співробітники свого часу описали бензаміди (3), (4) і (5) як інгібітори N- α -глюкозидази [Comb. Chem. High. 2002, 5, 545-550].

Міжнародна заявка [WO 02/096426] розкриває сполуки (6) і (7) як посередників сполук, які є інгібіторами матричної металопротеїнази. І, зрештою, [WO 04/014844] розкриває сполуки (8) і (9) як модуляторів фактора IX. Ці сполуки структурно близькі до сполук за даним винаходом, однак вони подані як сполуки, що використовуються за іншим призначенням.



	R	R'	R''
(3)	Феніл-	Бензил-	-H
(4)	4-метоксифеніл-	Бензил-	-H
(5)	Бромфеніл-	Бензил-	-H
(6)	2-Метилквінолін-4-іл	Циклопентил	- метил
(7)	2-Метилквінолін-4-іл	Тетрагідропіран-4-іл	- метил
(8)	Феніл-	Біфеніл-4-ілметил	-H
(9)	Феніл-	4'-Трифторометокси Біфеніл-4-метил	-H

Одним з аспектів даного винаходу є створення нової сполуки за формулою (1),



(I)

її стереоізомерів та сумішей цих речовин, її поліморфів (поліморфно-ядерних лейкоцитів) та їхніх сумішей, а також фармацевтично допустимих сольватів і додаткових солей кожного з них, у якій центральне бензольне кільце може бути заміщене у мета- або пара-позиції, при цьому

-A є радикалом, обраним з групи, що складається з -OR₁, -NR₂OR₁ і NR₂R₃; у якому R₁, R₂ і R₃ по окремоті являють собою H або - (C₁-C₄)-алкіл;

-W являє собою бірадикал, обраний з групи: -NH-CH(E)-, -N(D)-CH₂-CH₂-; у якому E являє собою радикал типу -G-I-J-K, а D являє собою радикал типу -G-I'-J-K, де:

-G є зв'язком або бірадикалом -(CH₂)₁₋₄;

-I є бірадикалом циклу, обраного з наступних груп:

а) циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогексен, при цьому всі факультативно заміщаються одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F;

б) п'яти- або шестиеlementний ароматичний гетероцикл, що містить від одного до трьох гете-

роатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F;

с) бензол або бензол, що заміщується одним або кількома радикалами, незалежно обраними з групи, що включає -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F;

д) біциклічна система, що складається з бензолу, зв'язаного методом злиття з п'яти- або шестиеlementним кільцем, що факультативно містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому дана біциклічна система факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F;

-J - являє собою зв'язок або бірадикал, обраний з наступних груп:

а) -(CH₂)₁₋₄-алкіл і ден;

б) -O;

с) -O-(C₁-C₄)-алкіл;

-K являє собою радикал, обраний з наступних груп:

а) -H;

б) (C₁-C₄)-алкіл;

с) радикал з циклу, обраного з групи, що містить наступне: циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогексен, при цьому всі вони факультативно заміщаються одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂-, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F;

d) радикал з п'яти- або шестиеlementного гетероциклу, що містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F;

e) феніл або феніл, факультативно заміщуваний одним чи кількома радикалами, незалежно обраними з групи, що включає -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F;

-I' - являє собою бірадикал циклу, що обирається з наступних груп:

a) циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогексен, при цьому всі факультативно заміщаються одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F;

b) п'яти- або шестиеlementний ароматичний гетероцикл, що містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F;

c) бензол, що заміщується одним або кількома радикалами, незалежно обраними з групи, що включає -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-

алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F, феніл, фенікси і бензілокси; і

d) біциклічна система, що складається з бензолу, зв'язаного методом злиття з п'яти- або шестиеlementним кільцем, що факультативно містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому дана біциклічна система факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F, (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F;

-Z являє собою радикал, обраний з наступних груп:

a) -Q-I-J-T, уякій

-Q - є бірадикалом - (CH₂)₁₋₃;

-I - відповідає наведеному вище визначенню;

-J - відповідає наведеному вище визначенню; і

-T - являє собою радикал, обраний з наступних груп:

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-алкіл;

a.c) радикал з циклу, обраного з групи наступних речовин:

циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогексен, при цьому всі факультативно заміщаються одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH чи -F;

a.d) радикал з п'яти- або шестиеlementного гетероциклу, що містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремоті (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщуваний одним або кількома -OH або -F;

a.e) феніл або феніл, факультативно заміщуваний одним чи кількома радикалами, незалежно обраними з групи, що включає -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл,

факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F; і

a.f) радикал з біциклічної системи, що складається з бензолу, зв'язаного методом злиття з п'яти- або шестиеlementним кільцем, що факультативно містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому дана біциклічна система факультативно заміщається одним або кількома радикалами, по окремі (незалежно один від одного) обраними з групи, що включає -ОН, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T, де

s є 2 або 3;

Хобирають з групи, що складається з

-O-, -S-, -SO-, -SO₂- і -NR₄-, при цьому R₄ являє собою радикал, обраний з групи:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-алкіл;

b.c) циклоалкіл, циклоалкіл-CO-, циклоалкіл - (C₁-C₃)-алкіл і циклоалкіл -(C₁-C₃)-алканойл, у якому циклоалкіл являє собою п'яти- або шестиеlementне кільце, факультативно заміщуване одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -ОН, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, і -(C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

b.d) феніл, феніл-CO, феніл-(C₁-C₃)-алкіл і феніл -(C₁-C₃)-алканойл, при цьому дане ароматичне кільце факультативно заміщається одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -ОН, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, і -(C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

b.e) гетероцикл, гетероцикл-CO, гетероцикл-(C₁-C₃)-алкіл і гетероцикл-(C₁-C₃)-алканойл, у якому гетероцикл являє собою п'яти- або шестиеlementне кільце, що містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл факультативно заміщається одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -ОН, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-

алкілокси -SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

-P - являє собою зв'язок або -(CH₂)₁₋₄- бірадикал;

-I - відповідає визначенню, поданому вище;

-J - відповідає визначенню, поданому вище; і

-T - є радикалом, поданим вище;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T, у якому

u є 1 або 2;

-R₅ являє собою радикал, якого обирають з групи, що складається з

c.a) -H;

c.b) (C₁-C₁₀)-алкіл;

c.c) циклоалкіл і циклоалкіл-(C₁-C₃)-алкіл, у якому циклоалкіл являє собою п'яти- або шестиеlementне кільце, факультативно заміщуване одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -ОН, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, і -(C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

c.d) феніл і феніл-(C₁-C₃)-алкіл, при цьому дане ароматичне кільце факультативно заміщається одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -ОН, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, і -(C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

c.e) гетероцикл, і гетероцикл-(C₁-C₃)-алкіл, у якому гетероцикл являє собою п'яти- або шестиеlementне кільце, що містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з O, S і N, причому даний гетероцикл факультативно заміщається одним або кількома радикалами, обраними з групи, що включає -ОН, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканойлокси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома -ОН або -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно заміщений одним або кількома -ОН чи -F;

-P - відповідає визначенню, поданому вище;

-I - відповідає визначенню, поданому вище;

-J - відповідає визначенню, поданому вище; і

-T - відповідає визначенню, поданому вище;

d) -(CH₂)_s - NR₆R₇, у якому

s відповідає визначенню, поданому вище, а R₆ і R₇ разом з N об'єднані, формуючи п'яти, шести- або семиelementний цикл, що факультативно містить від одного до трьох додаткових гетероатомів,

обраних з O, S і N, причому даний цикл може бути приєднаний шляхом злиття або заміщений одним чи двома п'яти- або шестиеlementними циклами, що факультативно містять один чи кілька гетероатомів, обраних з групи, складеної з O, S і N, причому всі цикли факультативно заміщаються одним або кількома радикалами, незалежно обраними з групи, що включає -OH, охо (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, Cl, Br, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканолікси, (C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₁-C₄)-алкілсульфаніл, (C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₁-C₄)-алкілокси-SO₂, (C₁-C₄)-алкіл-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-алкіл, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F, і (C₁-C₄)-алкоксил, факультативно замішуваний одним або кількома -OH чи -F;

е) -(CH₂)_n - NR₆R₇, у якому n відповідає визначенню, поданому вище, а R₆ і R₇ також відповідають визначенню, поданому вище; за умови, що сполука за формулою (1) не є жодною з перелічених нижче сполук:

2-(4-бензилоксифеніл)-3-фенілпропіонова кислота, 2-[4-(4-метоксибензилокси)-бензойламіно]-3-фенілпропіонова кислота, 2-[4-(4-бромобензилокси)бензойламіно]-3-фенілпропіонова кислота, циклопентил-[4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)бензойламіно]оцтової кислоти метиловий ефір, [4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)бензойламіно](тетрагідропіран-4-іл)-оцтової кислоти метиловий ефір або 2-(4-бензилоксифеніл)-3-біфеніл-4-ілпропіонова кислота або 2-(4-бензилоксифеніл)-3-(4'-трифторометоксибіфеніл-4-іл)пропіонова кислота.

В окремому прикладі здійснення даного аспекту винаходу у сполучі за формулою (1) -W- є -NH-CH(E)-. В іншому прикладі здійснення -W- є -NH-CH(E)-, а Z є радикалом типу -Q-I-J-T. Ще в одному прикладі здійснення -W- поданий у вигляді NH-CH(E), а -Z є радикалом типу -(CH₂)_s -X-P-I-J-T. Ще в одному прикладі здійснення -W- є NH-CH(E), а -Z є радикалом типу -(CH₂)_s -O-P-I-J-T. В іншому прикладі здійснення -W- є NH-CH(E), а -Z є радикалом типу -(CH₂)₂ - NR₄-P-I-J-T. Ще в одному прикладі здійснення -W- є N(E)-CH₂-CH₂- В іншому прикладі здійснення -W- є N(E)-CH₂-CH₂, а -Z є радикалом типу -Q-I-J-T. Ще в одному прикладі здійснення -W- є N(E)-CH₂-CH₂, а -Z є радикалом типу -(CH₂)_s -X-P-I-J-T. В іншому прикладі здійснення -W- є N(E)-CH₂-CH₂, а -Z є радикалом типу -(CH₂)_s -O-P-I-J-T. Ще в одному прикладі здійснення -W- є N(E)-CH₂-CH₂, а -Z є радикалом типу -(CH₂)₂ - NR₄-P-I-J-T. Ще в одному прикладі здійснення A є радикалом типу -OR₁.

Переважають сполуки за даним винаходом включають:

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(4-бутоксифенілокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-бромобензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-хлоробензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-фторобензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-метилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-трифторометилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метоксибензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-трифторометилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-о-толілетокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-пропоксибензокси)пропокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-метоксибензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-етоксибензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]3-фенілпропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-піридин-2-ілетокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(хінолін-8-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(хінолін-7-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(хінолін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[3-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)пропокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір;

(2S)-3-(4-бромофеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-фторофеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]-пропіонової кислоти етиловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]-пропіонової кислоти ізопропіловий ефір;
 (2S)-3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]-пропіонової кислоти пропіловий ефір;
 (2S)-2-(4-бензилоксибензойламіно)-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонова кислота;
 (2S)-2-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонова кислота;
 3-[(3-бензилоксибензил)-[4-(2-дибензиламіноетокси)бензойл]аміно]пропіонова кислота;
 3-[(3-бензилоксибензил)-[3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойл]аміно]-пропіонова кислота;
 3-[(3-бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензойл]аміно]пропіонова кислота;
 2-[4-(4-бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонова кислота;
 (2S)-2-[3-(4-бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[3-(біфеніл-4-ілметокси)бензойламіно]пропіонова кислота;
 2-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бромофеніл)пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота;
 2-[4-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота;
 [(3-бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензойл]аміно]оцтова кислота;
 3-[(3-бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензойл]аміно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-бромобензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-хлоробензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метилбензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота;
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(3-трифторометилбензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; і
 3-(4-бензилоксифеніл)-2-[4-(2-трифторометилбензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота.

Терміни, що зустрічаються в описі та формулі винаходу: (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₁₀)-алкіл, (C₁-C₄)-алкоксил, (C₁-C₄)-алканол, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)-алканоліокси слід розуміти як речовини з прямими та розгалуженими ланцюгами.

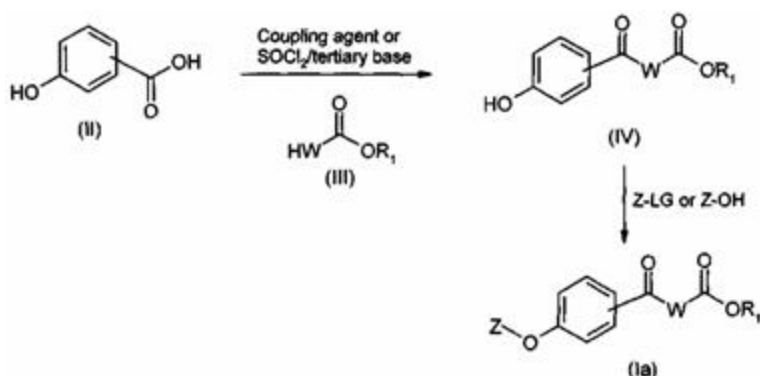
Деякі сполуки за формулою (1) відповідно до даного винаходу можуть мати один або декілька хіральних центрів. Даний винахід поширюється на кожен з можливих стереоізомерів та їхніх сумішей, зокрема, на їх рацемічні суміші. Один єдиний дзеркальний ізомер може бути приготовлений з використанням традиційних способів, наприклад, методом хроматографічного поділу рацемічної суміші у стаціонарній хіральній фазі шляхом поділу рацемічної суміші за допомогою технологій фракціонованої кристалізації її діастереоізомерних солей, хірального синтезу, ферментного розщеплення або за допомогою біотрансформації.

Фармацевтично допустимі солі включають, серед інших, додаткові солі неорганічних кислот, наприклад, хлористоводневої, бромистоводневої, азотної, сірчаної, фосфорної кислот, а також додаткові солі органічних кислот, наприклад, оцтової кислоти, бензосульфокислоти, бензойної кислоти, камфасульфокислоти, мигдалевої кислоти, метансульфокислоти, щавлевої кислоти, бурштинової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти і яблучної кислоти. При цьому протон кислоти у сполуках за формулою (1) може бути заміщений іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або може утворювати координаційний зв'язок з органічною чи неорганічною основою. Група прийнятних органічних основ включає діетиламін і триетиламін. Група прийнятних неорганічних основ включає гідроокис алюмінію, гідроокис кальцію, гідроокис калію, карбонат натрію і гідроокис натрію. В наявності може виявитися більше одного катіона або аніона, залежно від кількості функцій із зарядом, а також залежно від валентності катіонів та аніонів.

Деякі сполуки за формулою (1) відповідно до даного винаходу можуть існувати як у несольованому, так і в сольватованому стані, наприклад, у вигляді гідратів. Даний винахід поширюється на всі згадані вище форми, які характеризуються фармацевтичною активністю. Деякі сполуки за загальною формулою (i) можуть проявляти поліморфізм, причому даний винахід поширюється на всі можливі поліморфні форми та їхні суміші.

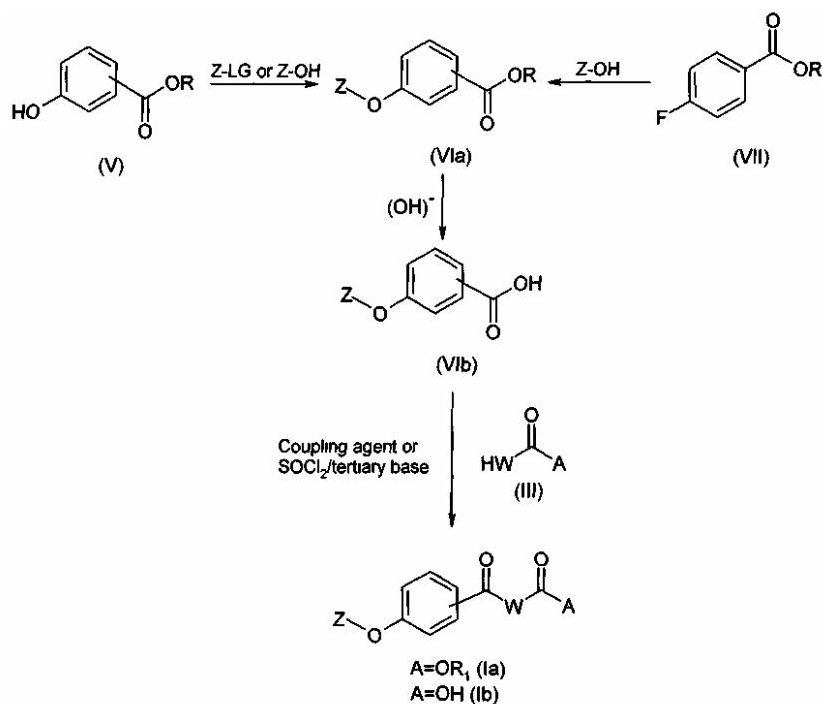
Сполуки відповідно до основної структурної формули (1) можуть бути приготовлені з використанням різних способів, добре відомих кваліфікованому фахівцю у галузі органічного синтезу. Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані відповідно до методів, описаних нижче, а також за іншими технологіями, відомими у галузі органічного синтезу. Перелік переважних способів включає, але не обмежується загальними технологіями, вказаними на схемах, що додаються.

(напис над стрілкою: Зв'язувальна речовина або SOCl₂/третинна основа)



Відповідно до першого способу (Спосіб А) фенокислоту (II) обробляють похідним аміну (III) за присутності відповідної зв'язувальної речовини, наприклад, комбінації 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (EDC) і 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) або тїонілхлоридом за присутності третинної основи, наприклад, триетиламіну [Elmore, *Amino Acids Per. Proteins* 2001, 32, 107-162]. Кінцеві сполуки (Ia) одержують шляхом етерифікації згідно з Уільямсоном за рахунок зміщення залишкової групи (LG), зв'язаної з радикалом типу $-\text{Z}$ фенолом типу (IV) (використовуючи, наприклад,

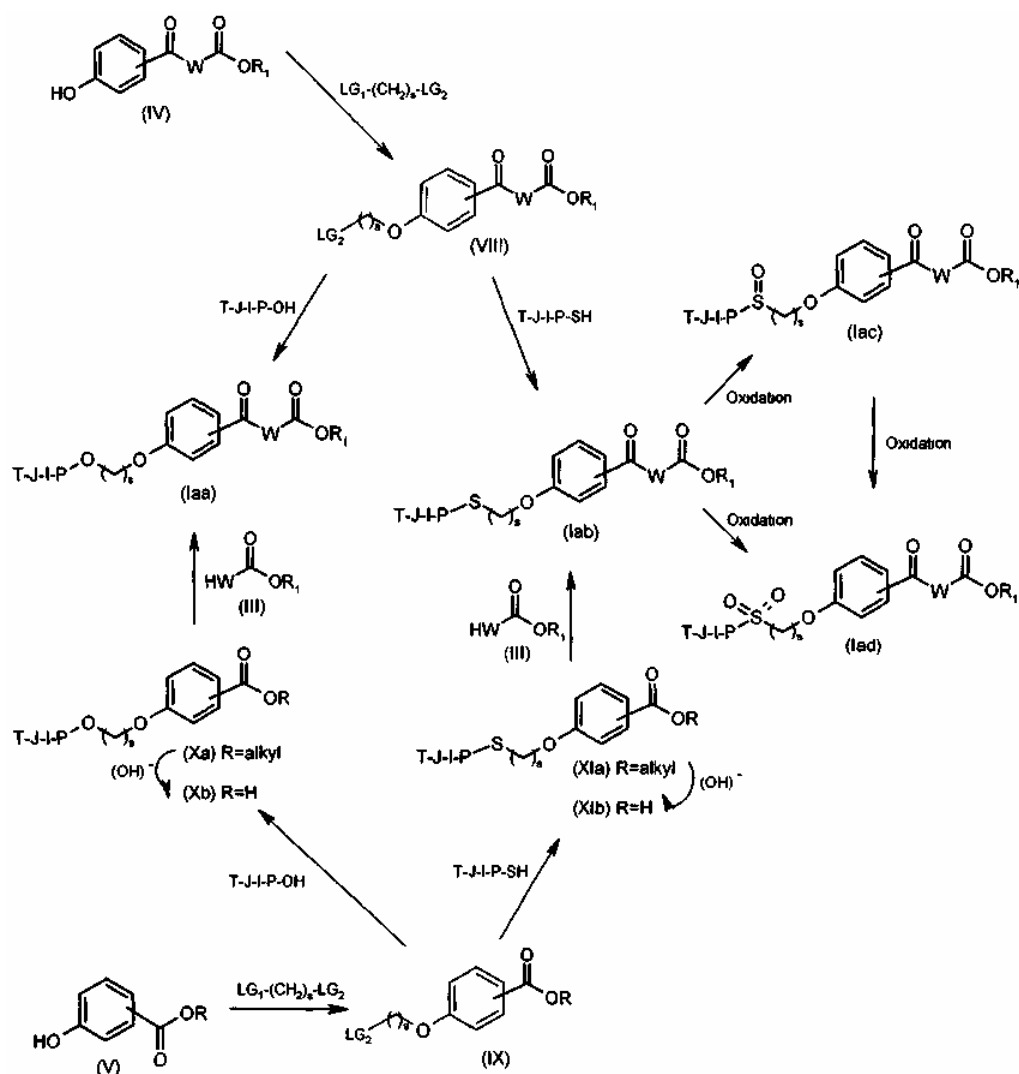
NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 як основу у розчиннику типу DMF (N,N-диметилформамід) або ацетону; [Bal-Tembe et al., *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 1381-1388; Cantello et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3977-3985; Solar et al., *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1996-1997; EP 875510], або за допомогою реакції Mitsunobu між (IV) і спиртом типу Z-OH за присутності, наприклад, діетилазодикарбоксилату (DEAD) і трифенілфосфіну у тетрагідрофурані, використаному як розчинник, [Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1; Hughes, *Org. React.* 1992, 42, 335].



Альтернативний варіант (Метод В) включає попереднє ілкіування складних ефірів фенолу (V). Після основного гідролізу одержаного ефіру кінцеві сполуки (I) синтезуються в результаті реакції з похідним аміну (III). Як альтернатива і лише в окремих випадках паразаміщення ароматичного кільця складний ефір фенолу (IV) може бути сфо-

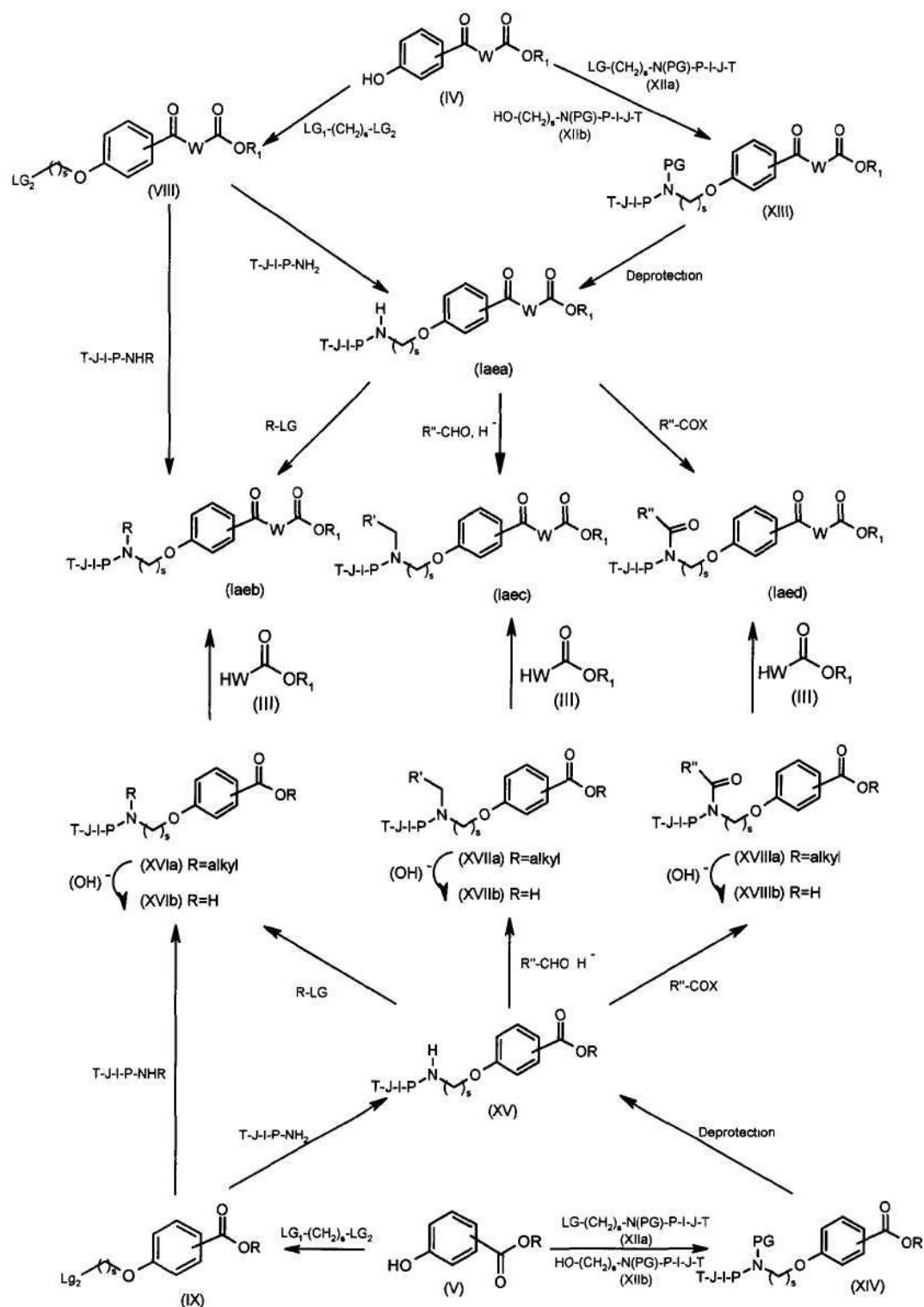
рмований за рахунок ароматичного нуклеофільного заміщення, починаючи від фторованої сполуки (VII).

Якщо $-\text{Z}$ є радикалом типу $-(\text{CH}_2)_s-\text{X-P-I-J-T}$, де X є O або S , то для алкілювання фенолу може бути використана наступна технологія (Метод С).



Фенол (IV) або (V) обробляють відповідним похідним алкілідину подвійної дії [EP 875510], після чого проводять реакцію нуклеофільного заміщення з потрібним спиртом або тіолом, з метою одержання сполук (Iaa) і (Iab) або ефірів (Xa) і (XIa), залежно від вихідного фенолу. Гідроліз ефірів (Xa) і (XIa) та їх подальша реакція з похідним

аміну (III) також призводить до одержання сполук (Iaa) і (Iab). Похідні типу сульфоксиду (Iac) і сульфону (Iad) одержують шляхом окислення відповідного тіоефіру (Iab) за присутності окисної речовини, наприклад, перекису водню або м-хлорпербензойної кислоти.



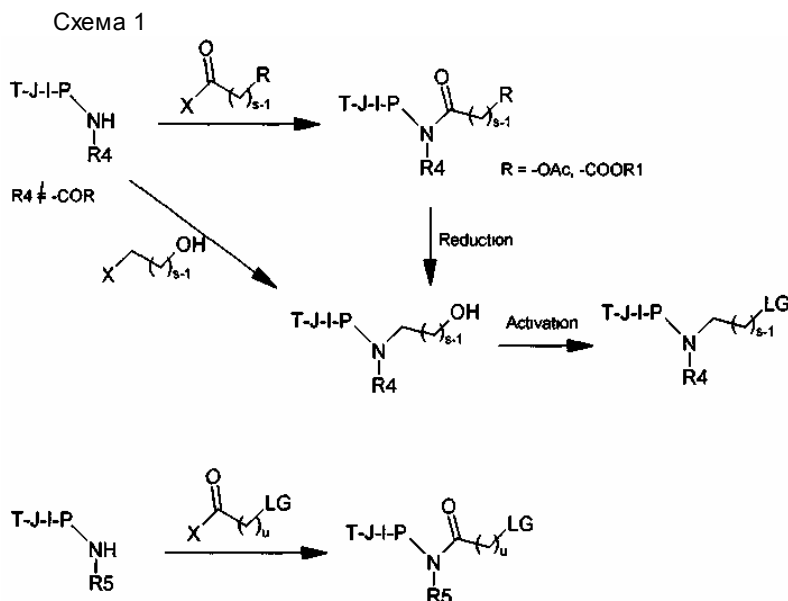
Якщо -Z є радикалом типу $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}_4\text{-P-I-J-T}$, то аміни (Iae) можуть бути одержані, починаючи від фенолів (IV) або (V), двома наступними альтернативними шляхами алкілювання для кожного з випадків (Метод D). У випадку з фенолом (IV) реакція з похідним алкілідину подвійної дії, а потім і нуклеофільне заміщення потрібними амінами; або етерифікація захищеною сполукою аміну (XII), (на-

приклад, похідним трифторацетаміду) і подальша функціоналізація аміну, вивільненого після зняття його захисту (в основному середовищі або за допомогою NaBH_4 [Harland and Hodge Synthesis 1984941-943]) потрібних сполук. Третинні аміни (laeb)- і (laec)-типів одержують шляхом обробки сполуки (laea) алкілювальними речовинами або шляхом відновного алкілювання, відповідно. Амід

(Iae) синтезують шляхом алкілювання сполуки (Iaea) похідним відповідної кислоти за присутності третинного аміну або шляхом обробки вторинного аміну кислотою за присутності зв'язувальної речовини, наприклад, комбінації EDC & HOBT [Elmore, Amino Acids Rep. Proteins 2001, 32, 107-162]. У варіанті з фенолом (V) аміни (Iae) одержують в результаті реакції їхніх попередніх кислот (XVIb), (XVIIb) і (XVIIIb) з похідними аміну (III) за способами, вказаними вище. Дані кислоти, у свою чергу, одержують з фенолу (V) за способом, аналогічним

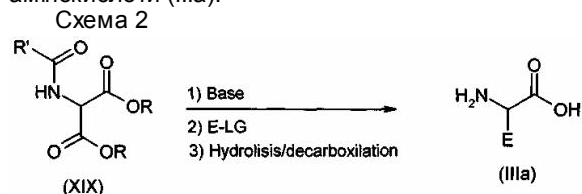
тому, який використовують у варіанті з фенолом VI.

Сполуки типу Z-OH або Z-LG є продуктами, описаними вище. Деякі з них присутні на комерційному ринку або можуть бути приготовлені з використанням способів, аналогічних тим, які вже відомі та використовуються для синтезу інших речовин, наприклад, детально описаних у наступних документах: [EP 03062228; WO 97/31907; WO 01/00603; Daoud et al., J. Indian Chem. Soc. 1989, 66, 316-318 і Aquino, J. Med. Chem 1996, 39, 562-569], при цьому деякі з них подані у Схемі 1.



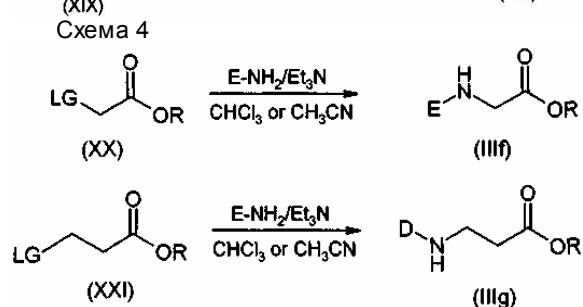
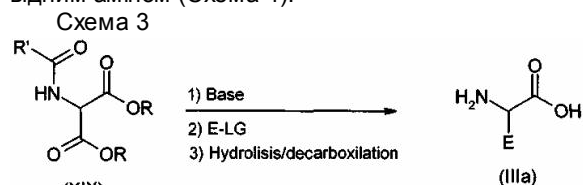
Деякі сполуки (IH), зокрема α -амінокислоти, є продуктами, відомими на комерційному ринку. Інші вже розкриті або можуть бути синтезовані з використанням різних технологій, більшість з яких вже описані [March Advanced Organic Chemistry, 1991, Ed. John Wiley & Sons; Juaristi, Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids, 1997, Ed. Wiley-VCH].

Способом приготування α -амінокислот (W являє собою -NH-CH(E)-) є синтез Соренсена (Mori, Tetrahedron 1985 2369-2377; Схема 2), при якому діалкіл-амід-манолат алкілюють в основному середовищі з подальшим гідролізом декарбоксилюванням, в результаті чого одержують потрібні α -амінокислоти (IIIa).

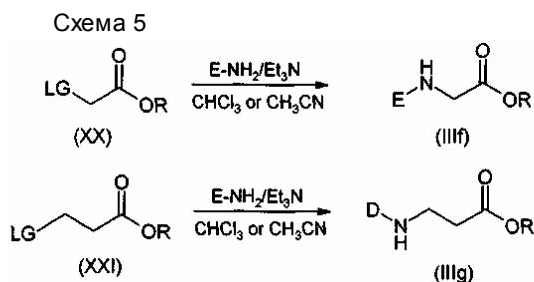


N-заміщені гліцини і β -аланіни (W являє собою -N(E)-CH₂- або -N(D)-CH₂-CH₂-) можуть бути синтезовані з використанням способів, описаних нижче, або шляхом відновного амінування відповідного гліцину або аланіну підходящим альдегідом (Схема 3) із застосуванням відновних речовин, наприклад,

NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(AcO)₃, або шляхом нуклеофільного заміщення ефірів (XX) чи (XXI) відповідним аміном (Схема 4).

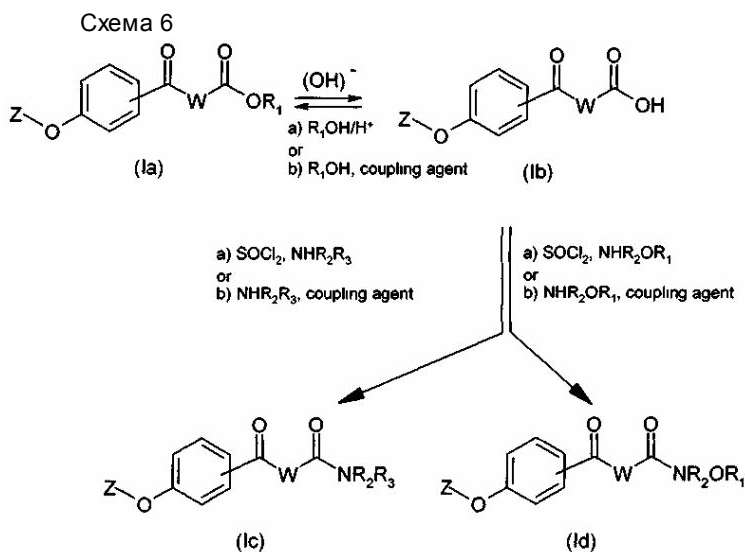


Відмінність альтернативного способу синтезу β -аланінів (III) полягає у додаванні відповідного аміну до α , β -ненасиченого ефіру, необхідного для вирішення задачі за винаходом (Схема 5).



Конверсія сполуки за формулою (I) в іншу сполуку спричинює трансформацію -CO-A-групи у зовсім іншу групу. Спостерігаються наступні мо-

дифікації: гідроліз замісника-COOR1, де -R1 являє собою одну з складових частин цілого, яким є -(C1-C4)-алкіл, для одержання відповідної карбонової кислоти; етеризація карбонових кислот (Ib) R1OH-спиртами; і, нарешті, амінування -CO-A-групи з метою одержання відповідних амідів. Звичайно використовуються традиційні способи гідролізу, наприклад, використання гідроокису лугу у водному метанолі. Способи амінування та етерифікації також відомі як такі, що завжди використовуються у подібних технологіях (схема 6).



Сполуками за даним винаходом є ліганди таких речовин, як PPAR γ і PPAR δ , тому вони, як і слід було очікувати, виявилися ефективними при профілактиці і/або лікуванні захворювань, викликаних PPAR γ або PPAR γ /PPAR δ , у тварин, включаючи людину. Таким чином, предметом винаходу є використання вказаних сполук у приготуванні лікарських речовин для профілактики і/або лікування станів, пов'язаних з хворобами обміну речовин, зокрема, інсуліннезалежними цукровими діабетами, ожирінням, гіперхолестеринеміями та іншими ліпід-опосередкованими патологіями, серцево-судинними захворюваннями, пов'язаними з метаболічним синдромом, запаленнями і загальними запальними процесами, наприклад, ревматизмом, атеросклерозом, псоріазом, запаленням кишкового тракту, захворюваннями кістки, зокрема, остеопорозом, раком, загоєнням шкірних ран і шкірними захворюваннями, пов'язаними з аномальною диференціацією епідермальних клітин, зокрема, формуванням келоїдів. Тому даний аспект винаходу стосується способу профілактики та лікування тварин, включаючи людину, страждаючих на згадані вище патології, який включає призначення (приймання) терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою (I).

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки (I) як активного інгредієнта, разом з відповідними кількостями на-

повнювачів, прийнятими з точки зору фармації. Переважно, сполуку призначають для орального, парентерального або місцевого введення в організм.

В описі та пунктах формули винаходу слово «містить» і похідні форми даного слова, наприклад, «що містить» не передбачає виключення добавок, компонентів, елементів або операцій. Повідомлення у рефераті, що супроводжує заяву, та у заявці, на основі якої проситься пріоритет, включені у дану заявку методом посилання.

Додаткові об'єкти винаходу, переваги та нові ознаки частково будуть розкриті в описі винаходу, а частково стануть зрозумілі кваліфікованим фахівцям в результаті аналізу опису і при практичному використанні винаходу. Далі винахід розкривається за допомогою наступних прикладів здійснення. Приклади подані тільки як ілюстративний матеріал і не є обмеженням при тлумаченні обсягу захисту.

Приклади здійснення

Користуючись обладнанням VARIAN GEMINI-200 MHz VARIAN UNITY-300 MHz, були зареєстровані $^1\text{H-NMR}$ -спектри сполук і одержані у вигляді ppm (δ) (частин на мільйон) експеріментальних значень відносно внутрішнього еталона TMS. Масові спектри були одержані за допомогою маспектрометра Agilent 1100 VL. Номенклатура різних сполук, використаних у даній заявці, базується на програмному забезпеченні AUTONOM (автоматич-

на номенклатура) з Beilstein Institute, у якому використана систематична номенклатура IUPAC.

Проміжні хімічні продукти (посередники) (IV)

Спосіб А

До розчину 1eq (екв) амінопохідною (III), 1eq (екв) кислоти (II), 1,3eq (екв) НОВТ і 1,3eq (екв) EDC у тетрагідрофурані, розчин характеризується як 0,2М в амінопохідному, додавали 2eq (екв) триетиламіну. Реактивну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого до неї додавали воду та дихлорметан. Потім органічний шар відокремлювали, а водний шар відразу ж екстрагували за допомогою дихлорметану. Органічні шари об'єднували, висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском і одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб В

До 0,1М розчину 1eq амінопохідного (III) у безводному дихлорметані додавали 2eq триетиламіну і 1,2eq відповідного хлорангіриду. Реактивну су-

міш або перемішуючи нагрівали зі зворотним холодильником (повертали назад у вигляді флегми) (вторинні аміни), або перемішували при кімнатній температурі (первинні аміни) протягом 18 годин, після чого обробляли водою, двічі - бікарбонатом натрію і, нарешті, соляним розчином (розсоллом). Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб С

До розчину 1eq амінопохідного (III) і 1eq відповідного хлорангіриду в етилацетаті, розчин характеризується 0,05М в амінопохідному, додавали Amberlyst 21 (200мг/ммол хлорангіриду). Реактивну суміш або перемішуючи нагрівали зі зворотним холодильником (повертали назад у вигляді флегми) (вторинні аміни), або перемішували при кімнатній температурі (первинні аміни). Після цього смола відфільтровували, а розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском. Одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Таблиця 1

Посередники	
IV.1	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-(4-гідроксибензойламіно)пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.52 (d, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.97 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (m, 2H)
IV.2	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-(3-гідроксибензойламіно)пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 406
IV.3	(2S)-3-Циклогексил-2-(4-гідроксибензойламіно)пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 406

Проміжні хімічні продукти (посередники) (IVa)

Спосіб D

Суспензію 1eq фенолу (V), 3eq безводного карбонату калію і 1,3eq Z-LG-похідного в етилацетаті, дана суспензія характеризується, приблизно, 0,5М у фенолі (V), нагрівали зі зворотним холодильником (повертали назад у вигляді флегми) протягом 18 годин. Потім суспензії давали можливість охолотитися і відфільтровували тверду речовину білого кольору. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб E

Суспензію 1eq фенолу (V), 3eq карбонату цезію, 1,3eq Z-LG-похідного і каталітичну кількість йодиду калію у безводному диметилформаміді (DMF), дана суспензія характеризується 0,1М у фенолі (V), нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Потім суспензії давали можливість охолотитися при кімнатній температурі і після цього додавали воду та етилацетат. Органічний шар тричі промивали соляним розчином (розсоллом), після чого висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб F

До 0,1М-розчину 1eq фенолу (V) у безводному DMF, з вмістом каталітичної кількості йодиду калію, додавали 1,1eq 60% гідриду натрію у парафі-

ні. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого до неї додавали 1,1eq Z-LG-похідного. Одержаний розчин перемішували при 80°C протягом 18 годин. Потім суспензії давали можливість охолотитися до кімнатної температури. Після обробки водою та етилацетатом органічний шар тричі промивали соляним розчином (розсоллом), після чого висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб G

До розчину 1eq фенолу (V), 2,2 Z-OH-похідного і 2,2eq трифенілфосфіну у тетрагідрофурані, розчин характеризується 0,2М у фенолі, додавали 2,2eq DEAD в атмосфері інертного газу. Реактивну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після цього розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском і одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб H

До 0,01М-розчину 1eq Z-OH-похідного у безводному DMF повільно з перемішуванням додавали 1,1eq 60% гідриду натрію у парафіні, причому дану операцію припиняли після утворення пухирців (барботування). Після цього додавали 1,2eq метилового ефіру 4-фторбензойної кислоти і суміш нагрівали при 80°C протягом 20

годин. Одержаний розчин обережно вливали у воду/на лід, і одержану суміш екстрагували чотири рази етилацетатом. Органічні екстракти п'ять разів промивали соляним розчином, після чого висушували в середовищі безводного сульфату магнію і

відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Таблиця 2

Посередники	
Vla.1	4-[2-(Дибензиламіно)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 8.00 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 10H), 6.85 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 2.91 (t, 2H)
Vla.2	4-[2-(2-Фенілоксазол-4-іл-5-метил)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.99-7.85 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)
Vla.3	3-[2-(Дибензиламіно)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.65-7.00 (m, 14H), 4.09 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 2.93 (t, 2H)
Vla.4	3-(4-Бутилбензилокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 299
Vla.5	4-(2-Піридин-2-ілетокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 258
Vla.6	4-(2-Нафтален-2-ілетокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 307
Vla.7	4-(4-Бутилбензилокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 299
Vla.8	3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 349
Vla.9	4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 349
Vla.10	3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 349

Проміжні хімічні продукти (посередники) (IVb)

Спосіб J

До 0,1M-розчину 1eq посередника (Vla) у суміші із співвідношенням тетрагідрофуран : метанол - 3:1 додавали від 1,5 до 10eq гідроокису літію 1M у воді. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого обробляли HCl 1N до досягнення pH=5-6 і двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб K

До 0,05M-розчину 1eq посередника (Vla) у метанолі додавали 5eq гідроокису калію, 1,4M. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого обробляли HCl 1N до досягнення pH кислоти (водневого показника кислоти), двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Таблиця 3

Посередники	
Vlb.1	4-[2-(Дибензиламіно)етокси]бензойна кислота; $^1\text{H-NMR}$: 7.98 (d, 2H), 7.47-7.27 (m, 10H), 6.91 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.95 (t, 2H)
Vlb.2	4-[2-(2-Фенілоксазол-4-іл-5-метил)етокси]бензойна кислота; $^1\text{H-NMR}$: 7.95-7.83 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)
Vlb.3	3-[2-(Дибензиламіно)етокси]бензойна кислота; $^1\text{H-NMR}$: 7.54-7.00 (m, 14H), 4.40 (t, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.39 (t, 2H)
Vlb.4	4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойна кислота; MS: 335
Vlb.5	3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойна кислота; MS: 335
Vlb.6	4-(2-Піридин-2-ілетокси)бензойна кислота; MS: 244
Vlb.7	3-(4-Бутилбензилокси)бензойна кислота; MS: 285
Vlb.8	4-(2-Нафтален-2-ілетокси)бензойна кислота; MS: 293
Vlb.9	4-(4-Бутилбензилокси)бензойна кислота; MS: 285
Vlb.10	3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойна кислота; $^1\text{H-NMR}$: 7.60 (br s, 2H), 7.43-7.22 (m, 8H), 7.10, (dd, H), 6.94 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H)

Проміжні хімічні продукти (посередники) (III)
Спосіб L

До суспензії 1eq фенолу (IV) і 2eq карбонату цезію у безводному диметилформаміді (DMF), дана суспензія характеризується 0,4M у фенолі, додавали LG₁-(CH₂)_s-LG₂. Реактивну суміш нагрівали при 90°C протягом 18 годин, а потім оброб-

ляли водою і 1,2-дихлоретаном. Органічний шар тричі промивали соляним розчином (розсолем), після чого висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Таблиця 4

Посередники	
VIII.1	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(2-хлороетокси)бензоламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.71 (d, 2H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.01 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (m, 2H)
VIII.2	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(2-хлороетокси)бензоламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.50-7.25 (m, 8H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.27 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)

Проміжні хімічні продукти (посередники) (Xa),
(XVIa) (XIa)

Відповідно до будь-якого із способів D, E, F, починаючи від посередників (IX), були синтезовані наступні сполуки.

Таблиця 5

Посередники	
Xa.1	4-[2-(3-Метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 8.02 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)
Xa.2	3-[2-(3-Метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 339
XVIa.1	3-[2-(3-Метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 339
XVIa.2	4-[2-(3-Метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 339
XIa.1	3-[2-(Тіофен-2-ілсульфаніл)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 295

Проміжні хімічні продукти (посередники) (Xb),
(XVIb) (XIb)

Відповідно до будь-якого із способів J, K, починаючи від посередників (Xa), (XVIa), (XIa), були синтезовані наступні сполуки.

Таблиця 6

Посередники	
Xb.1	4-[2-(3-Метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойна кислота; MS: 325
Xb.2	3-[2-(3-Метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойна кислота; MS: 325
XVIb.1	3-[2-(3-Метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензойна кислота; MS: 325
XVIb.2	4-[2-(3-Метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензойна кислота; MS: 325
XIb.1	3-[2-(Тіофен-2-ілсульфаніл)етокси]бензойна кислота; MS: 281

Проміжний хімічний продукт (посередник) (XIV)

Відповідно до будь-якого із способів від D до G, починаючи від фенолу (V) і амінів (XIa) або (XIb), були синтезовані наступні сполуки.

Таблиця 7

Посередники	
XIV.1	3-[2-[Бензил-(2,2,2-трифторацетил)аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 382
XIV.2	4-[2-[Бензил-(2,2,2-трифторацетил)аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 382

Проміжний хімічний продукт (посередник) (XV)
Наступні сполуки були синтезовані або відповідно до будь-якого із способів від D до F, почина-

ючи від будь-якого з посередників (IX) і відповідного аміну, або відповідно до способу M, починаючи від посередника (XIV).

Спосіб М

До 0,1М-розчину 1eq посередника (IV) (PG=трифторацетил) у суміші тетрагідрофуран:метанол (3:1) додавали 5eq гідроокису літію, 1М, у воді. Одержану суміш перемішували до повного розчинення, потім розбавляли сумішшю води та етилацетату, після чого окисляли до pH=5 за допомогою HCl 1N. Органічні шари висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфіль-

тровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок розчиняли в метанолі (0,1М) і обробляли 3,2eq тіонілхлориду. Розчин піддавали нагріву зі зворотним холодильником протягом 18 годин і давали можливість остигнути до кімнатної температури. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а твердий залишок руйнували за допомогою гексану.

Таблиця 8

Посередники	
XV.1	4-(2-Бензиламіноетокси)бензойної кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.96 (d, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.89 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (t, 2H); MS: 286
XV.2	4-(2-Бензиламіноетокси)бензойної кислоти метиловий ефір; MS: 286

Проміжний хімічний продукт (посередник)
(XVIIa)

Наступні сполуки були синтезовані відповідно до будь-якого із способів від А до С, починаючи від посередника (XV) і відповідних кислот.

Таблиця 9

Посередники	
XVIIa.1	4-[2-(N-Бензил-N-бензиламіно)етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.99 (d, 2H), 7.43-6.77 (m, 12H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.35-3.65 (m, 4H), 3.90 (s, 3H); MS: 286
XVIIa.2	4-[2-[N-Бензил-N-(піридин-3-ілкарбоніл)аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 8.80-6.85 (m, 13H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 4H), 3.86 (s, 3H)

Проміжний хімічний продукт (посередник)
(XVIIb)

Наступні сполуки були синтезовані відповідно до способів від J до K, починаючи від посередника (XVIIa).

Таблиця 10

Посередники	
XVIIb.1	4-[2-N-Бензил-N-бензиламіно)етокси]бензойна кислота; $^1\text{H-NMR}$: 8.06 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 12H), 4.94-4.71 (m, 2H), 4.37-3.67 (m, 4H)
XVIIb.2	4-[2-[N-Бензил-N-(піридин-3-ілкарбоніл)аміно]етокси]бензойна кислота; $^1\text{H-NMR}$: 8.75-6.85 (m, 13H), 4.91-4.72 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 4H)

Приклад (Ia)
Сполуки за формулою (Ia), подані у Таблиці 11, були синтезовані відповідно до будь-якого із

способів від D до G, починаючи від посередника (IV):

Таблиця 11

Приклади	
1	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(3-фенілапілокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.73 (d, 2H), 7.43-7.25 (m, 10H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.42 (dt, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.75 (dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H)
2	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(4-феноксибензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.71 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.07-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H)
3	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(біфеніл-4-ілметокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.72 (d, 2H), 7.65-7.26 (m, 14H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10-5.00 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
4	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(3-феноксибензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.08-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
5	(2S)-2-[[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксибензил)пропіонової кислоти метиловий ефір; $^1\text{H-NMR}$: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H)

Продовження таблиці 11

6	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-(4-фенетилоксибензойламіно)-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.30 (m, 10H), 7.04 (d, 2H), 6.92-6.88 (m, 4H), 6.45 (d, 1H), 5.06-5.00 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 4H)
7	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-фенілпропокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.43-7.22 (m, 10H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.06-5.02 (m, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.12 (m, 2H);
8	(2S)-2-[4-(4-Бензилоксидибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.46-7.35 (m, 13H), 7.06-6.97 (m, 7H), 6.89 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H)
9	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(біфеніл-2-ілметокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 572
10	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-(3-фенілалілокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 522
11	(2S)-2-[3-(4-Бензилоксидибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.47-7.26 (m, 15H), 7.13-7.00 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H)
12	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-(біфеніл-4-ілметокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 572
13	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-(3-феноксибензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 588
14	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-(3-фенілпропокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 524
15	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(4-бутоксидибензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 568
16	(2S)-2-[4-(4-Бутоксидибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 468
17	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(тіофен-3-ілметокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 488
18	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-бромобензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 575
19	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-бромобензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 575
20	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-хлоробензилокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 530
21	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-хлоробензилокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 530
22	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-фторобензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 514
23	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-метилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 496
24	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-трифторометилбензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 564
25	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метоксибензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 526
26	(2S)-2-[4-(3-бромобензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 475
27	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метилбензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 510
28	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-трифторометилбензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 564
29	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-о-толїлетокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 524
30	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[3-(4-пропоксифенокси)пропокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 598
31	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-метоксибензилокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 526
32	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-етоксибензилокси)бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 540
33	3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[(дифенілкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.64 (d, 2H), 7.41-7.26 (m, 15H), 7.03 (d, 2H), 6.91-6.81 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 2H)

Продовження таблиці 11

34	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[(бензилбензилкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.40-6.77 (m, 21H), 6.54 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 2H)
35	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[(добензилкарбамоїл) метокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.16 (m, 15H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.53 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.29-3.10 (m, 2H)
36	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(10,11-дигідродибензо[d,f]азепін-5-іл)-2-оксоетокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 19H), 6.49 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.17 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 2H)
37	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[(дифенілкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонова кислота ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.37-6.66 (m, 22H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H)
38	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[(3-метоксибензил)фенілкарбамоїл]-метокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 645
39	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[(циклогексилфенілкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 621

Сполуки за формулою (Ia), подані у таблиці 12, були синтезовані відповідно до способів від А до С, починаючи від посередника (VIb):

Таблиця 12

Приклади	
40	{[4-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксибензил)аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.42-6.75 (m, 23H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.30-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.90 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)
41	{(3-Бензилоксибензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.42-6.89 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.87 (t, 2H), 1.32-1.19 (m, 3H)
42	{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксибензил)аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.40-6.84 (m, 23H), 4.78-4.56 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.86 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
43	{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(4-феноксибензил)аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.41-6.90 (m, 23H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.71 (s, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
44	{(4-терт.-Бутилбензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.41-6.80 (m, 18H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.25-3.42 (m, 10H), 2.87 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 12H)
45	{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-бензилоксибензил)аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.41-6.80 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.30-3.68 (m, 10H), 2.86 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
46	{(4-Бензилоксибензил)-[4-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.47-7.23 (m, 19H), 6.97 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.22-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.89 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)
47	3-(5-Бензилокси-N-індол-3-іл)-2-[4-(2-дибензиламіноетокси)-бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.41-7.22 (m, 14H), 7.00 (dd, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
48	2-[4-(2-Дибензиламіноетокси)-бензоїламіно]-3-(1-метил-1H-індол-3-іл)пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.21 (m, 12H), 7.08 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.75-3.72 (m, 10H), 3.43 (d, 2H), 2.90 (t, 2H)
49	3-(5-Бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-[3-(2-дибензиламіноетокси)-бензоїламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.95 (s, 1H), 7.41-7.19 (m, 14H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)

Продовження таблиці 12

50	{{(3-Бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.28 (m, 14H), 7.06-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.11-3.88 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
51	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.26 (m, 14H), 6.96-6.82 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
52	3-{{(4-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.13-6.93 (m, 9H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.60 (brs, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.27 (m, 3H)
53	{{(4-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.42-7.28 (m, 13H), 7.11-6.95 (m, 9H), 5.07-4.99 (m, 6H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.13-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
54	{{(3-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.46-7.26 (m, 13H), 7.11-6.80 (m, 9H), 5.09-4.94 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.14-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
55	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.25 (m, 13H), 7.02-6.90 (m, 7H), 6.78 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 2H), 2.72-2.39 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
56	3-[[4-Бензилоксибензоїл]-(3-бензилоксибензил)]аміно-пропіонової кислоти етиловий ефір; MS: 524
57	3-{{(4-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонової кислоти етиловий ефір; MS: 631
58	(2S)-2-[3-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]-3-циклогексил-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.62 (t, 2H), 1.78-0.90 (m, 20H)
59	2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бромовеніл)-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.06-6.93 (m, 7H), 6.50 (d, 1H), 5.09-5.03 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)
60	2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-фторовеніл)-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 6H), 7.11-6.93 (m, 9H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.02 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H)
61	3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-нафтаген-2-іл-етокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти етиловий ефір; MS: 560
62	3-{{[4-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксibenзил)аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.40-7.23 (m, 16H), 7.13 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.62 (m, 9H), 2.88 (t, 2H), 2.67 (m, 2H)
63	3-{{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]нафтаген-2-ілметиламіно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.80 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 13H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.93-4.70 (m, 2H), 4.03-3.91 (t, 2H), 3.80-3.55 (m, 9H), 2.81-2.50 (m, 4H)
64	3-{4-терт.-Бутилбензил}-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.39-7.20 (m, 14H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.72-4.50 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.86 (m, 2H), 2.71-2.48 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)
65	3-{{(4-Бромобензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.47 (d, 2H), 7.39-7.20 (m, 12H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.68-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.46 (m, 2H)
66	3-{{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксibenзил)аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.22 (m, 16H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 4H), 4.72-4.49 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.45 (m, 2H)
67	3-{{[4-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(4-феноксibenзил)аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.40-7.14 (m, 17H), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.78 (d, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.65 (m, 9H), 2.89 (t, 2H), 2.66 (m, 2H)
68	(2S)-2-[4-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]-3-фенілпропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 446
69	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 552
70	(2S)-2-[4-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]-3-циклогексил-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 452
71	{{(3-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.18 (m, 12H), 6.93-6.80 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.11-3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

Продовження таблиці 12

72	{(4-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.50-7.12 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
73	3-{(3-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 566
74	3-{(4-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.13 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (brs, 2H), 3.66-3.60 (m, 5H), 2.62 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
75	(2S)-2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексил-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.06-6.92 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.77-0.95 (m, 13H)
76	(2S)-2-[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексил-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.44-7.28 (m, 9H), 7.10-6.93 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.08 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.81-0.91 (m, 13H)
77	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 552
78	(2S)-2-[3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-фенілпропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 496
79	(2S)-2-[3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексил-пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 502
80	{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.41-7.16 (m, 12H), 7.10-6.80 (m, 5H), 5.06-4.92 (m, 4H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.90 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
81	3-{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.41-7.17 (m, 10H), 7.010-6.77 (m, 7H), 5.05-5.04 (m, 4H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
82	(2S)-[3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]феніл оцтової кислоти метиловий ефір; MS: 482
83	(2S)-2-[4-[2-Метилхіноксалін-2-ілокси]етокси]бензойламіно}-3-фенілпропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 486
84	(2S)-[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]фенілоцтової кислоти метиловий ефір; MS: 482
85	(2S)-2-[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-феніл пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 496
86	{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.25 (m, 14H), 7.10-6.75 (m, 8H), 5.08-4.89 (m, 6H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 3H)
87	3-{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.45-7.24 (m, 14H), 7.00-6.77 (m, 8H), 5.08-4.88 (m, 6H), 4.71-4.51 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 5H), 2.72-2.39 (m, 2H)
88	(2S)-[4-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]феніл оцтової кислоти метиловий ефір; MS: 432
89	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-піридин-2-ілокси)-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 511
90	{[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензоїл]-(4-бензилоксибензил)-аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; MS: 602
91	{[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензоїл]-(3-бензилоксибензил)-аміно}-оцтової кислоти етиловий ефір; MS: 602
92	3-(4-Бензилоксибензил)-2-{(3-бензилфенетилкарбамоїл)метокси}-бензойламіно}-пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.41-7.23 (m, 16H), 7.16-7.05 (m, 5H), 6.98-6.98 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 14H), 5.06-4.93 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.85 (t, 2H); MS: 657
93	{(3-Бензилфенілкарбамоїл)метоксибензойламіно}-тіофен-3-іл-оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.40-7.31 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 6H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 4H), 5.88 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: 515

Сполуки за формулою (Iaa), (Iab), (Iae), показані у таблиці 13, були синтезовані відповідно до

способів D-F, починаючи від посередника (VIII) і відповідних спиртів, тіолів або амінів:

Таблиця 13

Приклади	
94	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(бромфенокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 15H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.03 (m, 3H), 4.33 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H)
95	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.99-6.87 (m, 17H), 6.54 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
96	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-[2-(2,6-диметилфенокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.44-7.36 (m, 9H), 7.14-6.90 (m, 7H), 6.57 (d, 1H), 5.07-5.03 (m, 3H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 6H),
97	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 527
98	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(хінолін-8-ілокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 577
99	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(4-імідазол-1-іл-фенокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 592
100	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(2-метилбензотіазол-5-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 597
101	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 580
102	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(хінолін-7-ілокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 577
103	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(хінолін-2-ілокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 577
104	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[3-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 606
105	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(1-метил-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 532
106	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(2-фторофенілсульфаніл)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.50-7.25 (m, 7H), 7.25-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.08-6.98 (m, 3H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H); MS: 560
107	(2S)-2-[4-[2-(4-Бромфенілсульфаніл)етокси]бензойламіно]-3-циклогексилпропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.74 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 521
108	(2S)-3-Циклогексил-2-[4-[2-(2-метоксифенілсульфаніл)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.73 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 4H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 472
109	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(2-метоксифенокси)етокси]-бензойламіно]пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.60-6.50 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.40-4.28 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H); MS: 556
110	(2S)-2-[4-(2-N-Бензиламіноетокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.68 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 10H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (m, 2H) 3.06 (t, 2H)

Сполуки за формулою (Iaa) у (Iab), подані у Таблиці 14, були синтезовані відповідно до спосо-

бів A або C, починаючи від посередника (Xb) або (Xlb):

Таблиця 14

Приклади	
111	((4-Бензилоксибензил)-{4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензоїл}аміно)оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.00-6.96 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.73-4.62 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)
112	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-{3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно}пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.13 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.08-5.03 (m, 3H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
113	3-((3-Бензилоксибензил)-{3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензоїл}аміно)пропіонової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.95 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 7.03-6.78 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.55-4.00 (m, 6H), 3.72 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 5H), 1.27 (m, 3H)
114	((3-Бензилоксибензил)-{4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензоїл}аміно)оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.29 (m, 10H), 6.97-6.82 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.12-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (m, 3H)
115	3-((3-Бензилоксибензил)-{4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензоїл}аміно)пропіонової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 8H), 6.97-6.78 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.75-2.64 (s, 5H), 1.25 (m, 3H)
116	3-((3-Бензилоксибензил)-{3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензоїл}аміно)оцтової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.12-6.80 (m, 5H), 5.05 (m, 2H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 3H)
117	(2S)-3-(4-Бромфеніл)-2-{4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензойламіно}пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.02-6.98 (m, 4H), 6.52 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
118	(2S)-3-(4-Фторофеніл)-2-{4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензойламіно}пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.11-6.94 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
119	(2S)-3-Циклогексил-2-{4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензойламіно}пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
120	(2S)-3-Циклогексил-2-{3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]-бензойламіно}пропіонової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.93 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
121	{Тіофен-3-ілметил-{3-[2-(тіофен-2-ілсульфаніл)етокси]бензоїл}-аміно}оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.85 (m, 2H), 7.78-4.55 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H); MS: 448
122	{Тіофен-2-іл{3-[2-(тіофен-2-ілсульфаніл)етокси]бензоїл}аміно}оцтової кислоти метиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.54 (m, 4H), 3.14 (t, 2H); MS: 434
123	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-{3-[2-(3-метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензойламіно}пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 592.
124	(2S)-3-((4-Бензилоксибензил)-{3-[2-(3-метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензоїл}аміно)пропіонової кислоти метиловий ефір; MS: 606

Сполуки за формулою (Ia), подані у Таблиці 15, були синтезовані відповідно до способів N або P, починаючи від сполук за формулою (Ib).

Спосіб N:

До розчину 1eq сполуки за формулою (Ib), 1,3eq НОВТ і 1,3eq EDC у тетрагідрофурані, розчин характеризується 0,2M у сполуді за формулою (Ib), додавали 2eq триетиламіну і 5eq відповідного

спирту. Реактивну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого до неї додавали воду та дихлорметан. Органічний шар відокремлювали, а водний шар відразу ж екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, висушували в середовищі безводного сульфату і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском.

Спосіб Р
1eq споуки за формулою (Ib) розчиняли у відповідному спирті і додавали 2 краплі концент-

рованої H₂SO₄. Розчин перемішували при кімнатній температурі, а розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском.

Таблиця 15

Приклади	
125	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти етиловий ефір; ¹ H-NMR: 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.03 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)
126	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти ізопропіловий ефір; MS: 620
127	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонової кислоти пропіловий ефір; MS: 620

Приклад (Ib)

Спосіб Q

До 0,1M-розчину 1eq хлориду відповідної кислоти (відповідного кислотного хлориду) у тетрагідрофурані або діоксані додавали водний розчин похідного амінокислоти і 2eq гідрохлориду натрію. Одержану суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали HCl 1N до досягнення водневого показника кислоти pH, після чого розчин двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Спосіб R

До суміші з 1eq кислоти за формулою (II), 1, 3eq НОВТ і 1,3eq EDC додавали тетрагідрофуран

або діоксан, і одержаний розчин (0,2M у кислоті за формулою (II)), перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали водний розчин 1eq похідного амінокислоти і 2eq гідроокису натрію. Реактивну суміш перемішували при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали HCl 1N до досягнення водневого показника кислоти pH, після чого розчин двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували в середовищі безводного сульфату натрію і відфільтровували. Розчинник видаляли методом дистиляції під пониженим тиском, а одержаний залишок очищали методом колончастої хроматографії.

Споуки за формулою (Ib), подані у Таблиці 16, були синтезовані відповідно до способів Q або R, починаючи від посередників (VIb):

Таблиця 16

Приклади	
128	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)-етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.90-6.80 (m, 18H), 5.00 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
129	(2S)-2-(4-Бензилоксибензойламіно)-3-(4-бензилоксибензил)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.37-7.31 (m, 10H), 7.08 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H)
130	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-добензиламіноетокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 8.00-6.75 (m, 24H), 4.88 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.35-3.14 (m, 2H), 3.08 (t, 2H)
131	(2R)-2-[4-(2-Добензиламіноетокси)бензойламіно]-3-(1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.72-6.74 (m, 20H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.89 (t, 2H)
132	3-(4-терт-Бутилфеніл)-2-[4-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.50-7.11 (m, 14H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.38-3.16 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.20 (s, 9H)
133	3-(4-Бромфеніл)-2-[4-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.43-7.24 (m, 12H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.07 (t, 2H)
134	3-біфеніл-2-іл-2-[4-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.46-7.17 (m, 21H), 6.72 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.44-3.09 (m, 2H), 2.98 (t, 2H)

Продовження таблиці 16

136	3-біфеніл-4-іл-2-[4-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.63 (d, 2H), 7.45-7.22 (m, 19H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.44-3.23 (m, 2H), 3.03 (t, 2H)
137	3-(4-терт.-Бутилфеніл)-2-[3-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.45-6.82 (m, 19H), 4.90 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.36-3.02 (m, 4H), 1.16 (s, 9H)
138	3-(4-Бромфеніл)-2-[3-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.52-6.85 (m, 19H), 4.98 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.51-3.03 (m, 4H)
139	3-(3-Бромфеніл)-2-[3-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.60-6.88 (m, 19H), 4.83 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.32-3.05 (m, 4H)
140	3-Біфеніл-2-іл-2-[3-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.50-6.88 (m, 24H), 4.93 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H)
141	2-[4-(2-Добензиламіноетокси)бензойламіно]-3-(3-феноксифеніл)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 8.06-6.74 (m, 24H), 4.90 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40-2.92 (m, 4H)
142	3-(5-Бromo-1H-індол-3-іл)-2-[4-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.81-7.20 (m, 17H), 6.90 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.58-3.31 (m, 2H), 3.11 (t, 2H)
143	2-[3-(2-Добензиламіноетокси)бензойламіно]-3-(3-феноксифеніл)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.44-6.88 (m, 24H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.34-3.03 (m, 4H)
144	3-(5-Бromo-1H-індол-3-іл)-2-[3-(2-добензиламіноетокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.79-7.20 (m, 19H), 4.96 (m, 1H), 4.23 (m, 6H), 3.52-3.24 (m, 4H)
145	(2S)-2-[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.45-7.21 (m, 14H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 5.06-4.99 (m, 7H), 3.31 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H)

Сполуки за формулою (Ib), подані у таблиці 17, були синтезовані відповідно до способів J або K, починаючи від сполук за формулою (Ia):

Таблиця 17

Приклади	
146	{[4-(2-Добензиламіноетокси)бензоіл]-3-феноксифеніл}аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.66-6.88 (m, 23H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 2H)
147	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-фенілагілокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.40-6.84 (m, 17H), 6.71 (d, 1H), 6.36 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H)
148	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(4-феноксифенілокси)-бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.34-6.79 (m, 20H), 4.99 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
149	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(біфеніл-4-ілметокси)-бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.82-6.91 (m, 22H), 5.28 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H)
150	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-феноксифенілокси)-бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.36-6.77 (m, 20H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
151	(2S)-2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.34-6.77 (m, 20H), 5.00 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2H)
152	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-(4-фенетилоксибензойламіно)-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.63 (d, 2H), 7.39-7.24 (m, 10H), 7.19 (d, 2H), 6.92-6.86 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 5.01-4.92 (m, 3H), 4.19 (t, 2H), 3.26-3.07 (m, 4H)
153	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-фенілпропокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.39-7.18 (m, 10H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.86 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.97 (t, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)
154	{(4-Бензилоксибензил)-[4-(2-добензиламіноетокси)бензоіл]аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.31-6.40 (m, 23H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.90-3.60 (m, 8H), 2.74 (m, 2H)
155	{(3-Бензилоксибензил)-[4-(2-добензиламіноетокси)бензоіл]аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.60-6.91 (m, 23H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.76-3.68 (m, 10H), 3.40-3.20 (m, 2H)

Продовження таблиці 17

156	{{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксibenзил)аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.58-6.88 (m, 23H), 4.79-3.71 (m, 10H), 3.32-3.17 (m, 2H)
157	{{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(4-феноксibenзил)аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.61-6.94 (m, 23H), 4.80-3.71 (m, 10H), 3.35-3.15 (m, 2H)
158	{{(4-терт.-Бутилбензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; 7.65-6.92 (m, 18H), 4.78-3.38 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 9H)
159	{{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-бензилоксибензил)аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.60-6.76 (m, 23H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.74-3.15 (m, 12H)
160	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.99-6.86 (m, 17H), 6.57 (d, 1H), 4.99 (m, 3H), 4.86 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.39-3.12 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)
161	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(3-бромфенокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.33-6.79 (m, 15H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.25-3.02 (m, 2H)
162	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[4-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; MS: 629
163	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.52-7.16 (m, 17H), 7.05-6.62 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 4.75-4.51 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.14-2.83 (m, 2H), 2.78-2.33 (m, 2H)
164	3-{{(4-Бензилоксибензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.38-7.15 (m, 17H), 7.06-6.71 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.66-4.38 (m, 2H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.81-3.44 (m, 6H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H)
165	2-[4-(2-Дибензиламіноетокси)бензойламіно]-3-(1-метил-1H-індол-3-іл)пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.50-7.47 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 9H), 7.09-6.83 (m, 5H), 6.53 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 6H), 3.39 (m, 5H), 2.83 (m, 2H)
166	3-(5-Бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-[4-(2-дибензиламіноетокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.40-7.19 (m, 15H), 6.97 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.68 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 2.76 (m, 2H)
167	3-(5-Бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-[3-(2-дибензиламіноетокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.27-7.05 (m, 15H), 6.92-6.85 (m, 4H), 6.72-6.50 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.66 (m, 2H)
168	{{(4-Бензилоксибензил)-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензоїл]аміно}оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60-7.25 (m, 10H), 7.06 (d, 1H), 6.90-6.88 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.80 (t, 2H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.04-3.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)
169	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-[2-(2,6-диметилфенокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.43-7.30 (m, 9H), 7.24-6.91 (m, 7H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.00 (m, 3H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.32 (s, 6H)
170	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензоїл]аміно}пропіонова кислота; MS: 592
171	{{(3-Бензилоксибензил)-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензоїл]аміно}оцтова кислота; MS: 578
172	{{(3-Бензилоксибензил)-[3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензоїл]аміно}оцтова кислота; MS: 578
173	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензоїл]аміно}пропіонова кислота; MS: 592
174	{{(3-Бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.45-7.30 (m, 14H), 7.05-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H)
175	3-{{(3-Бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.46-7.25 (m, 13H), 7.06-6.78 (m, 9H), 5.07 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)
176	3-{{(4-Бензилоксибензил)-[4-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.11-6.93 (m, 9H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)
177	{{(4-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.11-6.91 (m, 9H), 5.08-4.98 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.16-3.86 (m, 2H)
178	{{(3-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.07-6.80 (m, 9H), 5.09-4.93 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.17-3.86 (m, 2H)

Продовження таблиці 17

179	3-{(3-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.45-7.23 (m, 13H), 7.03-6.89 (m, 8H), 6.75 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 6H), 4.73-4.50 (m, 2H), 3.69-3.47 (m, 2H), 2.73-2.35 (m, 2H)
180	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-{3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)-етокси]бензойламіно}пропіонова кислота; MS: 578
181	3-{(4-Бензилоксибензоїл)-(3-бензилоксибензил)аміно}пропіонова кислота; MS: 496
182	3-{(3-Бензилоксибензил)-[3-(3-бензилоксибензилокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.41-7.26 (m, 13H), 7.02-6.92 (m, 9H), 5.06-4.98 (m, 6H), 4.69-4.46 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.71-2.43 (m, 2H)
183	(2S)-2-[4-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксибензил)пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.68 (d, 2H), 7.44-7.30 (m, 12H), 7.10 (d, 2H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.89 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.02 (s, 4H), 4.95 (t, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
184	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(біфеніл-2-ілметокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.64-7.55 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 13H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.84 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
185	(2S)-2-[3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бензилоксибензил)пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.46-7.18 (m, 15H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 5.05-4.97 (m, 5H), 3.30 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H)
186	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(3-фенілалілокси)бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.41-7.18 (m, 13H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.38 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H)
187	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(біфеніл-4-ілметокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.50-6.75 (m, 22H), 4.98 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H)
188	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(3-феноксибензилокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.40-7.20 (m, 11H), 7.12-6.89 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 5H), 3.29 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H)
189	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(3-фенілпропокси)бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.40-7.16 (m, 13H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.08 (m, 2H)
190	(2S)-2-[3-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота; MS: 438
191	(2S)-3-(4-Бромобензил)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 551
192	(2S)-3-(4-Фторобензил)-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 490
193	(2S)-2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-бромобензил)пропіонова кислота; MS: 561
194	(2S)-2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-(4-фторобензил)пропіонова кислота; MS: 500
195	3-{[4-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксибензил)аміно}пропіонова кислота; MS: 615
196	3-{[4-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(4-феноксибензил)аміно}пропіонова кислота; MS: 615
197	3-{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]нафтален-2-ілметиламіно}пропіонова кислота; MS: 573
198	3-{(4-терт.-Бутилбензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]-аміно}пропіонова кислота; MS: 579
199	3-{Біфеніл-4-ілметил-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}пропіонова кислота; MS: 599
200	3-{(4-Бромобензил)-[3-(2-дибензиламіноетокси)бензоїл]аміно}пропіонова кислота; MS: 601
201	3-{[3-(2-Дибензиламіноетокси)бензоїл]-(3-феноксибензил)аміно}пропіонова кислота; MS: 615
202	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 513
203	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(хінолін-8-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 563
204	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(4-імідазол-1-іл-фенокси)-етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 578
205	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-нафтален-2-іл-етокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.80-7.76 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.06 (d, 2H), 6.89-6.83 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.24-3.20 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H)

Продовження таблиці 17

206	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(2-метилбензотіазол-5-ілокси)-етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 583
207	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 566
208	(2S)-2-[4-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]-3-фенілпропіонова кислота; MS: 432
209	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 538
210	(2S)-2-[4-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота; MS: 438
211	(2S)-3-Циклогексил-2-[4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 478
212	(2S)-3-Циклогексил-2-[3-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 478
213	(2S)-2-[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота; MS: 488
214	(2S)-2-[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота; MS: 488
215	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[3-(4-бутилбензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 538
216	{(3-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; MS: 538
217	{(4-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; ¹ H-NMR: 7.50-7.10 (m, 13H), 6.97 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (q, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H);
218	3-{(3-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонова кислота; MS: 552
219	3-{(4-Бензилоксибензил)-[4-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; MS: 552
220	[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]фенілоцтова кислота; MS: 468
221	(2S)-2-[3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-фенілпропіонова кислота; MS: 482
222	(2S)-2-[3-(4-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота; MS: 488
223	{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; MS: 538
224	3-{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бутилбензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонова кислота; MS: 552
225	(2S)-2-[4-[2-(3-Метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]-3-фенілпропіонова кислота; MS: 472
226	[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]фенілоцтова кислота; MS: 468
227	(2S)-2-[3-(3-Бензилоксибензилокси)бензойламіно]-3-фенілпропіонова кислота; MS: 482
228	{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-оцтова кислота; MS: 588
229	3-{(3-Бензилоксибензил)-[3-(4-бензилоксибензилокси)бензоїл]аміно}-пропіонова кислота; MS: 602
230	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(хінолін-2-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 563
231	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-[2-(хінолін-7-ілокси)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 563
232	[4-(4-Бутилбензилокси)бензойламіно]фенілоцтова кислота; MS: 418
233	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(4-бутоксibenзилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 554
234	{[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензоїл]-(4-бензилоксибензил)аміно}-оцтова кислота; MS: 574
235	{[4-(3-Бензилоксибензилокси)бензоїл]-(3-бензилоксибензил)аміно}-оцтова кислота; MS: 574
236	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-піридин-2-іл-етокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 497
237	(2S)-2-[4-(4-Бутоксibenзилокси)бензойламіно]-3-циклогексилпропіонова кислота; MS: 454
238	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-бромобензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 561
239	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(3-бромобензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 561
240	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-хлоробензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 516
241	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(3-хлоробензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 516
242	(2S)-3-(4-Бензилоксибензил)-2-[4-(2-фторобензилокси)бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 500

Продовження таблиці 17

243	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метилбензилокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; MS: 496
244	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-метилбензилокси)бензойламіно]-пропіонова кислота; MS: 496
245	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(3-трифторметилбензилокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 550
246	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-трифторметилбензилокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 550
247	(2S)-2-[4-(3-Бромобензилокси)бензойламіно]-3-циклогексил-пропіонова кислота; MS: 461
248	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-(2-метоксибензилокси)-бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 512
249	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[(бензилфенілкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.38-6.99 (m, 17H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.32-3.10 (m, 2H)
250	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[(дибензилкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.64 (d, 2H), 7.41-6.84 (m, 21H), 6.64 (d, 1H), 5.03-4.91 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H)
251	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[2-(10,11-дигідродибензо[b,f]-азепін-5-іл)-2-оксоетокси]бензойламіно]-пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.38-7.06 (m, 15H), 6.87 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.04-4.93 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.37-3.20 (m, 4H), 2.89-2.74 (m, 2H)
252	(2S)-2-[4-[2-(Бензоїлбензиламіно)етокси]бензойламіно]-3-(4-бензилоксифеніл)пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.38-6.61 (m, 22H), 4.98 (m, 3H), 4.69-3.63 (m, 6H), 3.34-3.13 (m, 2H)
253	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-(4-[2-бензил(піридин-3-карбоніл)-аміно]етокси)бензоїламінопропіонова кислота; ¹ H-NMR: 8.70-6.74 (m, 23H), 5.01-4.89 (m, 3H), 4.88-3.61 (m, 6H), 3.35-3.14 (m, 2H)
254	[[4-[2-(Бензоїлбензиламіно)етокси]бензоїл]-(4-бензилоксибензил)-аміно]оцтова кислота; ¹ H-NMR: 1.19-6.1 A (m, 23H), 5.06 (s, 2H), 4.89-3.61 (m, 10H)
255	[[4-Бензилоксибензил]-(4-[2-бензил(піридин-3-карбоніл)аміно]-етокси)бензоїл]аміно]оцтова кислота; ¹ H-NMR: 8.64 (d, 1H), 7.79-6.80 (m, 21H), 5.06 (s, 2H), 4.87-3.65 (m, 10H)
256	{Тіофен-3-ілметил-{3-[2-(тіофен-2-ілсульфаніл)етокси]бензоїл}-аміно}оцтова кислота; MS: 434
257	{Тіофен-2-іл-{3-[2-(тіофен-2-ілсульфаніл)етокси]бензойламіно}-оцтова кислота; MS: 420.
258	{3-[(Бензилфенілкарбамоїл)метокси]бензойламіно}тіофен-3-іл-оцтова кислота; MS: 501
259	3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-[(бензилфенетилкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 7.41-7.00 (m, 21H), 6.90-6.75 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H); 3.35-3.05 (m, 2H), 2.60-2.05 (m, 2H); MS: 643
260	3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[(фенілпіридин-2-іл-карбамоїл)метокси]бензойламіно]пропіонова кислота; ¹ H-NMR: 9.92 (d, 1H), 7.62-7.40 (m, 6H), 7.35 (d, 2H), 7.30-7.10 (m, 7H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (2H), 6.75 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H)
261	3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[(циклогексилфенілкарбамоїл)метокси]-бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 607
262	3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[4-[(терт.-бутилциклогексилкарбамоїл)-метокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 587
263	3-(4-Бензилоксифеніл)-2-(4-[[2-фторофеніл]тіофен-2-іл-метилкарбамоїл]метокси)бензойламінопропіонова кислота; MS: 639
264	(2S)-3-(4-Бензилоксифеніл)-2-[3-[2-(3-метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензойламіно]пропіонова кислота; MS: 578
265	(2S)-3-((4-Бензилоксибензил)-{3-[2-(3-метил-2-оксо-2H-хіноксалін-1-іл)етокси]бензоїл}аміно)пропіонова кислота; MS: 592

Приклади (Ic) і (Id)

Сполуки за формулою (Ic) і (Id), подані у Таблиці 18, були синтезовані відповідно до будь-якого

із способів A-C, беручи початок від сполук за формулою (Ib) та амінних похідних HNR₂R₃ або HNR₂OR₁

Таблиця 18

Приклади	
266	N-[(1S)-2-(4-Бензилоксифеніл)-1-диметилкарбамоїлетил]-4-фенетилоксibenзамід; ¹ H-NMR: 7.75 (d, 2H), 7.44-6.88 (m, 16H), 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
267	N-[(1S)-2-(4-Бензилоксифеніл)-1-диметилкарбамоїлетил]-4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензамід; 7.96-7.29 (m, 9H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), ¹ H-NMR: 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
268	N-[(1S)-2-(4-Бензилоксифеніл)-1-гідроксикарбамоїлетил]-4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензамід; MS: 593
269	N-[(1S)-2-(4-Бензилоксифеніл)-1-метоксикарбамоїлетил]-4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензамід; MS: 607
270	N-[(1S)-2-(4-Бензилоксифеніл)-1-(метоксиметилкарбамоїл)етил]-4-[2-(3-метилхіноксалін-2-ілокси)етокси]бензамід; MS: 621

Аналіз зв'язування з PPAR_γ2

Кодування комплементарної ДНК (кДНК) для відкритої рамки зчитування hPPAR_γ2 посилюється за допомогою PCR (ланцюгової реакції полімерази) і вставляється у плазмиду pGEX-AT-2. Дана генно-інженерна конструкція (pGEX-hPPAR_γ2) вводиться у *E. coli*, де вона піддається надсинтезу і напівочищається як злитий білок за допомогою глутатіон-S-трансферази (GST) [Elbrecht et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 7913-7922].

Зв'язування сполук з GST-hPPAR_γ2 визначається за модифікаціями у методі, описаному Lehmann et al. [J. Biol. Chem. 1995, 270, 12953-12957]. Рецептори (2,5μg) вирощувалися у чашках з 96 лунками за присутності продуктів [³H]BRL-49853 (100nM) або без них протягом 3 годин при 4°C, у кінцевому обсязі 200μl буфера Tris-HCl, 10mM pH:8.0, міститься KCl, 50mM, і дитіотреїтол (DTT), 10mM. Неспецифічне зв'язування було визначено за присутності BRL-49853, 100μM. Реактивну суміш переміщали у мікросашку Multiscreen Durapore (Millipore), що містила у кожній лунці глутатіон-сефарозу, 4B. Реактивну суміш залишали для вирощування із смолою протягом 10хв., після чого піддавали центрифугуванню протягом 2 хвилин при 735г. З метою руйнування зв'язку рецептора із смолою додавали відновлений глутатіон, 10mM, і вирощували протягом 10 хвилин. Рецептор виймали центрифугуванням. Потім до елюції додавали 800 цл сцинтиляційної рідини і прораховували ступінь наявної радіоактивності методом рідинної сцинтиляційної спектроскопії (Microbeta Wallac, Perkin Elmer).

Дослідження трансактивації LBD-hPPAR_γ2

Клітини COS-7 культивували у чашці з 24 лунками і інфікували pFACMV-плазмідами, які кодують химерні (рекомбінантні) протеїни, що містять зв'язувальний домен GALA-ДНК, злитий з hPPAR_γ2 LBD. Інформаційною плазмидою для вказаних конструкцій є pFR-Luc, яка містить п'ять повторностей GALA-відповідного елемента перед промотором (стимулятором), контролюючим транскрипцію гена люциферази. Як інфікувальний засіб був використаний ліпофектамін. Плазміди химерних рецепторів і ген-реєстратор були введені у клітини шляхом тимчасового інфікування клі-

тин COS-7 у культурі. При введенні додаткових продуктів у культуру протягом 48 годин активність люциферази демонструвала вплив модуляції активності PPAR на транскрипцію конструкції реєстратора [Wright et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 1873].

Клонування людських PPAR_α, PPAR_δ і PPAR_γ2

Комплементарні ДНК PPAR були посилені (розмножені) за допомогою RT-PCR. Для hPPAR_α рибонуклеїнову кислоту (RNA) одержували з клітин HepG2, оброблених лінолієвою кислотою; для hPPAR_δ рибонуклеїнову кислоту (RNA) одержували з необроблених клітин HepG2; для hPPAR_γ2 рибонуклеїнову кислоту (RNA) одержували з людської білої жирової тканини. Кожний посилений фрагмент клонували у pBluescript (Stratagene®) і секвенували. Відбирали по одному клону для кожної з конструкцій і використовували як темплату (матрицю) для подальшого субклонування та ампліфікацій PCR.

GST-злиті протеїнові конструкції

З метою генерування вказаних химерних протеїнів завершені комплементарні ДНК чотирьох людських PPAR були клоновані у pGEX4T2 (Amersham Biosciences). Був одержаний фрагмент з клонів pBluescript-комплементарної ДНК, оброблених (переварених) ендонуклеазами. Для дослідження ідентичності плазмиди та забезпечення внутрішньофазового клонування протеїнів були секвеновані генно-інженерні конструкції pGEX. Злиті протеїни GST-hPPAR_γ2, GST-hPPAR_α або GST-hPPAR_δ були генеровані в *Escherichia coli* (DE3 штаму BL21). Клітини вирощувалися у середовищі LB до досягнення густини A600=1.6 оду (одиниць оптичної густини) і вводилися у стадію надсинтезу шляхом додавання ізопропіл-1-тил-β-D-галактопіранозиду (IPTG) - індукованих культур до досягнення остаточної концентрації 0,5mM. (IPTG) - індуковані культури вирощувалися при кімнатній температурі протягом ночі, після чого вирощені клітини збиралися шляхом центрифугування при 5000g протягом 15 хвилин. Після руйнування клітинної суспензії ультразвуком GST-злиті протеїни очищалися від дебрису (клітинного осаду після центрифугування) за допомогою гранул глутатіон-сефарози. Обробка проводилася за мето-

диною, рекомендованою виробником (Amersham Pharmacia Biotech). Надлишок глутатіону відразу ж видаляти методом діалізу при температурі 4°C. Чистота рецептора візуалізувалася за допомогою SDS-PAGE, а склад протеїну визначався за методикою Бредфорда. Шари рецептора зберігали при температурі мінус 80°C до моменту використання.

GST-hPPAR α і GST-hPPAR δ зв'язування

Використовуючи чашку з 96 лунками для вирощування культури, PPAR α або PPAR δ (5 μ g) були розбавлені до одержання загального обсягу 100 μ л із застосуванням буфера, що складався з 50мМ HEPES (pH:7,0), 50мМ KCl, 5мМ EDTA і 10мМ DTT, за присутності [3H]-GW2433 (100 і 50нМ для PPAR α і PPAR δ , відповідно). Неспецифічне зв'язу-

вання було досліджене у паралельних посівах, що містять 50 μ М GW-2433. Чашки засівалися на 2 години при кімнатній температурі. Вільний радіоліганд відокремлювався від ліганду, зв'язаного з рецептором, методом хроматографії розмірного виключення, використовуючи Sephadex G-25, в обертованих чашках з 96 лунками із застосуванням колончастого завантажувального пристрою з безліччю сітчастих фільтрів (Multiscreen Column Loader (Millipore)). Елюювана радіоактивність підраховувалася методом рідинної сцинтиляції за допомогою лічильника Microbeta (Perkin Elmer).

У таблиці 19 подані дані про афінність та функціональну активність деяких сполук за даним ви-находом.

Таблиця 19

Приклад	Афінність PPAR γ ⁽¹⁾	Функціональна активність PPAR γ	Афінність PPAR α ⁽¹⁾	Афінність PPAR δ ⁽¹⁾
20	+++	Частковий агоніст	+	+
21	+++	Частковий агоніст	+	+
27	+++	Антагоніст	+	+
95	+++	Агоніст	+	+
98	+++	Антагоніст	+	+
129	+++	Частковий агоніст	+	+
131	++	Частковий агоніст	+	+
136	++	Антагоніст	+	++
141	++	Антагоніст	+	++
142	++	Антагоніст	+	++
145	++	Антагоніст	+	+
146	++	Антагоніст	+	+
153	++	Частковий агоніст	+	+
160	+	Частковий агоніст	+	+
161	++	Антагоніст	+	+
162	+++	Антагоніст	+	+
163	+++	Антагоніст	+	+
164	++	Антагоніст	+	+
170	++	Антагоніст	+	+
176	+++	Антагоніст	++	+
180	+++	Частковий агоніст	++	+
183	+++	Частковий агоніст	+	+
184	+++	Антагоніст	+	-
185	+++	Частковий агоніст	+	+
187	+++	Агоніст	+	+
188	+++	Частковий агоніст	+	+
192	+	Частковий агоніст	+	+
210	+++	Агоніст	+	+
218	+++	Антагоніст	+	+
237	+++	Частковий агоніст	+	+
238	+++	Антагоніст	+	+
243	+++	Антагоніст	+	+
267	++	Частковий агоніст	+	+

⁽¹⁾+++ : Ki<1000нМ, ++: 1000нМ<Ki<3000нМ, +: Ki>3000нМ