

Данная патентная заявка заявляет приоритет по предыдущей патентной заявке № 60/579362, поданной 14 июня 2004 г.

Данное изобретение относится к соединениям, которые представляют собой антагонисты или обратные агонисты рецептора глюкагона, а также к фармацевтическим композициям, которые их содержат, а также к применению указанных соединений и композиций в лечении человека или животного. Данные соединения демонстрируют высокое сродство и избирательное связывание с рецептором глюкагона и как таковые являются полезными в лечении расстройств, которые отвечают на модулирование рецепторов глюкагона, таких как диабетические и другие связанные с глюкагоном метаболические расстройства и т.п.

Глюкагон представляет собой ключевой гормональный агент, который в сотрудничестве с инсулином опосредует гомеостатическое регулирование количества глюкозы в крови. Глюкагон в основном действует путем стимуляции определенных клеток (важными среди них являются клетки печени) для высвобождения глюкозы при снижении уровней глюкозы. Действие глюкагона противоположно действию инсулина, который побуждает клетки захватывать и хранить глюкозу каждый раз, когда уровни глюкозы в крови возрастают. Глюкагон и инсулин представляют собой пептидные гормоны. Глюкагон вырабатывается в островковых альфа-клетках поджелудочной железы, и инсулин вырабатывается в островковых бета-клетках. Глюкагон оказывает свое действие путем связывания и активации рецептора глюкагона, который является членом ветви глюкагона-секретина 7-трансмембранный семейства сочлененного с G-белком рецептора. Функция рецептора осуществляется путем активации системы второго мессенджера аденилциклазы, что приводит к увеличению уровней цАМФ. Рецептор глюкагона или природные варианты рецептора могут обладать внутренней конститутивной активностью *in vitro*, а также *in vivo* (т.е. активность в отсутствие агониста). Соединения, действующие как обратные агонисты, могут ингибировать указанную активность.

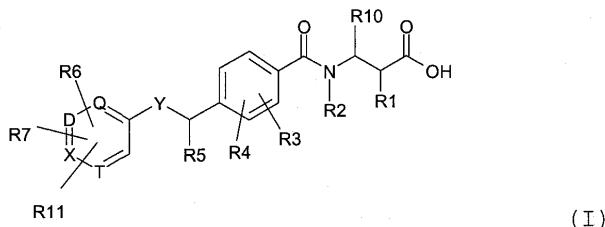
Сахарный диабет представляет собой распространенное нарушение метаболизма глюкозы. Заболевание характеризуется гипергликемией и может быть классифицировано как диабет 1 типа, инсулинзависимая форма, или диабет 2 типа, или инсулиннезависимая форма. У больных с диабетом 1 типа присутствует гипергликемия и гипоинсулинемия и традиционное лечение данной формы заболевания представляет собой введение инсулина. Однако у некоторых пациентов с диабетом 1 или 2 типа абсолютно или относительно повышенные уровни глюкагона продемонстрировано способствуют возникновению гипергликемии. Как у здоровых контрольных животных, а также на животных моделях диабета 1 типа и 2 типа устранение глюкагона из кровеносного русла с помощью селективных и специфичных антител приводило к уменьшению выраженности гликемии. Мыши с гомозиготным удалением рецептора глюкагона демонстрируют повышенную переносимость глюкозы. Также ингибирование рецептора глюкагона экспрессии, с использованием антисмыловых олигонуклеотидов облегчает диабетический синдром у мышей db/db. Исследования указывают на то, что угнетение глюкагона или действие антагониста глюкагона может быть полезным в качестве дополнения к традиционному лечению гипергликемии у больных диабетом. Действие глюкагона может угнетаться путем введения антагониста или обратного агониста, т.е. субстанции, которая ингибирует или препятствует конститутивным или индуцированным глюкагоном реакциям, опосредованным рецептором глюкагона.

В нескольких публикациях раскрываются пептиды, которые заявляются в качестве антагонистов глюкагона. Пептидные антагонисты пептидных гормонов часто являются мощными; однако, в целом известно, что они не могут быть введены перорально из-за разложения под действием физиологических ферментов и слабого распределения *in vivo*. Поэтому в целом предпочтительными являются подходящие для перорального применения непептидные антагонисты пептидных гормонов.

В последние годы появилось множество публикаций, сообщающих о непептидных агентах, которые действуют на уровни рецептора глюкагона. Так, WO 03/048109 раскрывает арильные соединения, замещенные этиламидной группой, в качестве антагонистов рецептора глюкагона, WO 2004/002480 раскрывает арильные соединения, замещенные этиленаминогруппой, в качестве антагонистов рецептора глюкагона, и публикация Kuriukulasuriya и др. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, том 14, 2004, с.2047-2050, раскрывает биарильные соединения, замещенные этидамидной или феноксиацитиламидной группой, в качестве антагонистов рецептора глюкагона. Несмотря на большое количество средств для лечения заболеваний, в которых задействован глюкагон, существующим способам лечения присущ один или больше недостатков, в том числе низкая или неполная эффективность, неприемлемые побочные эффекты и противопоказания для некоторых групп пациентов. Таким образом, продолжает существовать потребность в усовершенствованном способе лечения с использованием альтернативных или усовершенствованных фармацевтических агентов, которые модулируют активность рецепторов глюкагона и лечат заболевания, при которых пациент может получить пользу от модулирования рецептора глюкагона. Данное изобретение обеспечивает такой вклад в уровень техники на основе открытия того, что новый класс соединения обладает высоким сродством, избирательной и мощной ингибирующей активностью на уровне рецептора глюкагона. Данное изобретение является отличным в конкретных структурах и их активности.

Краткое описание изобретения

Данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

Y представляет собой -O- или -S-;

Q, D, X и T независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательными заместителями, как показано в данном описании) или азот (необязательно замещенный кислородом), при условии, что не более двух из Q, D, X и T представляют собой азот;

R1 представляет собой -H, -OH, или -галоген;

R2 представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена);

R3 и R4 независимо выбраны из группы, которая состоит из -H, галогена, -CN, -OH, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) или -(C₂-C₇)алкенила;

R5 выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, -фенила, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкила, -арила, -арил-(C₁-C₁₂)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, гетероциклоалкила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила; и где -(C₁-C₁₂)алкил, -(C₃-C₁₂)циклоалкил, -фенил, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкил, арил, -арил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероциклоалкил, -(C₂-C₁₂)алкенил, -(C₃-C₁₂)циклоалкенил, -арил-(C₂-C₁₀)алкенил, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенил, -(C₂-C₁₂)алкинил, -(C₃-C₁₂)циклоалкинил, -арил-(C₂-C₁₂)алкинил, гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинил, каждый независимо необязательно, замещены от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкил-COOR₁₂, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂ и -S(O)₂N(R₁₂)₂;

R6 и R7 независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -гидрокси, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₂-C₇)алкенила, -(C₁-C₁₀)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, трет-бутоксимиинометила, 1,3-диоксан-2-ила, гидроксиметила, формила, гидроксимиинометила, морфилино-4-илметила, 4-метилпентилокси и пентилокси;

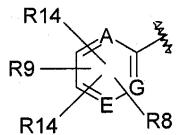
при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

где R6 и R7 необязательно могут образовывать 6-членное кольцо с атомами, к которым они присоединены, и образованное таким образом кольцо необязательно может содержать до двух атомов кислорода и дополнительное образованное таким образом кольцо необязательно может быть замещено от одного до четырех атомов галогена;

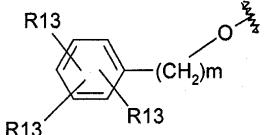
R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, арил, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, арилокси, -C(O)R₁₂, -C(O)OR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, -O(C₂-C₇)алкенила и -S(O)₂N(R₁₂)₂; и где -(C₁-C₇)алкил, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкил, арил, -арил-(C₁-C₇)алкил, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₇)алкил, арилокси и -O(C₂-C₇)алкенил, каждый необязательно, замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила, -(C₁-C₇)алкил-C(O)OR₁₂, -(C₁-C₇)алкоксила, -(C₃-C₇)циклоалкила, гетероциклоалкила, -C(O)R₁₂, -C(O)OR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂ и -S(O)₂N(R₁₂)₂;

R10 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), циклоалкила, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила;

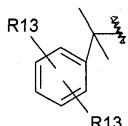
R11 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где А, Г и Е независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательными заместителями, как показано в данном описании) или азот, при условии, что не более двух из А, Г и Е представляют собой азот; при условии, что если А представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к А, и при условии, что если Г представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к Г, и при условии, что если Е представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к Е,



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и если m представляет собой 0, то (CH₂)_m представляет собой связь и



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле,

при условии, что если D представляет собой азот, то R11 не присоединен к D, и при условии, что если Т представляет собой азот, то R11 не присоединен к Т, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R11 не присоединен к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R11 не присоединен к X;

R12 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) и арила;

R13 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), фенила и -(C₂-C₇)алкенила; и

R14 представляет собой независимо в каждом положении водород, галоген, или -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена).

Данное изобретение обеспечивает соединения, которые являются полезными в качестве антагонистов или обратных агонистов рецептора глюкагона. Кроме того, данное изобретение обеспечивает соединения, которые представляют собой селективные антагонисты или обратные агонисты рецептора глюкагона в сравнении с рецептором родственного глюкагону пептида 1 (GLP-1). Данное изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Благодаря взаимодействию с рецептором глюкагона данные соединения полезны в лечении широкого спектра заболеваний и состояний, при которых взаимодействие с рецептором глюкагона приносит пользу пациенту. Такие заболевания и состояния определяются в данном описании как «диабетические и другие связанные с глюкагоном метаболические расстройства». Специалист в данной области способен идентифицировать «диабетические и другие связанные с глюкагоном метаболические расстройства» по вовлечению опосредованного рецептором глюкагона путем проведения сигналов в патофизиологию заболевания или в гомеостатическую реакцию на заболевание. Таким образом, соединения могут найти применение, например, для профилактики, лечения или облегчения заболеваний или состояний или связанных с ними симптомов или последствий эндокринологической системы, центральной нервной системы, периферической нервной системы: сердечно-сосудистой системы, системы легких и системы желудочно-кишечного тракта, при уменьшении или устранении одного или больше нежелательных побочных эффектов, связанных с существующими средствами лечения. «Диабетические и другие связанные с глюкагоном метаболические расстройства» включают, не ограничиваясь ими, диабет, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гипергликемию, гиперинсулинемию, гибель бета-клеток, улучшение функционирования бета-клеток путем восстановления реакции первой фазы, «обеденную» гипергликемию (после приема пищи), предупреждение апоптоза, отклонения уровней глюкозы натощак, метаболический синдром, гипогликемию, гипер- и гипокалиемию, нормализацию уровней глюкагона, улучшение соотношения «липопротеины низкой плотности/липопротеины высокой плотности», уменьшение перекусывания, расстройства аппетита, снижение веса, поликистозный синдром яичников, ожирение как следствие диабета, латентный аутоиммунный диабет у взрослых, инсулит, транспланацию островков, диабет у детей, гестационный

диабет, поздние осложнения диабета, микро- и макроальбуминурию, нефропатию, ретинопатию, нейропатию, язвы диабетической стопы, сниженную перистальтику кишечника в результате введения глюкагона, синдром укороченной тонкой кишки (нарушение всасывания после резекции тонкой кишки), глаукому, постхирургический стресс, уменьшение поражения тканей органов, вызванных реперфузией тока крови после ишемии, ишемическое повреждение сердца, сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, аритмию, преждевременную смерть, антиапоптоз, заживление ран, нарушенную переносимость глюкозы, синдромы инсулинерезистентности, синдром X, гиперлипидемию, дислипидемию, гипертриглицеридемию, гиперлипопротеинемию, гиперхолестеринемию, артериосклероз, включая атеросклероз, глюкагономы, острый панкреатит, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, гипертрофию сердца, расстройства желудочно-кишечного тракта, ожирение, диабет как следствие ожирения, диабетическую дислипидемию и т.д.

Кроме того, данное изобретение обеспечивает соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, которая включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, для применения в ингибиравании рецептора глюкагона, для применения в ингибиравании опосредованной рецептором глюкагона реакции клеток у млекопитающего, для применения в уменьшении уровня гликемии у животного, для применения в лечении заболевания, которое вызвано избыточным содержанием глюкагона, для применения в лечении диабетических и других связанных с глюкагоном метаболических расстройств у млекопитающего, а также для лечения диабета, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемического заболевания сердца, инсульта, нейропатии и заживления ран. Таким образом, способы по данному изобретению включают профилактическое и терапевтическое введение соединения формулы (I).

Данное изобретение дополнительно обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства медикамента для ингибиравания рецептора глюкагона, для производства медикамента для ингибиравания опосредованной рецептором глюкагона клеточной реакции у млекопитающего, для производства медикамента для применения в уменьшении уровня гликемии у животного, для производства медикамента для применения в лечении заболевания, которое вызвано избыточным содержанием глюкагона, для производства медикамента для применения в лечении диабетических и других связанных с глюкагоном метаболических расстройств у млекопитающего, а также для производства медикамента для лечения диабета, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемического заболевания сердца, инсульта, нейропатии и заживления ран.

Данное изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения состояний, вызванных избыточным содержанием глюкагона у млекопитающего; способ ингибиравания рецептора глюкагона у млекопитающего; способ ингибиравания опосредованной рецептором глюкагона клеточной реакции у млекопитающего; способ уменьшения уровня гликемии у животного; способ лечения диабетических и других связанных с глюкагоном метаболических расстройств у млекопитающего; способ профилактики или лечения диабета, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемического заболевания сердца, инсульта, нейропатии и плохого заживления ран; причем указанные способы включают введение млекопитающему, которое нуждается в таком лечении, ингибирующего рецептор глюкагона количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества.

Кроме того, данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества, адаптированную для применения в ингибиравании рецептора глюкагона; адаптированную для применения в ингибиравании опосредованных рецептором глюкагона клеточных реакций; адаптированную для применения в уменьшении уровня гликемии у млекопитающего; адаптированную для применения в лечении диабетических и других связанных с глюкагоном метаболических расстройств у млекопитающего; адаптированную для применения в профилактике или лечении диабета, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемического заболевания сердца, инсульта, нейропатии и заживления ран.

Соединение или соль по данному изобретению дополнительно обеспечивает диагностический агент для идентификации пациентов с дефектом рецептора глюкагона в качестве лечения повышенной секреции желудочной кислоты, а также для устранения сниженной перистальтики кишечника в результате введения глюкагона. Изобретение также обеспечивает способ лечения расстройств или заболеваний, при которых пациент получает пользу от antagonista глюкагона, причем способ включает введение субъекту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения в соответствии с изобретением. В другом варианте изобретения данные соединения применяются для получения медикамента для лечения любых связанных с глюкагоном состояний и заболеваний. Еще в одном варианте изобретения данные соединения применяются для получения медикамента для лечения гипергликемии. Еще в одном варианте изобретения данные соединения применяются для получения медикамента для снижения уровня глюкозы в крови млекопитающего. Данное изобретение эффективно для снижения уровня глюкозы в крови

как натощак, так и после приема пищи.

В другом варианте изобретения данные соединения применяют для получения фармацевтической композиции для лечения нарушенной переносимости глюкозы. Еще в одном варианте изобретения данные соединения применяются для получения фармацевтической композиции для лечения диабета 2 типа. В другом варианте изобретения данные соединения применяются для получения фармацевтической композиции для задержки или предупреждения прогрессирования от нарушенной переносимости глюкозы до диабета 2 типа. Еще в одном варианте изобретения данные соединения применяют для получения фармацевтической композиции для задержки или предупреждения прогрессирования от инсулиннезависимого диабета 2 типа до инсулинзависимого диабета 1 типа. В другом варианте изобретения данные соединения применяются для получения фармацевтической композиции для лечения диабета 1 типа. Такое лечение обычно сопровождается инсулиновтерапией. Еще в одном варианте изобретения данные соединения применяют для получения фармацевтической композиции для лечения ожирения. В другом варианте изобретения данные соединения применяются для получения фармацевтической композиции для лечения расстройств липидного обмена. Еще в одном варианте изобретения данные соединения применяют для лечения расстройств регулирования аппетита или расхода энергии. В другом варианте изобретения лечение пациента данными соединениями сочетается с диетой и/или физическими упражнениями.

Подробное описание изобретения

Общие термины, которые применяются в описании соединений, композиций и способов, описанных в данном описании, используются в их обычном значении. В тексте данной заявки следующие термины имеют указанные ниже значения.

"GLP-1" означает глюкагон-подобный пептид 1. Термин «рецептор глюкагона» обозначает один или больше рецепторов, которые специфически взаимодействуют с глюкагоном, что приводит к образованию биологического сигнала. Термин «рецептор GLP-1» обозначает один или больше рецепторов, которые специфически взаимодействуют с глюкагон-подобным пептидом 1 с образованием биологического сигнала.

Термин «антагонист рецептора глюкагона» обозначает соединения по данному изобретению, способные блокировать выработку цАМФ в ответ на глюкагон.

Термин «обратный агонист рецептора глюкагона» обозначает соединение по данному изобретению, обладающее способностью ингибировать конститутивную активность рецептора глюкагона.

Термин «селективный» антагонист или обратный агонист обозначает соединения, обладающие более высоким сродством к рецептору глюкагона в сравнении со сродством к рецептору GLP-1.

В общей формуле данного документа общие химические термины имеют обычные значения.

Например.

"Галоген" или "гало" обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "алкил", если не указано иное, обозначает алкильные группы с указанным количеством атомов углерода разветвленной или неразветвленной насыщенной конфигурации. "(C₁-C₃)алкил" представляет собой радикал с 1-3 атомами углерода, такой как метил, этил, пропил, н-пропил, изопропил и т.п., и его разветвленные или изомерные формы, и необязательно может быть замещен 1-3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании, "(C₁-C₇)алкил" представляет собой радикал с 1-7 атомами углерода, такой как метил, этил, пропил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, гептил и т.п., и его разветвленные или изомерные формы, и необязательно может быть замещен 1-3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании, и "(C₁-C₁₀)алкил" представляет собой радикал с 1-10 атомами углерода, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, нонил, децил и т.п., а также его разветвленные или изомерные формы, и необязательно может быть замещен 1-3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании, "(C₁-C₁₂)алкил" представляет собой радикал с 1-12 атомами углерода, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, нонил, децил и т.п., а также его разветвленные или изомерные формы, и необязательно может быть замещен 1-3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термин "(C₃-C₁₂)циклоалкил" обозначает насыщенный или частично насыщенный карбоцикл, содержащий одно или больше колец, включающих 3-12 атомов углерода, типично 3-7 атомов углерода, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена. Примеры (C₃-C₁₂)циклоалкила включают, не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. "(C₃-C₇)циклоалкил" обозначает кольцо, включающее 1-7 атомов углерода, такое как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, циклогептил и т.п., необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

Термин "(C₁-C₇)алкокси" представляет алкильную группу, содержащую 1-7 атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик, такой как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси и т.п., и может быть необязательно замещен 3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термины "(C₂-C₇)алкенил", "(C₂-C₁₀)алкенил", "(C₂-C₁₀)алкиленил", "(C₂-C₁₂)алкенил" или "(C₂-C₁₂)алкиленил" обозначают углеводородные цепи разветвленной или неразветвленной конфигурации с указанным количеством атомов углерода, содержащие как минимум одну двойную связь углерод-углерод, которая может находиться в любой точке цепи, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, винил, алкил, 2-бутенил и т.п., и могут быть необязательно замещены 1-3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термин "(C₃-C₁₂)циклоалкенил" обозначает частично насыщенный карбоцикл, содержащий одно или больше колец, включающих 3-12 атомов углерода, типично 3-7 атомов углерода, необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

Термин "(C₂-C₁₂)алкинил" обозначает углеводородную цепь, включающую 1-12 атомов углерода разветвленной или неразветвленной конфигурации, содержащую как минимум одну тройную связь углерод-углерод, которая может находиться в любой точке цепи. Пример алкинила представляет собой ацетилен. Алкинил, как определено выше, может быть необязательно замещен 1-3 атомами галогена или указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термин "(C₃-C₁₂)циклоалкинил" обозначает карбоцикл, содержащий одно или больше колец, включающих 3-12 атомов углерода, типично 3-7 атомов углерода, содержащих как минимум одну тройную связь углерод-углерод, которая может находиться в любой точке цепи или кольца, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена. Циклоалкинил, как определено выше, может быть необязательно замещен указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термин "арил" включает системы карбоциклических ароматических колец (например, фенил), системы слитых полициклических ароматических колец (например, нафтил и антраценил) и системы ароматических колец, слитых с системами карбоциклических неароматических колец (например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил). "Арил", как определено выше, может быть необязательно замещен указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термин "арилокси" обозначает арильную группу, которая присоединена к молекуле через кислородный мостик.

Термин "гетероарильная" группа в данном описании обозначает систему арильного кольца, содержащую как минимум один гетероатом, такой как азот, сера или кислород, и включает моноциклические, бициклические или трициклические ароматические кольца, содержащие 5-14 атомов углерода, содержащие один или больше гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующего: O, N и S. "Гетероарил", как определено выше, может быть необязательно замещен указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании. Примеры гетероарила включают, не ограничиваясь ими, фуранил, индолил, тиенил (в данном описании также носит название "тиофенил") тиазолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, пиразинил, пиридил, пирамидил, пирамидинил и пуринил, циннолинил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, хинолин, изоксазолил, изохинолин и т.п.

Термин "арилалкил" обозначает арильную группу, которая связана с исходной молекулой через алкильный фрагмент, и "арилалкил" может быть дополнительно необязательно замещен указанным количеством заместителей, как указано в вариантах, приведенных в данном описании.

Термин "гетероциклоалкил" обозначает неароматическое кольцо, которое содержит один или больше атомов кислорода, азота или серы и включает моноциклическое, бициклическое или трициклическое неароматическое кольцо, содержащее 5-14 атомов углерода, содержащее один или больше гетероатомов, выбранных из O, N или S.

Термин «необязательно замещенный» или «необязательные заместители» в данном описании обозначает, что указанные группы являются незамещенными или замещенными одним или больше указанных заместителей. Если указанные группы замещены больше чем одним заместителем, заместители могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, использование терминов «независимо», «независимо представляют собой» и «независимо выбраны из» означает, что указанные группы могут быть одинаковыми или различными. Некоторые из определенных в данном разделе терминов могут встречаться в структурной формуле больше чем один раз и в таком случае каждый термин должен быть определен независимо от остальных.

Термин «пациент» включает человека и животных, таких как домашние животные (собаки и кошки и т.п.) и сельскохозяйственных животных. Сельскохозяйственные животные представляют собой животных, которых выращивают для производства пищевых продуктов. Жвачные животные, такие как коровы, быки, телки, волы, овцы, буйволы, бизоны, козы и антилопы, представляют собой примеры сельскохозяйственных животных. Другие примеры сельскохозяйственных животных включают свиней и птиц, таких как цыплята, утки, индюки и гуси. Дополнительные примеры сельскохозяйственных животных включают рыб, моллюсков и ракообразных, которых выращивают в водоемах. Также включены экзотические животные, которых используют в производстве пищи, такие как аллигаторы, водный буйвол и бескилевые (надотряд нелетающих птиц, например эму, нанду или страусы). Предпочтительно подлежащий лечению пациент представляет собой млекопитающее, конкретно человека.

Термин «опосредованная глюкагоном клеточная реакция» включает различные реакции клеток

млекопитающих на стимуляцию глюкагоном или активностью рецептора глюкагона. Например, «опосредованные рецептором глюкагона клеточные реакции» включают, не ограничиваясь ими, высвобождение глюкозы из печени или других клеток в ответ на стимуляцию глюкагоном или активность рецептора глюкагона. Средний специалист в данной области может легко определить другие виды клеточной реакции, опосредованной активностью рецептора глюкагона, например, наблюдая за изменением конечной точки клеточной реакции после контакта клетки с эффективной дозой глюкагона.

Термины «лечебие», «лечить» в данном описании включают их общепринятые значения, т.е. контроль и уход за пациентом с целью предупреждения воспрепятствования, ограничения, облегчения, уменьшения, замедления, остановки, задержки или обращения прогрессирования или выраженности заболевания, расстройства или патологического состояния, описанного в данном описании, в том числе облегчение или уменьшение симптомов или осложнений или излечение или устранение заболевания, состояния или расстройства.

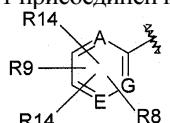
«Композиция» обозначает фармацевтическую композицию и предназначена охватывать фармацевтический продукт, который включает активный ингредиент(ы), в том числе соединение(я) формулы (I) и инертный ингредиент(ы), которые составляют носитель. Соответственно, фармацевтические композиции по данному изобретению охватывают любую композицию, приготовленную путем смешивания соединения по данному изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Термин «подходящий растворитель» обозначает любой растворитель или смесь растворителей, инертный в отношении проводимой реакции, который в достаточной степени растворяет реагенты для обеспечения среды, в которой осуществляется целевая реакция.

Термин «дозированная лекарственная форма» обозначает физически дискретные единицы, пригодные в качестве отдельных доз для человека и животных, причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, рассчитанное таким образом, чтобы оказывать желательное терапевтическое действие в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем.

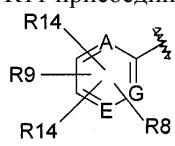
В одном варианте данное изобретение обеспечивает соединение формулы (I), как подробно описано в данном описании. Хотя все соединения по данному изобретению являются полезными, некоторые соединения являются предметом особенного интереса и являются предпочтительными. Следующий перечень определяют некоторые группы предпочтительных соединений. Должно быть понятно, что каждый из перечня может быть объединен с другими перечнями для создания дополнительных групп предпочтительных вариантов.

1. Где Y представляет собой -O-.
2. Где Y представляет собой -S-.
3. Где D, Q, X и T представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании).
4. Где R1, R2, R3, R4 и R10 представляют собой водород.
5. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X.
6. Где D представляет собой углерод и R11 присоединен к D.
7. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X, и R11 представляет собой



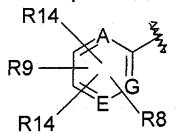
где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле и где А, Г и Е независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании) или азот, при условии, что не более двух из А, Г и Е представляют собой азот.

8. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X, и R11 представляет собой



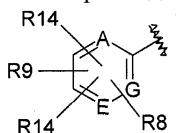
где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле и где А, Г и Е независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании) или азот, при условии, что не более двух из А, Г и Е представляют собой азот, R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси-, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, арилокси, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12 и -S(O)₂N(R12)₂.

9. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X, и R11 представляет собой



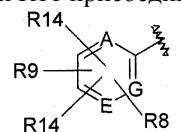
где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле и где А, Г и Е независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании) или азот, при условии, что не более двух из А, Г и Е представляют собой азот, R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси и -(C₃-C₇)циклоалкила.

10. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X, и R11 представляет собой



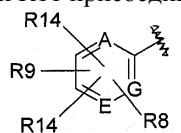
где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле и где А, Г и Е представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании).

11. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X, и R11 представляет собой



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле и где А, Г и Е представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании), R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, арил, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, арилокси, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12 и -S(O)₂N(R12)₂.

12. Где X представляет собой углерод и R11 присоединен к X, и R11 представляет собой



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле и где А, Г и Е представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании), R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси и -(C₃-C₇)циклоалкила.

13. Где один из D, X, Q или T представляет собой азот.

14. Где D представляет собой азот.

15. Где X представляет собой азот.

16. Где Q представляет собой азот.

17. Где T представляет собой азот.

18. Где два из D, X, Q и T представляют собой азот.

19. Где D и T представляют собой азот.

20. Где Q и X представляют собой азот.

21. Где R1 представляет собой водород.

22. Где R1 представляет собой -OH.

23. Где R1 представляет собой галоген.

24. Где R2 представляет собой водород.

25. Где R2 представляет собой -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена).

26. Где R3 представляет собой водород.

27. Где R3 представляет собой галоген.

28. Где R4 представляет собой водород.

29. Где R4 представляет собой галоген.

30. Где R3 выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) и -(C₂-C₇)алкенила.

31. Где R4 выбран из группы, состоящей из следующего: -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) и -(C₂-C₇)алкенила.

32. R5 выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, фенила, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкила, арила, -арил-(C₁-C₁₂)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, гетероциклоалкила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила.

33. R5 выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, фенил, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, гетероциклоалкила, -(C₂-C₁₂)алкинила и -(C₃-C₁₂)циклоалкинила.

34. R5 выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) и -(C₃-C₁₂)циклоалкила.

35. Где R6 и R7 представляют собой метил.

36. Где R6 и R7 образуют 6-членное кольцо с атомами, к которым они присоединены, и образованное таким образом кольцо может необязательно содержать до двух атомов кислорода и дополнительное образованное таким образом кольцо может необязательно быть замещено от одного до четырех атомов галогена.

37. Где R8 присоединен в пара-положении и представляет собой трет-бутил или трифторметил.

38. R10 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила.

39. R10 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена или -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена).

Другой вариант представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где

Y представляет собой -O- или -S-;

Q, D, X и T независимо представляют собой углерод или азот, при условии, что не более двух из Q, D, X и T представляют собой азот;

R1 представляет собой -H, -OH или галоген;

R2 представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил;

R3 и R4 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкила, -(C₂-C₇)алкенила;

R5 выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₁₂)алкила, -(C₃-C₁₂)циклоалкила, фенила, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкила, -арила, -арил-(C₁-C₁₂)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, гетероциклоалкила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила, и где -(C₁-C₁₂)алкил, -(C₃-C₁₂)циклоалкил, фенил, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкил, арил, -арил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероциклоалкил, -(C₂-C₁₂)алкенил, -(C₃-C₁₂)циклоалкенил, -арил-(C₂-C₁₀)алкенил, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенил, -(C₂-C₁₂)алкинил, -(C₃-C₁₂)циклоалкинил, -арил-(C₂-C₁₂)алкинил и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинил, каждый необязательно, замещены от 1 до 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила, -(C₁-C₇)алкил-COOR12, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, арилокси, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероциклоалкила, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)R12 и -S(O)₂N(R12)₂;

R6 и R7 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из -H, галогена, гидрокси, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₂-C₇)алкенила и -(C₁-C₇)алкила,

при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

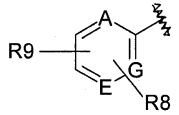
где R6 и R7 необязательно могут образовывать 6-членное кольцо с атомами, к которым они присоединены, и образованное таким образом кольцо может необязательно содержать до двух атомов кислорода и дополнительное образованное таким образом кольцо может необязательно быть замещено от одного до четырех атомов галогена;

R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, -арилокси, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)R12 и -S(O)₂N(R12)₂; и где -(C₁-C₇)алкил, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкил, арил, -арил-(C₁-C₇)алкил, гетероарил-(C₁-C₇)алкил, арилокси, каждый из которых необязательно, замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными

из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила, -(C₁-C₇)алкил-COOR₁₂, -(C₁-C₇)алкоксила, -(C₃-C₇)циклоалкила, арилокси, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероциклоалкила, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ и -S(O)₂N(R₁₂)₂;

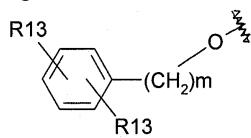
R₁₀ выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₁₂)алкила, циклоалкила, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила; и где -(C₁-C₁₂)алкил, циклоалкил, арил, -арил-(C₁-C₇)алкил, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₇)алкил, -(C₂-C₁₂)алкенил, -(C₃-C₁₂)циклоалкенил, -арил-(C₂-C₁₀)алкенил, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенил, -(C₂-C₁₂)алкинил, -(C₃-C₁₂)циклоалкинил, -арил-(C₂-C₁₂)алкинил и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинил, каждый необязательно замещены от 1 до 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила, -(C₁-C₇)алкил-COOR₁₂, -(C₁-C₇)алкоксила, -(C₃-C₇)циклоалкила, арилокси, арила, -арил-C₁-C₇-алкила, гетероарила, гетероциклоалкила, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ и -S(O)₂N(R₁₂)₂;

R₁₁ в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из -H,



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где А, Г и Е независимо представляют собой углерод или азот, при условии, что не более двух из А, Г и Е представляют собой азот;

при условии, что если А представляет собой азот, то R₈ или R₉ не присоединены к А, и при условии, что если Г представляет собой азот, то R₈ или R₉ не присоединены к Г, и при условии, что если Е представляет собой азот, то R₈ или R₉ не присоединены к Е;



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и если m представляет собой 0, то (CH₂)^m представляет собой связь,

при условии, что если D представляет собой азот, то R₁₁ не присоединен к D, и при условии, что если Т представляет собой азот, то R₁₁ не присоединен к Т, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R₁₁ не присоединен к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R₁₁ не присоединен к X;

R₁₂ в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, -(C₁-C₇)алкила и арила;

R₁₃ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из следующего: водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила и -(C₂-C₇)алкенила.

Другой предпочтительный вариант представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где

Y представляет собой -O- или -S-;

Q, D, X и Т независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании) или азот, при условии, что не более двух из Q, D, X и Т представляют собой азот;

R₁ представляет собой -H, -OH или -галоген;

R₂ представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена);

R₃ и R₄ представляют собой независимо -H, галоген, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена) или -(C₂-C₇)алкенил;

R₅ выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, фенила, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, гетероциклоалкила, -(C₂-C₁₂)алкинила и -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, и где -(C₁-C₁₂)алкил, -(C₃-C₁₂)циклоалкил, фенил, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероциклоалкил, -(C₂-C₁₂)алкенил, -(C₃-C₁₂)циклоалкенил, -(C₂-C₁₂)алкинил и -(C₃-C₁₂)циклоалкинил, каждый необязательно замещены от 1 до 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена);

R₆ и R₇ в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₂-C₇)алкенила, -(C₁-C₁₀)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, трет-бутиксиминометила, 1,3-диоксан-2-ила, гидроксиметила, формила, гидроксимиинометила, морфилино-4-илметила, 4-метилпентилокси и пентилокси;

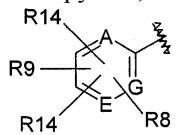
при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

где R6 и R7 необязательно могут образовывать 6-членное кольцо с атомами, к которым они присоединены, и образованное таким образом кольцо может необязательно содержать до двух атомов кислорода и дополнительно образованное таким образом кольцо может необязательно быть замещено от одного до четырех атомами галогена;

R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)₂R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12, -O(C₂-C₇)алкенила и -S(O)₂N(R12)₂; и где -(C₁-C₇)алкил, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкил и -O(C₂-C₇)алкенил, каждый из которых необязательно, замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, нитро, галогена, оксо и -(C₁-C₇)алкила;

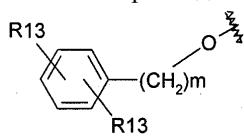
R10 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена);

R11 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,

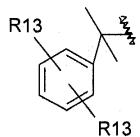


где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где A, G и E независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании) или азот, при условии, что не более двух из A, G и E представляют собой азот;

при условии, что если A представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к A, и при условии, что если G представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к G, и при условии, что если E представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к E,



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и если m представляет собой 0, то (CH₂)_m представляет собой связь и



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле,

при условии, что если D представляет собой азот, то R11 не присоединен к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R11 не присоединен к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R11 не присоединен к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R11 не присоединен к X;

R12 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена);

R13 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), фенила и -(C₂-C₇)алкенила; и

R14 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена или -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена).

Другой предпочтительный вариант представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где

Y представляет собой -O- или -S-;

Q, D, X и T независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании);

R1 представляет собой -H, -OH или галоген;

R2 представляет собой -H;

R3 и R4 представляют собой независимо водород, галоген или -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный от 1 до 3 атомов галогена);

R5 выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) и -(C₃-C₁₂)циклоалкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена);

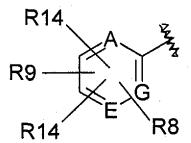
R6 и R7 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₂-C₇)алкенила, -(C₁-C₁₀)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, трет-бутоксиминометила, 1,3-диоксан-2-ила, гидроксиметила, формила, гидроксимиинометила, морфилино-4-илметила, 4-метилпентилюкси и пентилюкси;

при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

R8 и R9 в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12 и -O(C₂-C₇)алкенила;

R10 представляет собой -H;

R11 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где А, Г и Е независимо представляют собой углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители, как показано в данном описании),

при условии, что если А представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к А, и при условии, что если Г представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к Г, и при условии, что если Е представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к Е;

R12 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена);

R13 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена) и -(C₂-C₇)алкенила; и

R14 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, или -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена).

В данном описании термин «стереоизомер» обозначает соединение, образованное такими же атомами, которые связаны такими же связями, но имеет другую трехмерную структуру, которая называется конфигурацией. В данном описании термин «энантиомер» обозначает два стереоизомера, молекулы которых не могут быть совмещены и являются зеркальными отображениями друг друга. Термин «хиральный центр» означает атом углерода, к которому присоединены четыре различные группы. В данном описании термин «диастереомеры» относится к стереоизомерам, которые не являются энантиомерами. Кроме того, два диастереомера с различной конфигурацией только у одного хирального центра называются «эпимерами». Термины «рацемата», «рацемическая смесь» или «рацемическая модификация» обозначают смесь равных частей энантиомеров.

Соединения по данному изобретению могут быть хиральными и подразумевается, что любые энантиомеры, чистые, частично очищенные или рацемические смеси находятся в рамках данного изобретения. Кроме того, если двойная связь, или полностью или частично ненасыщенная кольцевая система, или больше чем один центр асимметрии, или связь с ограниченной возможностью вращения присутствуют в молекуле, могут образовываться диастереомеры. Подразумевается, что любые диастереомеры, такие как разделенные, очищенные или частично очищенные диастереомеры или их смеси, включены в рамки изобретения. Кроме того, некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в различных таутомерных формах и подразумевается, что любые таутомерные формы, которые могут образовывать соединения, находятся в рамках данного изобретения. Таким образом, как известно специалисту в данной области, некоторые арилы могут существовать в таутомерных формах. Изобретение также включает таутомеры, энантиомеры и другие стереоизомеры соединений формулы (I). Такие варианты предназначены находиться в рамках изобретения.

Термины "R" и "S" в данном описании применяются так же, как они обычно используются в органической химии, для обозначения конкретной конфигурации хирального центра. Термин "R" (правый, rectus) означает конфигурацию хирального центра с расположением старшинства групп по часовой стрелке (от высших до вторых низших), если смотреть вдоль оси, направленной к группе с самым низким старшинством. Термин "S" (левый) означает конфигурацию хирального центра с расположением старшинства групп против часовой стрелки (от высших до вторых низших), если смотреть вдоль оси, направленной к группе с самым низким старшинством. Старшинство групп основано на их атомных номерах (в порядке уменьшения атомного номера). Частичный перечень старшинства групп и обсуждение стереохимии содержится в "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher et al., eds.,

1974) на с.103-120.

Символ "—" обозначает связь, которая простирается вперед по отношению к плоскости страницы. Символ "—" обозначает связь, которая простирается назад по отношению к плоскости страницы. Символ "~~~" обозначает связь, для которой стереохимия не определена.

Соединения формулы (I), если они существуют в виде диастереомерной смеси, могут быть разделены на диастереомерные пары энантиомеров с помощью, например, фракционной кристаллизации из подходящего растворителя, например метанола, или этилацетата, или из смеси. Полученная таким образом пара энантиомеров может быть разделена на отдельные стереоизомеры традиционными средствами, например с применением оптически активной кислоты в качестве разделяющего агента. Альтернативно, любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен путем стереоспецифического синтеза с применением оптически чистых исходных материалов или реагентов с известной конфигурацией или путем энантиоселективного синтеза.

Термин «энантиомерное обогащение» в данном описании обозначает увеличение количества одного энантиомера по отношению к другому. Традиционный способ выражения энантиомерного достиженного обогащения представляет собой концепцию энантиомерного избытка или «е», который вычисляют с использованием следующего уравнения:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

где E^1 представляет собой количество первого энантиомера и E^2 представляет собой количество второго энантиомера. Таким образом, если первоначальное соотношение двух энантиомеров составляет 50:50, они присутствуют в виде рацемической смеси и достигается энантиомерное обогащение, достаточное для получения конечного соотношения 70:30 при энантиомерном избытке для первого энантиомера 40%. Однако, если конечное соотношение составляет 90:10, энантиомерный избыток первого энантиомера составляет 80%. Энантиомерный избыток больше 90% является предпочтительным, энантиомерный избыток больше 95% является более предпочтительным и энантиомерный избыток больше 99% является наиболее предпочтительным. Энантиомерное обогащение легко определяется средним специалистом в данной области с применением стандартных техник и методик, таких как газовая или высокоеффективная жидкостная хроматография, с использованием хиральной колонки. Выбор подходящей хиральной колонки, элюента и условия, необходимые для осуществления разделения энантиомерной пары, хорошо известны среднему специалисту в данной области. Кроме того, конкретные стереоизомеры и энантиомеры соединений формулы (I) могут быть получены средним специалистом в данной области с использованием хорошо известных техник и процессов, таких как описанные в J. Jacques et al. "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981 и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochimistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1994), а также в Европейской патентной заявке EP-A-838448, опубликованной 29 апреля 1998 г. Примеры разделения включают техники разделения или хиральной хроматографии. Если не указано иное, как «изомер 1» обозначают изомер, который элюируется первым из хиральной разделительной колонки, и как «изомер 2» обозначают изомер, который элюируется вторым.

В целом термин «фармацевтический» используют в качестве вспомогательных средств, в значительной мере нетоксичных для живых организмов. Например, термин «фармацевтическая соль» в данном описании обозначает соли соединений формулы (I), которые являются в значительной мере нетоксичными для живых организмов. См., например, Berge, S.M., Bighley, L.D. and Monkhouse, D.C. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли данных соединений. Такие соли включают фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, фармацевтически приемлемые соли металлов, аммонийные или алкилированные аммонийные соли. Также в качестве фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей рассматриваются любые гидраты, которые способны образовывать данные соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают соли основных аминокислот, таких как лизин, аргинин и орнитин. Типичные фармацевтические соли включают соли, полученные реакцией соединений формулы (I) с неорганической или органической кислотой или основанием. Такие соли известны, как кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли соответственно. Указанные фармацевтические соли часто обладают свойствами повышенной растворимости в сравнении с соединением, из которого они образованы, и, таким образом, часто являются более подходящими для введения в рецептуры жидких препаратов или эмульсий.

Термин «кислотно-аддитивная соль» обозначает соль соединения формулы (I), полученную путем реакции соединения формулы (I) с минеральной или органической кислотой. Примеры фармацевтических кислотно-аддитивных солей см., например, в Berge, S.M., Bighley, L.D. and Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Поскольку соединения по данному изобретению могут быть основными по своей природе, они, соответственно, реагируют с любой из многочисленных неорганических и органических кислот с образованием фармацевтических кислотно-аддитивных солей.

Кислотно-аддитивные соли могут быть получены в качестве непосредственно продуктов синтеза соединений. Как альтернатива, свободное основание может быть растворено в подходящем растворите-

ле, содержащем подходящую кислоту с выделением соли путем выпаривания растворителя или с помощью другого способа разделения соли и растворителя.

Кислоты, которые обычно используют для образования кислотно-аддитивных солей, представляют собой неорганические кислоты, такие как хлористо-водородная кислота, бромоводородная кислота, йодоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органические кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, п-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота и т.п. Предпочтительными фармацевтическими кислотно-аддитивными солями являются те, которые образованы с минеральными кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромоводородная кислота и серная кислота, а также образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота, винная кислота и метансульфоновая кислота. Примеры таких фармацевтически приемлемых солей представляют собой сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метаfosфат, пиофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капронат, гептаноат, пропиолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксиленсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксибутират, гликолят, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, манделат и т.п.

Опытный специалист должен понимать, что некоторые соединения формулы (I) могут быть кислыми по своей природе и соответственно реагировать с любым из большого числа неорганических и органических оснований с образованием фармацевтических основно-аддитивных солей. Термин «основно-аддитивная соль» обозначает соль соединения формулы (I), приготовленную реакцией соединения формулы (I) с минеральным или органическим основанием. Примеры фармацевтических основно-аддитивных солей см., например, в Berge, S.M., Bighley, L.D. and Monkhouse, D.C. J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Основания, которые обычно используют для образования основно-аддитивных солей, представляют собой неорганические основания, такие как гидроксиды щелочных или щелочно-земельных металлов, карбонаты, бикарбонаты и т.п. Таким образом, такие основания, полезные для получения солей по данному изобретению, включают натрия гидроксид, калия гидроксид, аммония гидроксид, калия карбонат, натрия карбонат, натрия бикарбонат, калия бикарбонат, кальция гидроксид, кальция карбонат и т.п. Примеры фармацевтических основно-аддитивных солей представляют собой соли аммония, лития, калия, натрия, кальция, магния, метиламина, диэтиламина, этилендиамина, циклогексиламина и этаноламина и т.п. соли соединения формулы (I). Соли калия и натрия являются особенно предпочтительными. Данное изобретение также включает фармацевтические основно-аддитивные соли соединений формулы (I).

Фармацевтические соли по изобретению типично образованы путем реакции соединения формулы (I) с эквимолярным количеством или избытком кислоты или основания. Реагенты обычно объединяют в растворителе, который растворяет оба компонента, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, метanol, этанол, изопропанол, бензол и т.п. Для кислотно-аддитивных солей, или вода, спирт или содержащий хлор растворитель, такой как дихлорметан, для основно-аддитивных солей. Обычно соли осаждаются из раствора в течение периода приблизительно от 1 ч до 10 дней и могут быть отделены фильтрованием или другими традиционными способами. Все фармацевтически приемлемые соли включены в данное изобретение. Соединение или соль по данному изобретению может образовывать сольват с низкомолекулярными растворителями. Такие сольваты также включены в данное изобретение.

Изобретение также охватывает пролекарства данных соединений, которые при введении подвергаются химическому превращению путем метаболических процессов, в результате чего становятся фармакологически активными веществами. В целом, такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные данных соединений, которые легко превращаются *in vivo* в соединение по данному изобретению. Традиционные методики выбора и приготовления подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

В другом аспекте изобретения данные соединения вводятся в сочетании с одним или больше дополнительных активных веществ в любых подходящих соотношениях. Такие дополнительные активные вещества могут, например, быть выбраны из противодиабетических агентов, агентов для лечения ожирения, антигипертензивных агентов, агентов для лечения осложнений, возникших в результате или связанных с диабетом, и агентов для лечения осложнений и расстройств, возникших в результате или связанных с ожирением. Следующий перечень определяет некоторые группы комбинаций. Следует понимать, что каждый из приведенных агентов может сочетаться с другими перечисленными агентами с образованием дополнительных комбинаций.

Таким образом, в дополнительном варианте изобретения данные соединения могут вводиться в комбинации с одним или больше антидиабетическими агентами.

Подходящие антидиабетические агенты включают инсулин, аналоги и производные инсулина, такие как раскрыты в EP 792290 (Novo Nordisk A/S), например N^{εB29}-тетрадеканоил дес (B30) инсулин че-

ловека, EP 214826 и 705275 (Novo Nordisk A/S), например Asp^{B28} инсулин человека, US 5504188 (Eli Lilly), например Lys^{B28} Pro^{B29} инсулин человека, EP 368187 (Aventis), например Lantus®, все из которых включены в данное описание путем ссылки, производные GLP-1 и GLP-1, такие как раскрыты в WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), которая включена в данное описание путем ссылки, а также пероральные гипогликемические агенты.

Пероральные гипогликемические агенты предпочтительно включают имидазолины, сульфонилмочевины, бигуаниды, меглитиниды, оксадиазолидиндионы, тиазолидиндионы, инсулиносенсибилизаторы, повышающие секрецию инсулина агенты, такие как глимелеприд, ингибиторы α-глюкозидазы, агенты, которые действуют на АТФ-зависимые калиевые каналы β-клеток, например агенты, которые открывают калиевые каналы, такие как раскрыты в WO 97/26265, 99/03861 и 00/37474 (Novo Nordisk A/S), которые включены в данное описание путем ссылки, или митиглинит, или блокатор калиевых каналов, такой как BTS-67582, натеглинид, антагонисты глюкагона, такие как раскрыты в WO 99/01423 и 00/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.), которые включены в данное описание путем ссылки, антагонисты GLP-1, ингибиторы DPP-IV (дипептидилпептидазы-IV), ингибиторы ПТФазы (претеинтиро-зинфосфатазы), ингибиторы печеночных ферментов, которые принимают участие в стимуляции глюко-неогенеза и/или гликогенолиза, модуляторы захвата глюкозы, активаторы глюкокиназы, такие как раскрыты в WO 00/58293, 01/44216, 01/83465, 01/83478, 01/85706, 01/85707 и 02/08209 (Hoffman-La Roche) или в WO 03/00262, 03/00267 и 03/15774 (AstraZeneca), которые включены в данное описание путем ссылки, ингибиторы GSK-3 (гликогенсинтаза киназа-3), соединения, модифицирующие обмен липидов, такие как антилипидемические агенты, такие как ингибиторы ГМГ КоА (статины), соединения, уменьшающие усвоение пищи, лиганда PPAR (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), в том числе подтипы PPAR-альфа, PPAR-гамма и PPAR-дельта, и агонисты RXR (ретиноидный X рецептор), такие как ALRT-268, LG-1268 или LG-1069.

В другом варианте данные соединения вводят в комбинации с инсулином или аналогом или производным инсулина, таким как N^{B29}-тетрадеканоил (B30) инсулин человека, Asp^{B28} инсулин человека, Lys^{B28} Pro^{B29} инсулин человека, Lantus®, или смешанными препаратами, которые включают один или больше из этих компонентов.

В другом варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с сульфонилмочевиной, такой как глибенкламид, глипизид, толбутамид, хлоропамидем, толазамид, глимелеприд, гликлавид и глибурид.

В другом варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с бигуанидом, например метформином.

Еще в одном варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с меглитинидом, например репаглинидом или натеглинидом.

В другом варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с инсулиносенсибилизирующим производным тиазолидиндиона, например троглитазоном, циглитазоном, пиоглитазоном, розиглитазоном, изаглитазоном, дарглитазоном, энглитазоном, CS-011/CI-1037 или Т 174, или соединениями, раскрытыми в WO 97/41097, 97/41119, 97/41120, 00/41121 и 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), которые включены в данное описание путем ссылки.

Еще в одном варианте изобретения данные соединения могут вводиться в комбинации с инсулиносенсибилизаторами, например, такими как GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, или соединения, раскрытые в WO 99/19313, 00/50414, 00/63191, 00/63192, 00/63193, такие как рагаглитазар (NN 622 или (-)-DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation), и WO 00/23425, 00/23415, 00/23451, 00/23445, 00/23417, 00/23416, 00/63153, 63196, 00/63209, 00/63190 и 00/63189 (Novo Nordisk A/S), которые включены в данное описание путем ссылки.

В другом варианте изобретения данные соединения вводятся в комбинации с ингибитором α-глюкозидазы, например voglibоза, эмиглитат, миглитол или акарбоза.

Еще в одном варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с агентом, действующим на АТФ-зависимый калиевый канал β-клеток, например толбутамид, глибенкламид, глипизид, гликазид, BTS-67582 или репаглинид.

В другом варианте изобретения данные соединения могут вводиться в комбинации с натеглинидом.

Еще в одном варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с антилипидемическим агентом или антигиперлипидемическим агентом, например холестирамин, колестипол, клофибрарат, гемфиброзил, ловастатин, правастатин, симвастатин, питавастатин, розувастатин, пробукол, дексстротироксин, фенофибрарат или аторвастин.

В другом варианте изобретения данные соединения вводятся в комбинации с соединениями, которые снижают потребление пищи.

Еще в одном варианте изобретения данные соединения вводят в комбинации с одним или больше вышеуказанных соединений, например в комбинации с метформином и сульфонилмочевиной, такой как глибурид; сульфонилмочевина и акарбоза; натеглинид и метформин; репаглинид и метформин, акарбоза

и метформин; сульфонилмочевина, метформин и троглитазон; инсулин и сульфонилмочевина; инсулин и метформин; инсулин, метформин и сульфонилмочевина; инсулин и троглитазон; инсулин и ловастатин; и т.д.

В другом варианте изобретения данные соединения могут вводиться в комбинации с одним или больше агентов против ожирения или агентами для регулирования аппетита.

Такие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов CART (транскрипт, регулируемый кокаином амфетамином), антагонистов NPY (нейропептид Y), агонистов MC4 (меланокортина 4), агонистов MC3 (меланокортина 3), антагонистов орексина, агонистов TNF (опухолевый некротический фактор), агонистов CRF (кортикотропин-высвобождающий фактор), антагонистов CRF BP (белок, который связывается с кортикотропин-высвобождающим фактором), агонистов урокортина, агонистов β_3 -адренорецепторов, таких как CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 или AZ-40140 агонистов MCH (меланоцит-стимулирующий гормон), антагонистов MCH (меланоцит-концентрирующий гормон), агонистов CCK (холецистокинин), ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксетин, сероксат или циталопрам, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, смешанных серотонин- и нарадренергических соединений, агонисты 5-HT (серотонин), агонисты бомбезина, антагонисты галанина, гормон роста, факторы роста, такие как пролактин или плацентарный лактоген, соединения, способствующие высвобождению гормона роста, агонисты TRH (тиреотропин-высвобождающий гормон), модуляторы UCP 2 или 3 (расцепляющий белок 2 или 3), агонисты лептина, агонисты DA (бромкриптина, допрексина), ингибиторы липазы/амилазы, модуляторы PPAR (рецептор, активируемый пролифератором пероксидом), модуляторы RXR (ретиноидный X рецептор), агонисты TR β , ингибиторы AGRP (агутি родственный белок), антагонисты H3 гистамина, антагонисты опиоидов (такие как налтрексон), экзендин-4, GLP-1 и нейротрофический фактор ресничек (такой как аксокин), антагонист рецепторов каннабиноидов, например CB-1 (такой как римонактант).

В других вариантах агент против ожирения представляет собой дексаметасон или амфетамин.

Еще в одном варианте агент против ожирения представляет собой лептин. В другом варианте агент против ожирения представляет собой фенфлурамин или эксфенфлурамин. Еще в одном варианте агент против ожирения представляет собой сибутрамин. В другом варианте агент против ожирения представляет собой орлистат. Еще в одном варианте агент против ожирения представляет собой мазиндол или фентермин. В другом варианте агент против ожирения представляет собой фендибетазин, диэтилпропион, флуоксетин, бупропион, топирамат или экопипам.

Кроме того, данные соединения могут вводиться в комбинации с одним или больше антигипертензивных агентов. Примерами антигипертензивных агентов являются β -блокаторы, такие как алпренолол, атенолол, тимолол, пиндолол, пропранолол и метопролол, ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающий фермент), такие как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, хинаприл и рамиприл, блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин, фелодипин, никардипин, израдипин, нимодипин, дилтиазем и верапамил, а также α -блокаторы, такие как доксазозин, урапидил, празозин и теразозин. Дополнительная ссылка может быть найдена в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Соединения по данному изобретению могут вводиться в комбинации с ингибиторами FAS.

Соединения по данному изобретению также могут вводиться в комбинации с химическими разобщающими средствами, гормон-чувствительным ингибитором липазы, имидазолинами, ингибиторами 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы, активатором липопротеинлипазы, активаторами AMPK, иммуно-супрессивными лекарственными средствами, никотинамидом, ASIS, антиандрогенами или ингибиторами карбоксипептидазы. Следует понимать, что любые пригодные комбинации соединений по данному изобретению с диетой и/или физическими упражнениями, одним или больше из перечисленных выше соединений и необязательно с одной или больше активных субстанций рассматриваются как такие, которые находятся в рамках данного изобретения. Соединения формулы (I) могут быть получены средним специалистом в данной области с помощью разнообразных методик, некоторые из них проиллюстрированы в методиках и схемах ниже. Конкретный порядок стадий, необходимых для получения соединений формулы (I), зависит от конкретного соединения, которое должно быть синтезировано, исходного соединения и относительную подверженность помехам фрагментов-заместителей. Реактивы или исходные материалы являются легкодоступными специалисту в данной области и в случае, если они отсутствуют на рынке, то могут быть легко синтезированы средним специалистом в данной области по стандартным методикам, обычно применяемым в данной области, вместе с различными методиками и схемами, приведенными ниже.

Следующие схемы, подготовительные примеры, примеры и методики приведены для лучшего объяснения воплощения данного изобретения и не должны интерпретироваться никаким способом для ограничения границ данного изобретения. Специалисты в данной области будут понимать, что могут быть осуществлены разнообразные модификации без выхода за дух и границы данного изобретения. Все упомянутые в описании публикации являются показательными для уровня специалистов в области, которой относится данное изобретение.

Оптимальное время осуществления реакций на схемах, в подготовительных примерах, примерах и методиках может быть определено путем контроля протекания реакции с помощью традиционных техник хроматографирования. Кроме того, предпочтительным является проведение реакций по изобретению в инертной атмосфере, например, такой как аргон или, особенно, азот. Выбор растворителя в целом не является критическим до тех пор, пока используемый растворитель является инертным по отношению у проводимой реакции и в достаточной мере растворяет реагенты для проведения целевой реакции. Соединения предпочтительно выделяют и очищают перед использованием в последующих реакциях. Некоторые соединения могут кристаллизоваться из реакционного раствора в процессе их образования и затем могут быть отделены фильтрованием, или растворитель реакции может быть удален экстракцией, выпариванием или декантацией. Полупродукты и окончательные продукты формулы (I) могут быть дополнительно очищены при желании с помощью обычных техник, таких как перекристаллизация или хроматография на твердых носителях, таких как силикагель или алюминия оксид.

Опытный специалист будет понимать, что не все заместители совместимы со всеми условиями проведения реакции. Указанные соединения могут быть защищены или модифицированы в традиционной точке синтеза с помощью способов, хорошо известных из уровня техники.

Термины и сокращения, используемые на приведенных схемах, в приведенных подготовительных примерах, примерах и методиках, имеют обычное значение, если не обозначено иное. Например, в данном описании следующие термины имеют обозначенные значения: «экв.» обозначает эквиваленты; «н» обозначает нормальный или нормальность; «М» обозначает молярный или молярность; «г» обозначает грамм или граммы; «мг» обозначает миллиграмммы; «л» обозначает литры; «мл» обозначает миллилитры; «мкл» обозначает микролитры; «моль» обозначает моли; «ммоль» обозначает миллимоли; «фунт/дюйм²» обозначает фуанты на квадратный дюйм; «мин» обозначает минуты; «ч» обозначает часы; «°С» обозначает градусы Цельсия; «TCX» обозначает тонкослойную хроматографию; «ВЭЖХ» обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию; «R_f» обозначает фактор удерживания; «R_t» обозначает время удерживания; «δ» обозначает части на миллион по отношению к тетраметилсилану; «MC» обозначает масс-спектрометрию, зарегистрированная масса обозначает [M+H], если не указано иное; "MC (FD)" обозначает масс-спектрометрию с полевой десорбцией, "MC (FIA)" обозначает масс-спектрометрию проточного инжекционного метода, "MC (FAB)" обозначает масс-спектрометрию с бомбардировкой быстрыми атомами, "MC (EI)" обозначает масс-спектрометрию с ионизацией электронным ударом, "MC(ES)" обозначает масс-спектрометрию с распылением электронов, "УФ" обозначает спектрометрию в ультрафиолетовой области, "¹H ЯМР" обозначает спектрометрию протонного ядерного магнитного резонанса. Кроме того, "ИК" обозначает спектрометрию в инфракрасной области и максимумы поглощения, приведенные для ИК-спектра, представляют только характеристические пики, а не все зарегистрированные максимумы; "RT" обозначает комнатную температуру. "DEAD" обозначает диэтилазодикарбоксилат. "PPh₃" обозначает трифенилfosфин. "ADDP" обозначает 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин. "PPBu₃" обозначает трибутилфосфин. "OTF" обозначает трифлат. "LAH" обозначает лития алюминия гидрида. "DIBAL-H" обозначает дизобутилалюминия гидрида. "KOtBu" обозначает калия трет-бутоксида. "ТГФ" обозначает тетрагидрофуран. "ТВР" обозначает трибутилфосфин. "EDCI" обозначает 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиамида гидрохлорид. "DMAP" обозначает диметиламинопиридин. "HNMe(OMe)" обозначает N,N-диметилгидроксиамин. "CDMT" обозначает 2-хлор-4,6-диметокси-[1,3,5]триазин. "NMM" обозначает N-метилморфолин. "ДХМ" обозначает дихлорметан. "ДМСО" обозначает диметилсульфоксид. "Et₃N" обозначает триэтиламин. "ДМФА" обозначает диметилформамид. "Et" в формуле обозначает этил, например Et₂O обозначает диэтиловый эфир и EtOAc обозначает этилацетат. "РуBOP" обозначает бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат. "Me" обозначает метил, как в MeOH, что обозначает метанол. "Pd/C" обозначает 10% палладий на угле. Если не указано иное, изомер 1 обозначает изомер, который элюируется первым в ходе хиального разделения и изомер 2 обозначает изомер, который элюируется вторым в ходе хиального разделения.

Инфракрасные спектры регистрировали на спектрометре Perkin Elmer 781. Спектры ¹H ЯМР регистрировали на спектрометре Varian 400 МГц при комнатной температуре. Данные регистрировали следующим образом: химический сдвиг в промилле по отношению к внутреннему стандарту тетраметилсилану на шкале δ, множественность (ш = широкий, с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, кн = квинтет и м = мультиплет), интеграция, константа сочетания (Гц) и отнесение. ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометре Varian 400 МГц при комнатной температуре. Химические сдвиги регистрировали в промилле по отношению к тетраметилсилану на шкале 8 с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта (CDCl₃ при 77,0 промилле и ДМСО-d₆ при 39,5 промилле). Анализы сгорания проводили в микроаналитической лаборатории Eli Lilly & Company. Масс-спектры высокого разрешения получали на спектрометрах VG ZAB 3F или VG 70 SE. Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на пластинах силикагеля EM Reagent 0,25 мм 60-F. Визуализацию осуществляли с помощью УФ-света.

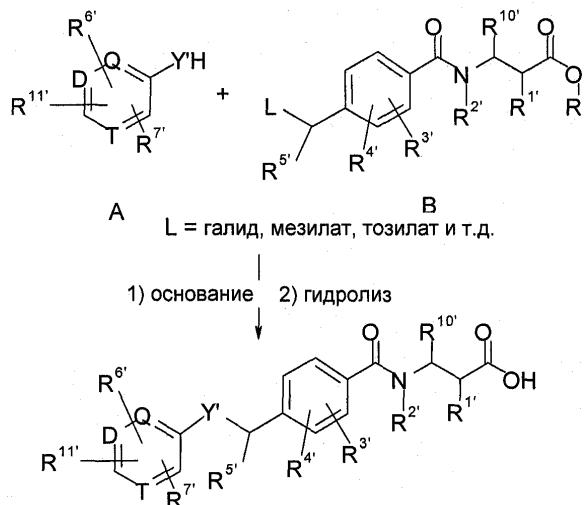
Общие схемы

Соединения по данному изобретению получали так, как описано в конкретных примерах. Кроме того, многие соединения получены с использованием более общих способов: а) алкилирования спирта, фенола или тиофенола с помощью галогенида, б) протокол Мицунобу (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p.1), с) другие способы, известные опытному специалисту в данной области. Альтернативные способы синтезы могут с успехом применяться и известны опытному специалисту в данной области.

Если не указано иное, все переменные, такие как Y', R1'-R15' и т.д. являются такими, как определено для аналогичных переменных (R1-R15 и т.д.) в кратком описании изобретения и в других случаях, как определено в данном описании.

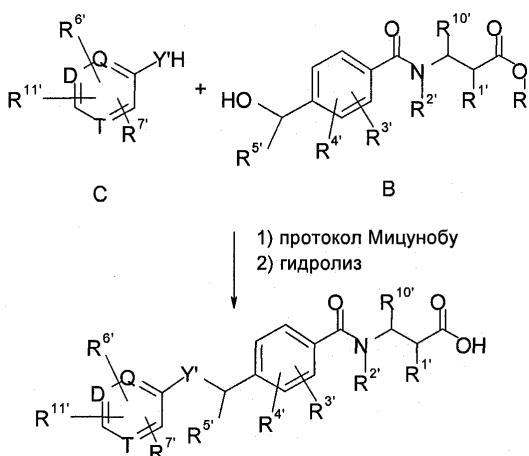
Например, полупродукт, подобный А, алкилируют с помощью алкилирующего агента В в присутствии основания (например, NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃ и т.д.). Гидролиз в присутствии водного NaOH или LiOH дает продукт в виде кислоты.

Схема 1



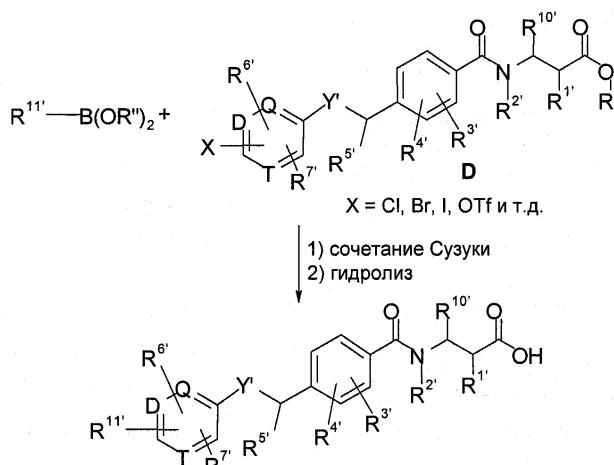
Альтернативно, полупродукт, подобный А, соединяют со спиртом С в условиях реакции Мицунобу (DEAD/PPh₃, ADDP/PBu₃ и т.д.). Гидролиз в присутствии водного NaOH или LiOH дает продукт в виде кислоты.

Схема 2



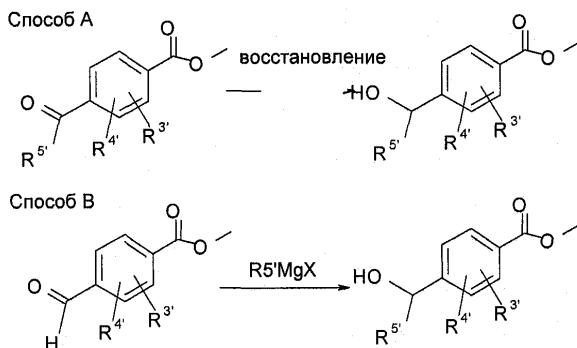
В определенных обстоятельствах последовательность синтеза может быть изменена и полупродукт, подобный D, соединяют с арилбороновой кислотой или эфиrom в условиях реакции Сузуки (Pd катализатор, основание). Гидролиз в присутствии водного NaOH или LiOH дает продукт в виде кислоты.

Схема 3



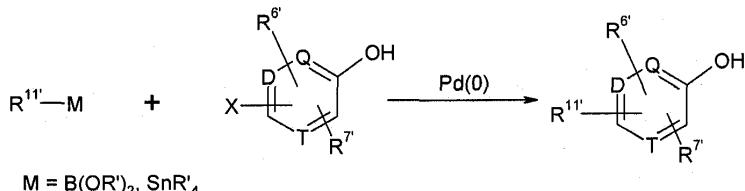
Спиртовые полупродукты A и C могут быть получены путем А) восстановления кетона с дополнительной хиральной функциональностью или без нее или В) алкилированием альдегида с помощью металлогорганического реагента, например реагента Гриньяра.

Схема 4



Биарильные аналоги фенола могут быть получены путем катализированной палладием реакции перекрестного сочетания.

Схема 5



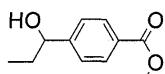
Энантиомерные очищенные продукты получают с помощью А) хиральной хроматографии или В) сочетания по Мицунобу фенола или тиофенола и хирального спирта, которое может быть осуществлено с использованием известных из уровня техники способов.

Подготовительные примеры и примеры

Приведенные в данном описании примеры иллюстрируют заявленное изобретение и не предназначены для ограничения рамок заявленного изобретения никаким способом. Названия подготовительных примеров и примеров образованы с помощью ChemDraw.

Инфракрасные спектры регистрировали на спектрометре Perkin Elmer 781. Спектры ^1H ЯМР регистрировали на спектрометре Varian 400 МГц при комнатной температуре. Данные регистрировали следующим образом: химический сдвиг в промилле по отношению к внутреннему стандарту тетраметилсилану на шкале δ , множественность (ш = широкий, с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, кн = квинтет и м = мультиплет), интеграция, константа сочетания (Гц) и отнесение. ^{13}C ЯМР регистрировали на спектрометре Varian 400 МГц при комнатной температуре. Химические сдвиги регистрировали в промилле по отношению к тетраметилсилану на шкале 8 с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта (CDCl_3 при 77,0 промилле и DMSO-d_6 при 39,5 промилле). Анализы сгорания проводили в микроаналитической лаборатории Eli Lilly & Company. Масс-спектры высокого разрешения получали на спектрометрах VG ZAB 3F или VG 70 SE. Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на пластинах силикагеля EM Reagent 0,25 мм 60-F. Визуализацию осуществляли с помощью УФ-света.

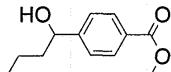
Подготовительный пример 1. Рацемический 4-(1-гидроксипропил)бензойной кислоты метиловый эфир.



К раствору 4-формилбензойной кислоты метилового эфира (3,0 г, 18,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют этилмагния бромид (2 М, 10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч заливают насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу упаривают с получением названного в заголовке соединения в виде бесцветного масла: 2,2 г (62%).

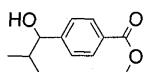
Следующие соединения получены подобным образом.

Подготовительный пример 2. Рацемический 4-(1-гидроксибутил)бензойной кислоты метиловый эфир.



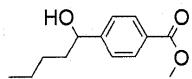
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и н-пропилмагния хлорида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 3. Рацемический 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метиловый эфир.



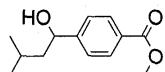
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и изопропилмагния хлорида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 4. Рацемический 4-(1-гидроксипентил)бензойной кислоты метиловый эфир.



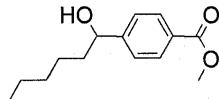
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и н-бутилмагния хлорида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 5. Рацемический 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метиловый эфир.



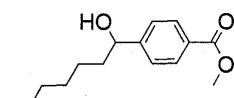
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и изобутилмагния хлорида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 6. Рацемический 4-(1-гидроксигексил)бензойной кислоты метиловый эфир.



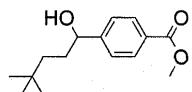
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и н-пентилмагния хлорида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 7. Рацемический 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метиловый эфир.



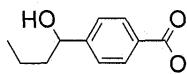
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и н-гексилмагния хлорида в соответствии с общим способом из подготовительного примера 1.

Подготовительный пример 8. Рацемический 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метиловый эфир.



Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и 4,4-диметилпентилмагния бромида в соответствии с общим способом из подготовительного примера 1.

Подготовительный пример 9. Рацемический 4-(1-гидроксибутил)бензойной кислоты метиловый эфир.



Стадия А. N-Метокси-N-метилтерефталаминовой кислоты метиловый эфир.

К раствору терефталевой кислоты монометилового эфира (5,4 г, 30 ммоль) и 2-хлор-4,6-диметокси[1,3,5]триазина (7,9 г, 45 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляют N-метилморфолина (4,95 мл, 45 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительное количество N-метилморфолина (4,95 мл, 45 ммоль) добавляют с последующим добавлением соли O,N-диметилгидроксиламина гидрохлорида (3,51 г, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и фильтруют сквозь целик. Фильтрат упаривают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного в заголовке соединения (6,8 г).

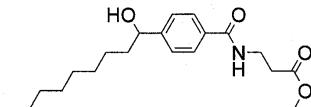
Стадия В. 4-Бутирилбензойной кислоты метиловый эфир.

К раствору N-метокси-N-метилтерефталаминовой кислоты метилового эфира (4,56 г, 20,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют PrMgCl (2,0 М, 30,6 ммоль) при 0°C, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи, заливают водным раствором NH₄Cl, экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия, упаривают. Колоночная хроматография на силикагеле дает названное в заголовке соединение (1 г, 23,7%).

Стадия С. Рацемический 4-(1-гидроксибутил)бензойной кислоты метиловый эфир.

К раствору 4-бутирилбензойной кислоты метилового эфира (400 мг, 1,94 ммоль) в этаноле (5 мл) и ТГФ (4 мл) добавляют натрия боргидрид (110 мг, 2,9 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь заливают уксусной кислотой (0,5 мл) и водой (10 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают рассолом и сушат над сульфатом натрия. Упаривание и колоночная хроматография на силикагеле дает названное в заголовке соединение (370 мг).

Подготовительный пример 10. Рацемический 3-[4-(1-гидроксионил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



Стадия А. 3-(4-Формилбензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир.

4-Формилбензойную кислоту, СДМТ и 4-метилморфолин объединяют в безводном ДХМ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Амин затем добавляют к реакционной смеси и перемешивают при комнатной температуре. Некоторое количество воды (< 10 об.%) добавляют для улучшения растворимости. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после расходования всей кислоты реакционную смесь разбавляют ДХМ. Реакционную смесь разбавляют водой и промывают 1н. HCl. При подкислении выпадает осадок белого твердого вещества из двухфазной смеси. Твердое вещество отделяют фильтрованием и сушат под вакуумом с получением названного в заголовке соединения.

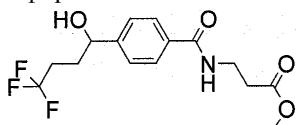
Стадия В. Рацемический 3-[4-(1-гидроксионил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.

К раствору 3-(4-формилбензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира (1,2 г, 5 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют этилмагния бромид (2 М, 1,1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч заливают насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагируют этилацетатом.

Органическую фазу упаривают с получением названного в заголовке соединения в виде бесцветного масла: 270 мг (15%).

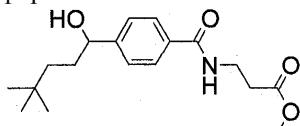
Следующие соединения получают в значительной мере подобным способом.

Подготовительный пример 11. Рацемический 3-[4-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



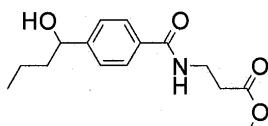
Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 10, с использованием 3,3,3-трифторпропилмагния бромида.

Подготовительный пример 12. Рацемический 3-[4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



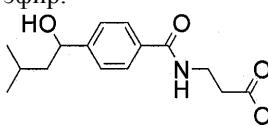
Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 10, с использованием 2,2-диметилбутилмагния бромида.

Подготовительный пример 13. Рацемический 3-[4-(1-гидроксибутил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



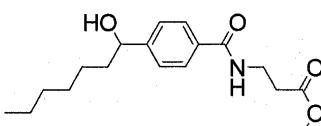
Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 10, с использованием н-пропилмагния бромида.

Подготовительный пример 14. Рацемический 3-[4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



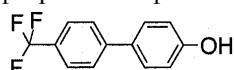
Данное соединение получают в соответствии с общими способами, как проиллюстрировано примерами в подготовительном примере 10, с использованием изобутилмагния бромида в качестве реагента.

Подготовительный пример 15. Рацемический 3-[4-(1-гидроксигептил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



Данное соединение получают в соответствии с общими способами, как проиллюстрировано примерами в подготовительном примере 10, с использованием гексилмагния бромида в качестве реагента.

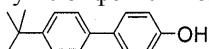
Подготовительный пример 16. 4'-Трифторметилбифенил-4-ол.



4-Бромфенол (5 г, 28,9 ммоль), 4-трифторметилбороновой кислоты (6,59 г, 34,7 ммоль), калия карбонат (12 г, 86,7 ммоль) и палладия ацетат (0,324 г, 1,445 ммоль) помещают в воде (50 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в комнатной атмосфере. Смесь фильтруют сквозь целик и экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фракции промывают водой, 1н. HCl, водой, рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают и хроматографируют с получением названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,0 г, 87%).

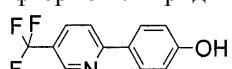
Следующие соединения получают в значительной мере подобным способом.

Подготовительный пример 17. 4'-трет-Бутилбифенил-4-ол.



Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 16, с использованием 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты в качестве реагента.

Подготовительный пример 18. 4-(5-Трифторметилпиридин-2-ил)фенол.



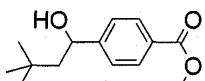
Стадия А. 2-(4-Бензилоксифенил)-5-трифторметилпиридин.

Смесь 2-хлор-5-трифторметилпиридин (1,81 г, 10 ммоль), 4-бензилоксифенилбороновой кислоты (2,74 г, 12 ммоль) и CsF (5,32 г, 35 ммоль) в диоксане (40 мл) дегазируют и заполняют азотом. PdCl₂ (dppf) (200 мг) добавляют в атмосфере азота, реакционную смесь нагревают до 105°C, выдерживают при этой температуре в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (100 мл), фильтруют сквозь слой целита. Фильтрат упаривают и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением названного в заголовке соединения (2,55 г, 77,4%).

Стадия В. 4-(5-Трифторметилпиридин-2-ил)фенол.

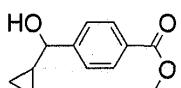
К раствору 2-(4-бензилоксифенил)-5-трифторметилпиридин (2,55 г) в этаноле (100 мл) и ТГФ (25 мл) добавляют Pd/C (5%, 0,253 г), смесь перемешивают при давлении 60 фунт/дюйм² водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывают, упаривание фильтрата дает названное в заголовке соединение (1,25 г, 67,5%).

Подготовительный пример 19. Рацемический 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метиловый эфир.



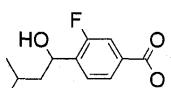
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и 3,3-диметилбутианмагния бромида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 20. Рацемический 4-(циклогексипропилгидроксиметил)бензойной кислоты метиловый эфир.



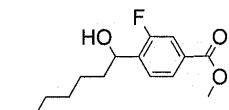
Данное соединение получено из 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и циклогексипропилмагния бромида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 21. Рацемический 3-фтор-4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метиловый эфир.



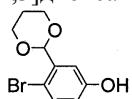
Данное соединение получено из 3-фтор-4-формилбензойной кислоты метилового эфира и изобутилмагния бромида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 22. Рацемический 3-фтор-4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метиловый эфир.



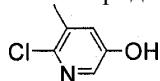
Данное соединение получено из 3-фтор-4-формилбензойной кислоты метилового эфира и гексилмагния бромида в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1.

Подготовительный пример 23. 4-Бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенол.



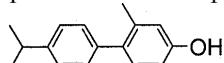
К раствору 2-бром-5-метоксибензальдегида (10 г, 46,5 ммоль) при -78°C добавляют BBr₃ (25 г, 93,75 ммоль) и дают нагреться до комнатной температуры. По прохождении 2 ч реакционную смесь заливают водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой, рассолом, сушат над MgSO₄, упаривают и очищают колоночной хроматографией с получением 3,6 г 2-бром-5-гидроксибензальдегида. К раствору 2-бром-5-гидроксибензальдегида (1,45 г, 7,2 ммоль) в бензоле (30 мл) и ТГФ (6 мл) добавляют 1,3-пропандиол (2,74 г, 36 ммоль) и TsOH (37 мг, 0,22 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения растворитель выпаривают. Остаток загружают на кремния диоксид и очищают колоночной хроматографией с получением названного в заголовке соединения (2,3 г) в виде коричневого масла.

Подготовительный пример 24. 6-Хлор-5-метилпиридин-3-ол.



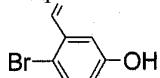
2-Хлор-3-метил-5-нитропиридин (2 г, 11,6 ммоль) и $\text{SnCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (7,86 г, 34,8 ммоль) кипятят с обратным холодильником в MeOH в течение ночи. После охлаждения смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой, рассолом, сушат над MgSO_4 , упаривают и очищают колоночной хроматографией с получением 6-хлор-5-метилпиридин-3-иламина (1,7 г). К раствору 6-хлор-5-метилпиридин-3-иламина (1,7 г, 11,6 ммоль) в 1н. HCl добавляют раствор NaNO_2 (960 мг, 13,92 ммоль) в воде (10 мл) медленно при 0°C. По окончании добавления раствор перемешивают в течение 20 мин и затем нагревают до 90°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин. Раствор охлаждают, заливают K_2CO_3 , экстрагируют эфиром, сушат над MgSO_4 и очищают колоночной хроматографией с получением названного в заголовке соединения (560 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

Подготовительный пример 25. 4'-Изопропил-2-метилбифенил-4-ол.



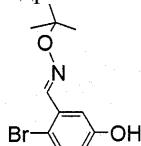
4-Бром-3-метилфенол (1,87 г, 10 ммоль), 4-изопропил фенилбороновой кислоты (2,0 г, 12 ммоль), калия карбонат (4,1 г, 30 ммоль) и палладия ацетат (0,112 г, 0,5 ммоль) помещают в воде (100 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в комнатной атмосфере. Смесь фильтруют сквозь целик и экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фракции промывают водой, 1н. HCl , водой, рассолом, сушат (MgSO_4), упаривают и хроматографируют с получением названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,9 г).

Подготовительный пример 26. 2-Бром-5-гидроксибензальдегид.



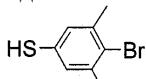
К 2-брому-5-метоксибензальдегиду (10 г, 31,25 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при -78°C добавляют BBr_3 (25 г, 93,75 ммоль) и дают нагреться до комнатной температуры. По прохождении 2 ч реакционную смесь заливают водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой, рассолом, сушат и очищают с помощью колоночной хроматографии с получением 3,6 г названного в заголовке соединения.

Подготовительный пример 27. 2-Бром-5-гидроксибензальдегид О-трет-бутилоксим.



К раствору 2-брому-5-гидроксибензальдегида (402 мг, 2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют О-трет-бутилгидроксиламин гидрохлорид (125 мг, 10 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают рассолом, сушат над MgSO_4 и выпаривают с получением названного в заголовке соединения (360 мг) в виде бесцветного масла.

Подготовительный пример 28. 4-Бром-3,5-диметилбензолтиол.



Стадия А. Диметилтиокарбаминовой кислоты О-(4-брому-3,5-диметилфениловый)эфир.

4-Бром-3,5-диметилфенол (10,0 г, 50,01 ммоль) растворяют в сухом диоксане (200 мл) и объединяют с 4-диметиламиноциклическим амином (1,0 г, 5,2 ммоль), триэтиламином (12,77 мл, 100,1 ммоль) и диметиламинотиокарбамоил хлоридом (7,69 г, 62,51 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ до тех пор, пока весь фенол прореагирует, приблизительно 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют этилацетатом (200 мл). Воду (75 мл) добавляют и две фракции разделяют. Органическую фракцию промывают рассолом (75 мл), затем сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют и остаток очищают колоночной хроматографией (выход 6,4 г или 55%).

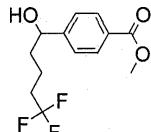
Стадия В. Диметилтиокарбаминовой кислоты S-(4-брому-3,5-диметилфенил)эфир.

Диметилтиокарбаминовую кислоту О-(4-брому-3,5-диметилфенил)эфир (6,4 г, 22,3 ммоль) разбавляют 50 мл тетрадекана и нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ до тех пор, пока превращение полностью завершится, приблизительно 20 ч. Реакционной смеси дают остить до комнатной температуры, затем загружают на колонку с силикагелем и очищают с использованием фреш-колоночной хроматографии с выходом 5,78 г или 90% целевого продукта.

Стадия С. 4-Бром-3,5-диметилбензолтиол.

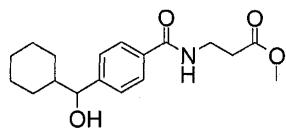
Диметилтиокарбаминовой кислоты S-(4-бром-3,5-диметилфенил)эфир (5,78 г, 20,14 ммоль) разбавляют метанолом (50 мл) и добавляют натрия метоксид (4,75 мл 4,25 М в метаноле, 20,14 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота и контролируют с помощью ТСХ. После завершения превращения, 20 ч, реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь нейтрализуют 1н. хлористо-водородной кислотой (7,5 мл) и разбавляют этилацетатом (150 мл). Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают водой (75 мл), затем рассолом (75 мл). Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают и загружают на колонку с силикагелем. Названное в заголовке соединение очищают с использованием фреш-колоночной хроматографии с выходом 4,0 г или 92%.

Подготовительный пример 29. (R,S) 4-(5,5,5-Трифторм-1-гидроксипентил)бензойной кислоты метиловый эфир.



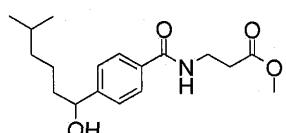
Данное соединение получают в соответствии с общим способом, проиллюстрированным примерами в подготовительном примере 1, с использованием 4-формилбензойной кислоты метилового эфира и 1,1,1-трифторметан-4-магния бромида.

Подготовительный пример 30. (R,S) 3-[4-(Циклогексилгидроксиметил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



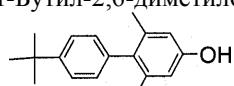
Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 10, с использованием 3-(4-формилбензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира и циклогексилмагния бромида.

Подготовительный пример 31. (R,S) 3-[4-(1-Гидрокси-5-метилгексил)бензоиламино]пропионовой кислоты метиловый эфир.



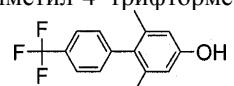
Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 10, с использованием 3-(4-формилбензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира и 4-метилпентан-1-магния бромид.

Подготовительный пример 32. 4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-ол.



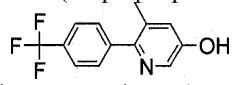
Данное соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано примерами в подготовительном примере 16, с использованием 4-бром-3,5-диметилфенол и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты в качестве реагентов.

Подготовительный пример 33. 2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-ол.



Данное соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано примерами в подготовительном примере 16, с использованием 4-бром-3,5-диметилфенол и 4-трифторметил фенилбороновой кислоты в качестве реагентов.

Подготовительный пример 34. 5-Метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ол.



Стадия А. 3-Метил-5-нитро-2-(4-трифторметилфенил)пиридин.

К раствору 2-хлор-3-метил-5-нитропиридин (5,0 г, 28,73 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют палладия тетракистрифенилфосфин (1,66 г, 1,44 ммоль), 4-трифторметилфенилбороновой кислоты 10,92 г, 57,46 ммоль) и калия фторид (3,34 г, 57,46 ммоль). Реакционную смесь трижды продувают азотом и нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. При кипячении с обратным холодильником воду (25 мл) добавляют к реакционной смеси и реакционной смеси дают кипеть с обратным

холодильником в атмосфере азота. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после окончания дают остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и целит добавляют с последующим добавлением воды. Полученную смесь затем фильтруют сквозь слой целита. Раствор выливают в делительную воронку и органическую фракцию промывают водой и рассолом. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Продукт очищают флеш-колоночной хроматографией (5,6 г, 19,71 ммоль).

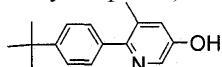
Стадия В. 5-Метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-иламин.

К раствору 3-метил-5-нитро-2-(4-трифторметилфенил)пиридина (3,5 г, 10,56 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют палладий (10%) на угле (0,700 г, 20 мас.%). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода при давлении 15 футн/дюйм² и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и добавляют целит с последующим добавлением воды. Полученную смесь затем фильтруют сквозь слой целита. Раствор упаривают, разбавляют этилацетатом, выливают в делительную воронку и органическую фракцию промывают водой и рассолом. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Продукт используют непосредственно на следующей стадии (2,74 г, 10,87 ммоль).

Стадия С. 5-Метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ол.

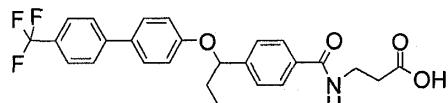
5-Метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-иламин (2,74 г, 10,87 ммоль) суспенсируют в хлористо-водородной кислоте (21,74 мл, 5н.) и раствор охлаждают до -15°C в рассоле/на ледяной бане. Натрия нитрат (0,9 г, 13,04 ммоль) в воде (10 мл) добавляют медленно к смеси. Реакционную смесь перемешивают при -15°C, выдерживая при этой температуре в течение 10 мин после окончания добавления. К смеси медленно добавляют гексафтрафосфорную кислоту (5 мл, 21,74 ммоль 60 мас.% раствора в воде). Полученную суспензию фильтруют, промывают холодной водой, метанолом и диэтиловым эфиром, сушат под вакуумом. Полученное твердое вещество добавляют маленькими порциями в круглодонную колбу, содержащую уксусную кислоту (10 мл) при 105°C. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем обрабатывают гидроксидом натрия (25 мл, 5н.) в течение 30 мин. pH полученного раствора доводят до 6 с помощью хлористо-водородной кислоты, экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, затем фильтруют и упаривают с получением названного в заголовке продукта (2,2 г, 8,69 ммоль).

Подготовительный пример 35. 6-(4-трет-Бутилфенил)-5-метилпиридин-3-ол.



Данное соединение получают по общему способу, проиллюстрированному примерами в подготовительном примере 16, с использованием 2-хлор-3-метил-5-нитропиридин и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты.

Пример 1. Рацемическая 3-[4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоил-амино}пропионовая кислота.



Стадия А. 4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензойная кислота.

К раствору 4-(1-гидроксипропил)бензойной кислоты метилового эфира (300 мг, 1,55 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 585 мг, 2,32 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилфосфина (0,58 мл, 2,32 ммоль) и 4'-трифторметилбифенил-4-ола (442 мг, 1,86 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением 4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензойной кислоты метилового эфира. Эфирный продукт переносят в этанол (2 мл), обрабатывают гидроксидом натрия (5н. водный, 1 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 5н. HCl (1,1 мл), экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и упаривают с получением 4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензойной кислоты (570 мг).

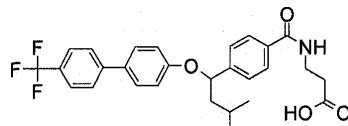
Стадия В. Рацемический метил 3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ил]гептилокси}бензоиламино}пропионат.

К смеси 4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензойной кислоты (270 мг, 0,68 ммоль) в метиленхлориде (7 мл) добавляют триэтиламин (0,28 мл, 2,03 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-амино-пропионовой кислоты метиловый эфир (141 мг, 1,01 ммоль) и EDCI (389 мг, 2,03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (215 мг).

Стадия С. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота.

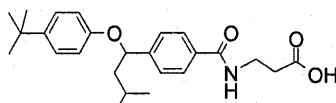
К смеси 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (60 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляют натрия гидроксид (5н. водный, 0,5 мл) и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (0,5 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (54 мг). МС (ES): 472,2 [M+H]⁺.

Пример 2. Рацемическая 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



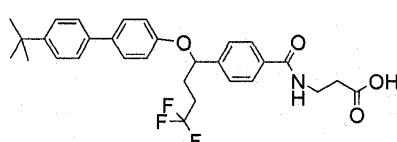
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 500,2 [M+H]⁺.

Пример 3. Рацемическая 3-{4-[1-(4-трет-бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



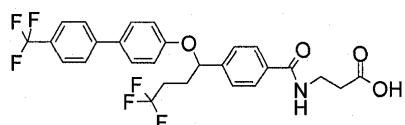
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 412,3 [M+H]⁺.

Пример 4. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



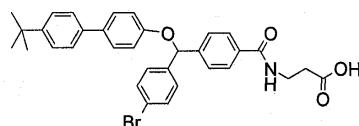
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4,4-трифтторбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 526,2 [M+H]⁺.

Пример 5. Рацемическая 3-{4-[4,4,4-трифттор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



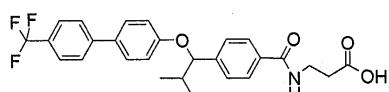
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4,4-трифтторбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 538,3 [M+H]⁺.

Пример 6. Рацемическая 3-{4-[4-бромфенил)-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота.



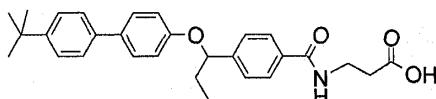
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-1-(4-бромфенил)метил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 585,0.

Пример 7. Рацемическая 3-{4-[2-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



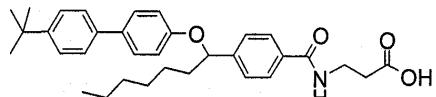
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 486,2 [M+H]⁺.

Пример 8. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



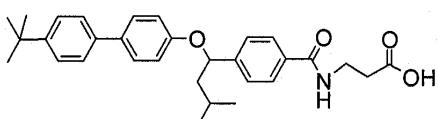
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксипропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 458,3 [M-H]⁺.

Пример 9. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



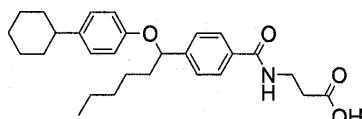
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 10. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота



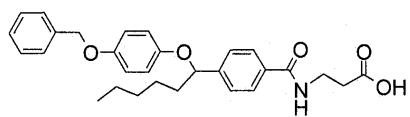
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов, МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 11. Рацемическая 3-{4-[1-(4-циклогексилфенокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



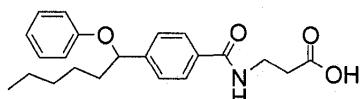
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигексил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-циклогексилфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 452,3 [M+H]⁺.

Пример 12. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бензилоксифенокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



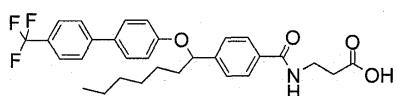
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигексил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бензилоксифенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 476,2 [M+H]⁺.

Пример 13. Рацемическая 3-[4-(1-феноксигексил)бензоиламино]пропионовая кислота.



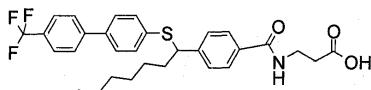
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигексил)бензойной кислоты метилового эфира и фенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 370,3 [M+H]⁺.

Пример 14. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



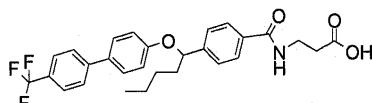
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 528,2 [M+H]⁺.

Пример 15. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



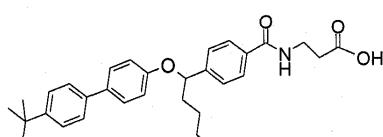
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-меркаптола в качестве исходных материалов. МС (ES): 542,2 [M-H]⁺.

Пример 16. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



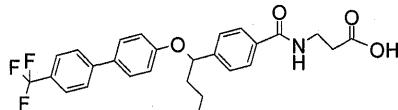
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксипентил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 498,2 [M-H]⁺.

Пример 17. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



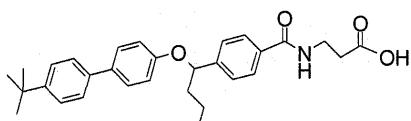
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксипентил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 486,3 [M-H]⁺.

Пример 18. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



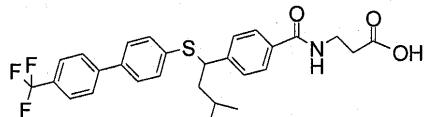
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксибутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 486,2 [M+H]⁺.

Пример 19. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



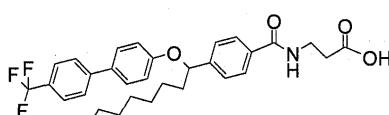
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксибутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 475,2 [M+H]⁺.

Пример 20. Рацемическая 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-меркаптола в качестве исходных материалов. МС (ES): 515,3 [M-H]⁺.

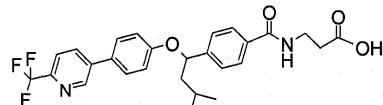
Пример 21. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)нонил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в приме-

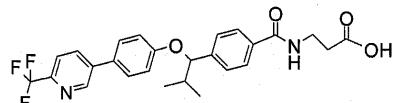
ре 1, с использованием 4-(1-гидроксинонил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-меркаптола в качестве исходных материалов. МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

Пример 22. Рацемическая 3-(4-{3-метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



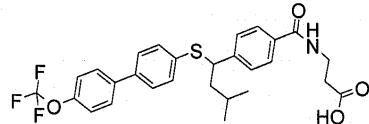
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 500,3 [M-H]⁻.

Пример 23. Рацемическая 3-(4-{2-метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]пропил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 487,3 [M+H]⁺.

Пример 24. Рацемическая 3-(4-{1-[4'-трифторметоксибифенил-4-илсульфанил]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Стадия А. 4-[1-(4-Бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензойная кислота.

К раствору 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира (1240 мг, 5,59 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 2114 мг, 8,38 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилfosфина (2,09 мл, 8,38 ммоль) и 4-бромтиофенола (1267 мг, 6,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением 4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензойной кислоты метилового эфира. 393 мг эфирного продукта переносят в этанол (2 мл), обрабатывают гидроксидом натрия (5н. водный, 1 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 5н. HCl (1,1 мл), экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и упаривают с получением 4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензойной кислоты (379 мг).

Стадия В. Рацемический 3-{4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

К смеси 4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензойной кислоты (379 мг, 1 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавляют триэтиламин (0,42 мл, 3 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-аминопропионовой кислоты метилового эфира (209 мг, 1,5 ммоль) и EDCI (577 мг, 3,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением 3-{4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (350 мг).

Стадия С. Рацемический 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметоксибифенил-4-илсульфанил)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

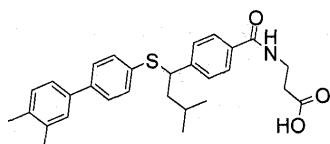
3-{4-[1-(4-Бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (350 мг, 0,75 ммоль), калия карбонат (311 мг, 2,25 ммоль), 4-трифторметоксилфенилбороновой кислоты (311 мг, 1,5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (87 мг, 0,075 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют смесь ТГФ/вода (20 мл/5 мл). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном и этилацетатом с получением 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметоксибифенил-4-илсульфанил)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (294 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия Д. Рацемическая 3-(4-{1-[4'-(1-фторэтокси)бифенил-4-илсульфанил]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.

К смеси 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметоксибифенил-4-илсульфанил)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (20 мг) в метаноле (2 мл) добавляют натрия гидроксид (5н. водный, 0,5 мл) и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (0,5 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (18 мг). МС (ES): 531,2 [M-H]⁻.

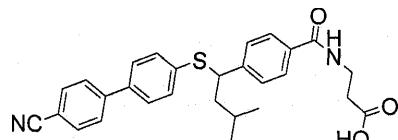
Следующие соединения получают в значительной мере сходным способом.

Пример 25. Рацемическая 3-{4-[1-(3',4'-диметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



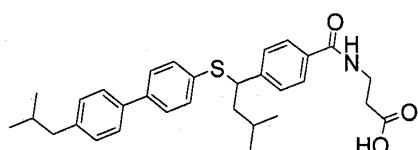
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 3,4-диметилфенилбороновой кислоты в качестве исходного материала на стадии С. МС (ES): 477,2 [M+H]⁺.

Пример 26. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-цианобифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



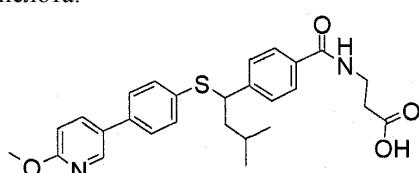
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-цианофенилбороновой кислоты в качестве исходного материала на стадии С. МС (ES): 472,2 [M+H]⁺.

Пример 27. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изобутилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



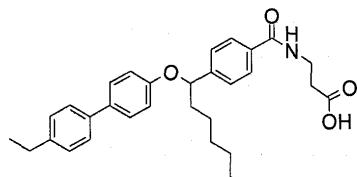
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-изобутилфенилбороновой кислоты на стадии С. МС (ES): 505,2 [M+H]⁺.

Пример 28. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(6-метоксиридин-3-ил)фенилсульфанил]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



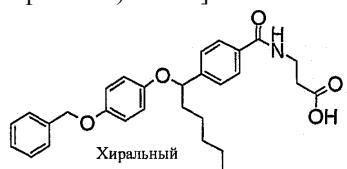
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-метоксипиридин-3-ил бороновой кислоты в качестве исходного материала на стадии С. МС (ES): 480,2 [M+H]⁺.

Пример 29. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-этилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бромфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-этилфенилбороновой кислоты на стадии С. МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 30. 3-{4-[1-(4-Бензилоксибенокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Хирадальное разделение: рацемический 3-{4-[1-(4-бензилоксибенокси)гексил]бензоиламино}пропио-

новой кислоты метиловый эфир разделяют на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Элюируют смесью изопропиловый спирт/гептан (30/70) и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира (изомер 1, 100% энантиомерный избыток). Гидролиз очищенного энантиомера эфира дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ES): 476,3 [M+H]⁺.

Следующие энантиомерные очищенные соединения получают в значительной мере подобным хиральным разделением с использованием колонки Chiralpak AD (4,6×150 мм) или колонки Chiralcel OJ (4,6×250 мм).

Пример 31. 3-{4-[1-(4-Бензилоксифенокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4-бензилоксифенокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). МС (ES): 476,3 [M+H]⁺.

Пример 32. 3-{4-[3-Метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

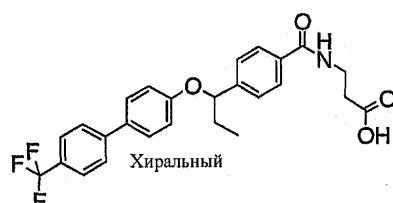
Пример 33. 3-{4-[3-Метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 500,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 500,3 [M+H]⁺.

Пример 34. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 35. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 470,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 470,2 [M-H]⁻.

Пример 36. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 37. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 458,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 458,3 [M-H]⁻.

Пример 38. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 39. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 40. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 41. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 42. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

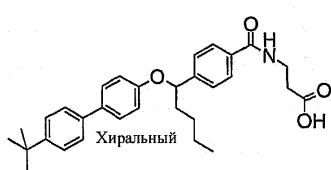
Пример 43. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralcel OD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 543,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 543,2 [M-H]⁻.

Пример 44. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 45. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 489,44 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 489,44 [M+H]⁺.

Пример 46. 3-{4-[2-Метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 47. 3-{4-[2-Метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[2-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 486,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 486,2 [M+H]⁺.

Пример 48. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 49. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralcel OJ (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 501,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 501,2 [M+H]⁺.

Пример 50. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 51. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralcel OJ (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 486,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 486,2 [M+H]⁺.

Пример 52. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 53. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 475,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 475,2 [M+H]⁺.

Пример 54. 3-(4-{1-[4'-(1-Фтор-1-метилэтил)бифенил-4-илсульфанил]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 55. 3-(4-{1-[4'-(1-Фтор-1-метилэтил)бифенил-4-илсульфанил]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[4'-(1-фтор-1-метилэтил)бифенил-4-илсульфанил]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 517,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 517,3 [M+H]⁺.

Пример 56. 3-(4-{3-Метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

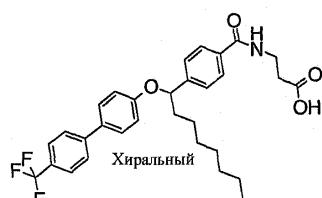
Пример 57. 3-(4-{3-Метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{3-метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 501,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 501,2 [M+H]⁺.

Пример 58. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)нонил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

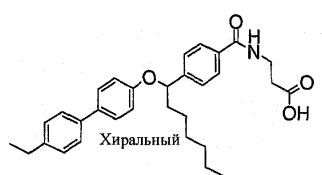
Пример 59. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)нонил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)нонил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 554,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

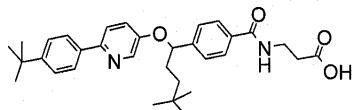
Пример 60. 3-{4-[1-(4'-Этилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 61. 3-{4-[1-(4'-Этилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-этилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 62. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.



Стадия А. 3-(4-Формилбензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира.

4-Формилбензойную кислоту (20 г, 133 ммоль), CDMT (24 г, 137 ммоль) и 4-метилморфолин

(15,4 мл, 140 ммоль) объединяют в безводном дихлорметане (ДХМ) (300 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Затем гидрохлорид метилового эфира бета-аланина (20,4 г, 147 ммоль) добавляют к реакционной смеси с последующим добавлением 4-метилморфолина (15,4 мл, 140 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре. Некоторое количество воды (< 10 об.%) добавляют для улучшения растворимости. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после завершения реакции кислоты реакционную смесь разбавляют ДХМ. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют 1н. HCl. Органическую фракцию промывают водой и рассолом с последующей сушкой над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтруют и упаривают и дополнительно очищают с использованием фреш-колоночной хроматографии (30 г, 128 ммоль).

Стадия В. 3-[4-(1-Гидрокси-4,4-диметилпентил)бензоиламино]пропионовой кислоты метилового эфира.

Раствор 3-(4-формилбензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира (4,8 г, 20,43 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (75 мл) и охлаждают до 0°C в атмосфере азота. Затем к раствору медленно добавляют через воронку 2,2-диметилбутилмагния бромид (16,3 мл, 1,5 М раствор в ТГФ, 24,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 ч, и ледянную баню удаляют. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ или ВЭЖХ для определения полного расходования альдегида. Реакционную смесь снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 1,0н. раствор хлороводорода до гашения реакции. Твердое вещество растворяют в достаточном количестве воды и раствор разбавляют эфиром. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Спирт (1,6 г, 4,98 ммоль) очищают колоночной хроматографией.

Стадия С. 3-{4-[1-(6-Хлорпиридин-3-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира.

3-[4-(1-Гидрокси-4,4-диметилпентил)бензоиламино]пропионовой кислоты метилового эфира (546 мг, 1,7 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-ол (270 мг, 2,09 ммоль) объединяют в безводном толуоле (10 мл), дегазируют, заполняют азотом трижды и охлаждают на ледяной бане. Трибутилfosфин (ТВР) (630 мкл, 2,55 ммоль) добавляют к реакционной смеси в атмосфере азота при 0°C с последующим добавлением 1,1'-(азодикарбонил)дипиридин (АДДП) (643 мг, 2,55 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи, смесь загружают в колонку с силикагелем. Хроматография дает названное в заголовке соединение (722 мг, 1,67 ммоль).

Стадия D. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира.

К раствору 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (84 мг, 0,19 ммоль) в смеси толуол/вода (1:1) (2 мл) добавляют палладия тетракис трифенилfosфин (22,47 мг, 0,1 мол.%), 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты (58 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь продувают азотом и нагревают до кипения с обратным холодильником и добавляют калия фторид (23 мг, 0,39 ммоль). Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после окончания дают остывть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и затем добавляют целин с последующим добавлением воды. Полученную смесь затем фильтруют сквозь слой целинита. Раствор разделяют в делительной воронке и органическую фракцию промывают 0,1н. гидроксидом натрия, водой и рассолом. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. 5-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}фенил)-5-оксопентановой кислоты метилового эфира (80 мг, 0,15 ммоль) очищают фреш-колоночной хроматографией.

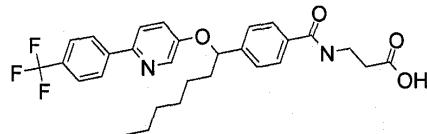
Стадия Е. Хиальный разделение.

Рацемический 3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}фенил)-5-оксопентановой кислоты метиловый эфир разделяли на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Элюируют смесь изопропиловый спирт/гептан (30/70) и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира (изомер 1, 98,6% энантиомерный избыток).

Стадия F. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовая кислота.

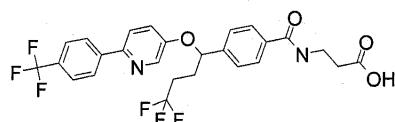
3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира (изомер 1,80 мг, 0,15 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляют раствор натрия гидроксида (5 М, 1,0 мл, 5 ммоль). Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и по окончании превращения реакционную смесь нейтрализуют 5н. HCl, разбавляют диэтиловым эфиром и водой. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают, сушат и упаривают. Названное в заголовке соединение используют без дополнительной очистки. МС (ES): 515,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 63. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



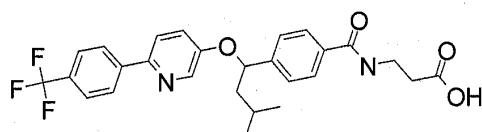
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием пентилмагния хлорида на стадии В и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов без хирального разделения на стадии Е. МС (ES): 527,3 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 64. Рацемическая 3-(4-{4,4,4-трифторметил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



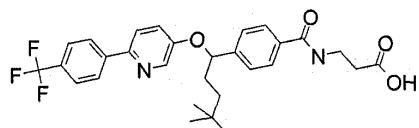
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием 3,3,3-трифторморпилмагния бромида на стадии В и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов без хирального разделения на стадии Е. МС (ES): 539,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 65. Рацемическая 3-(4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



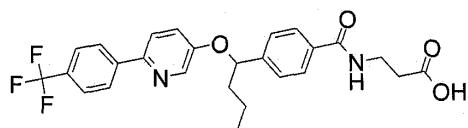
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием изобутилмагния хлорида на стадии В и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов и без хирального разделения на стадии Е. МС (ES): 499,3 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 66. Рацемическая 3-(4-{4,4-диметил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



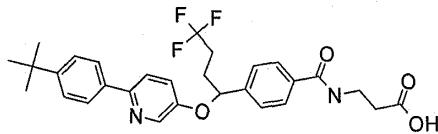
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием 3,3-диметилбутилмагния бромида на стадии В и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов без хирального разделения на стадии Е. МС (ES): 527,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 67. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ил]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием пентилмагния хлорида на стадии В и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов без хирального разделения на стадии Е. МС (ES): 485,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

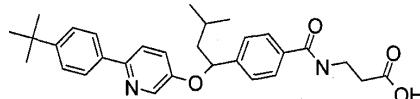
Пример 68. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4,4-трифторметилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием 3,3,3-трифторморпилмагния хлорида на стадии В и 4-трет-

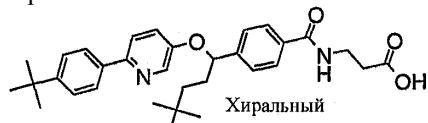
бутилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов. МС (ES): 527,3 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 69. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-3-метилбут-ил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием изобутилмагния хлорида на стадии В и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов. МС (ES): 487,3 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 70. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовая кислота, энантиомер 2.



Рацемический 3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир (80 мг, 0,15 ммоль) разделяли на колонке Chiralpak AD-H (0,46×15 см) со скоростью потока 0,6 мл/мин и детектором на длине волны 260 нм. Элюируют изопропиловым спиртом в гептане и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира (изомер 2, 99,9% энантиомерный избыток). Гидролиз энантиомера эфира дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ES): 517,3 [M+H]⁺, 515,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 71. 3-(4-{1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

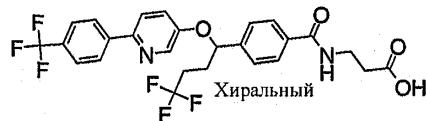
Пример 72. 3-(4-{1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 70, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) со скоростью потока 0,6 мл/мин и детектором на длине волны 260 нм. Элюируют ацетонитрилом в 3А спирте (изомер 2, энантиомерный избыток 99,9%). Изомер 1 МС (ES): 527,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР; изомер 2 МС (ES): 527,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 73. 3-(4-{4,4,4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

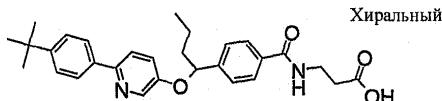
Пример 74. 3-(4-{4,4,4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 70, путем разделения 3-(4-{4,4,4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) со скоростью потока 0,6 мл/мин и детектором на длине волны 260 нм. Элюируют ацетонитрилом в 3А спирте (изомер 2, энантиомерный избыток 99,8%). Изомер 1 МС (ES): 539,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР; изомер 2 МС (ES): 539,2 [M-H]⁻, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

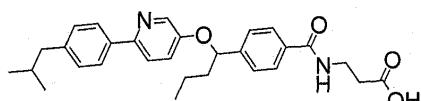
Пример 75. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 76. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



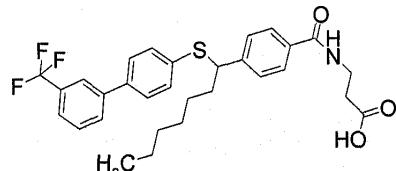
Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 70, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H ($0,46 \times 15$ см) со скоростью потока 0,6 мл/мин и детектором на длине волн 260 нм. Элюируют изопропиловым спиртом в гептане (изомер 2, энантиомерный избыток $> 99\%$). МС (ES): 473,2 [M-H]⁺, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР; МС (ES): 473,2 [M-H]⁺, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 77. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-изобутилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 62, с использованием пропилмагния хлорида на стадии В и 4-изобутилбороновой кислоты на стадии D в качестве исходных материалов без хирального разделения на стадии Е. МС (ES): 473,4 [M-H]⁺, структура также была подтверждена с помощью протонного ЯМР.

Пример 78. Рацемическая 3-{4-[1-(3'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Стадия А. 4-[1-(4-Бромфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензойная кислота.

К раствору 4-(1-гидрокси-3-метилгептил)бензойной кислоты метилового эфира (1760 мг, 7,04 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 2664 мг, 10,56 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилfosфина (2,63 мл, 8,38 ммоль) и 4-бромбензолтиола (1597 мг, 8,45 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением 4-[1-(4-бромфенилсульфанил)гептил]бензойной кислоты метилового эфира. 1700 мг эфирного продукта переносят в этанол (5 мл), обрабатывают гидроксидом натрия (5н. водный, 2 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 5н. HCl (2 мл) и экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и упаривают с получением 4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилгептил]бензойной кислоты (1700 мг).

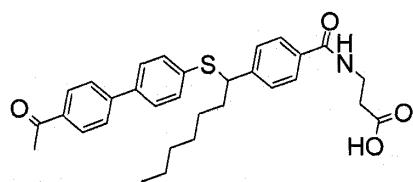
Стадия В. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилгептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира.

К смеси 4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилгептил]бензойной кислоты (1700 мг, 4,18 ммоль) в метиленхлориде (42 мл) добавляют триэтиламин (1,75 мл, 12,53 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-амино-пропионовой кислоты метилового эфира (875 мг, 6,27 ммоль) и EDCI (2408 мг, 12,53 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением 3-{4-[1-(4-бромфенилсульфанил)-3-метилгептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (1640 мг).

Стадия С. Рацемическая 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметоксибифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.

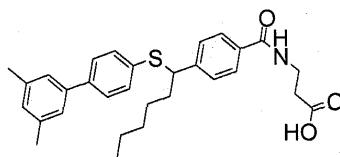
3-{4-[1-(4-Бромфенилсульфанил)-3-метилгептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (100 мг, 0,2 ммоль), калия карбонат (83 мг, 0,6 ммоль), 3-трифторметоксибифенилбороновой кислоты (76 мг, 0,4 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (23 мг, 0,02 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют ТГФ/H₂O (20 мл/5 мл). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 1н. HCl (0,6 мл), экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и очищают обращенно-фазной ВЭЖХ с получением названного в заголовке соединения (58 мг). МС (ES): 544,1 [M+H]⁺.

Пример 79. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-ацетилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



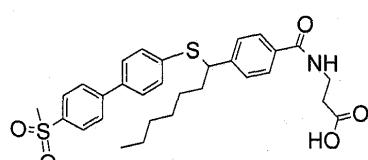
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 4-ацетилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 518,3 [M+H]⁺.

Пример 80. Рацемическая 3-{4-[1-(3',4'-диметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



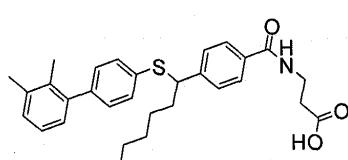
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 3,4-диметилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 504,3 [M+H]⁺.

Пример 81. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-метилсульфонилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



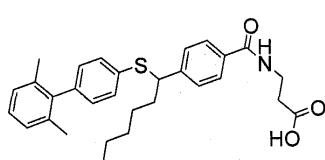
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 4-метилсульфонилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 554,3 [M+H]⁺.

Пример 82. Рацемическая 3-{4-[1-(2',3'-диметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



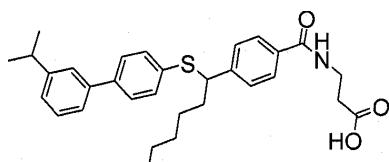
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 2,3-диметилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 83. Рацемическая 3-{4-[1-(2',6'-диметилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 2,6-диметилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

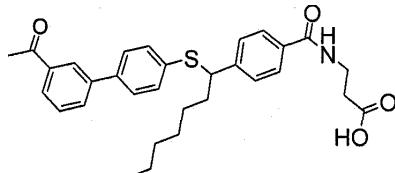
Пример 84. Рацемическая 3-{4-[1-(3'-изопропилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 3-изопропилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES):

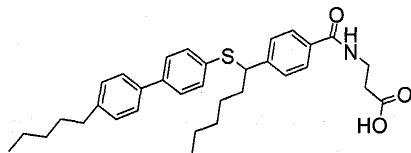
518,3 [M+H]⁺.

Пример 85. Рацемическая 3-{4-[1-(3'-ацетилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



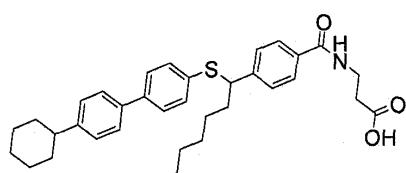
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 3-ацетилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 518,3 [M+H]⁺.

Пример 86. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-пентилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



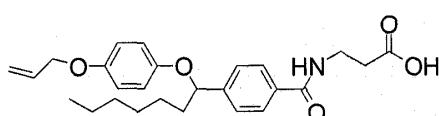
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 4-пентилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 546,3 [M+H]⁺.

Пример 87. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-циклогексилбифенил-4-илсульфанил)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



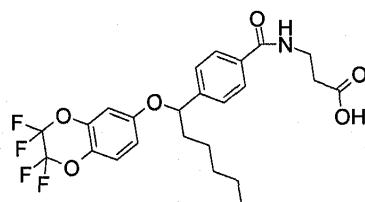
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 78, с использованием 4-циклогексилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 558,3 [M+H]⁺.

Пример 88. Рацемическая 3-{4-[1-(4-аллилоксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



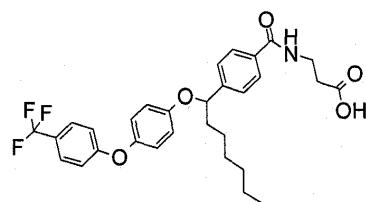
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-аллилоксифенола в качестве реагентов на стадии А. МС (ES): 438,3 [M-H]⁻.

Пример 89. Рацемическая 3-{4-[1-(2,2,3,3-тетрафафтфор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



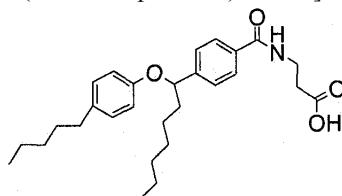
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 2,2,3,3-тетрафафтфор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ол в качестве реагентов на стадии А. МС (ES): 514,2 [M+H]⁺.

Пример 90. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-Трифторметилфенокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



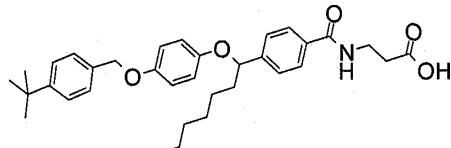
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-(4-трифторметилфенокси)фенола в качестве реагентов на стадии А. МС (ES): 544,2 [M+H]⁺.

Пример 91. Рацемическая 3-{4-[1-(4-пентилфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-пентилфенола в качестве реагентов на стадии А. МС (ES): 454,2 [M+H]⁺.

Пример 92. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-трет-бутилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Стадия 1.

Рацемический 3-{4-[1-(4-аллилоксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир (1,59 г, 3,51 ммоль) и трифенилfosфин тетракиспallадий (203 мг, 0,18 ммоль) объединяют с безводным тетрагидрофураном (10 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота. Добавляют диэтиламин (712 мкл, 7,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и по окончании превращения реакционную смесь заливают водой. Реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром и промывают 1н. HCl, водой и рассолом. Эфирную фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Рацемическую 3-{4-[1-(4-аллилоксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовую кислоту метилового эфира (1,47 г, 3,50 ммоль) получают чистой после колоночной хроматографии.

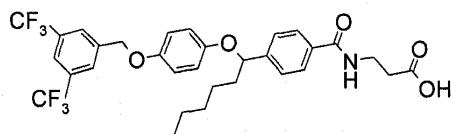
Стадия 2.

К 3-{4-[1-(4-гидроксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (70 мг, 0,17 ммоль) в безводном диметилформамиде (1,0 мл) добавляют цезия карбонат (110 мг, 0,34 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре и добавляют 4-трет-бутилбензил бромид. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких часов и контролируют с помощью ВЭЖХ. При полном расходовании исходного материала реакционную смесь осторожно заливают водой, экстрагируют этилацетатом, промывают, сушат и упаривают. 3-(4-{1-[4-(4-трет-Бутилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира очищают колоночной хроматографией.

Стадия 3.

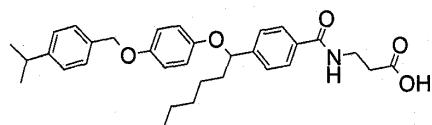
3-(4-{1-[4-(4-трет-Бутилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира растворяют в ТГФ (1,0 мл) и 5н. NaOH (1,0 мл) добавляют. Смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота и контролируют с помощью ВЭЖХ. После полного превращения реакционную смесь нейтрализуют 5н. HCl (1,0 мл), разбавляют диэтиловым эфиром и водой. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают, сушат и упаривают с получением названного в заголовке соединения (80 мг, 0,15 ммоль). МС (ES): 544,2 [M-H]⁻.

Пример 93. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(3,5-бис-трифторметилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



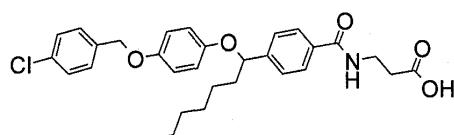
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 3,5-бис-трифторметилбензил бромида. МС (ES): 624,2 [M-H]⁻.

Пример 94. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-изопропилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



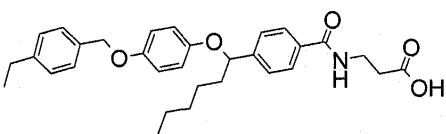
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-изопропилбензил бромида. МС (ES): 530,2 [M-H]⁻.

Пример 95. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-хлорбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



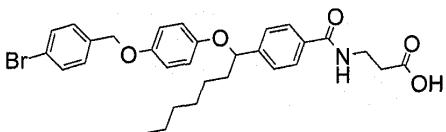
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-хлорбензил бромида. МС (ES): 522,2 [M-H]⁻.

Пример 96. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-этилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



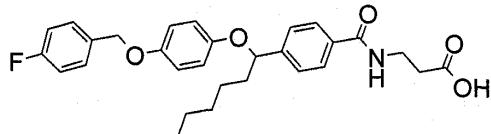
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-этилбензил бромида. МС (ES): 516,3 [M-H]⁻.

Пример 97. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-бромбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



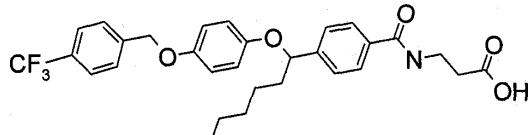
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-бромбензил бромида. МС (ES): 566,2 [M-H]⁻.

Пример 98. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-фторбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



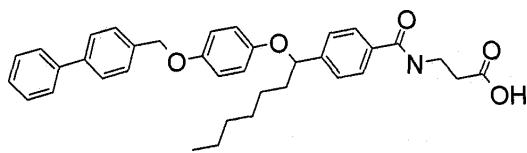
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-фторбензил бромида. МС (ES): 506,2 [M-H]⁻.

Пример 99. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



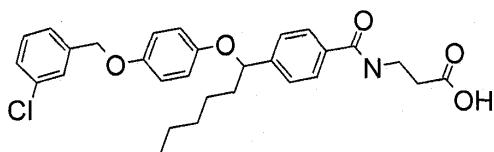
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-трифторметилбензил бромида. МС (ES): 556,3 [M-H]⁻.

Пример 100. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-фенилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



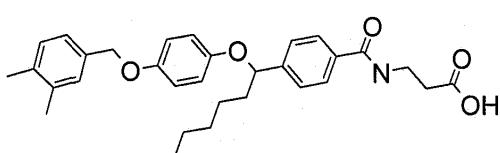
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-фенилбензил бромида. МС (ES): 564,3 [M-H]⁺.

Пример 101. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(3-хлорбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



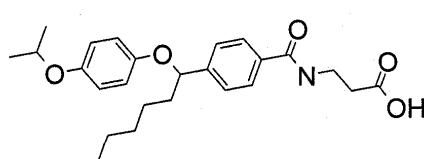
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 3-хлорбензил бромида. МС (ES): 522,2 [M-H]⁺.

Пример 102. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(3,4-диметилбензилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



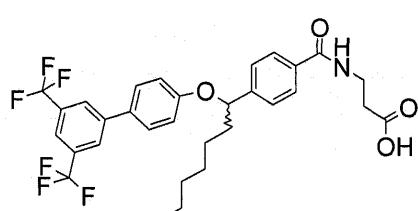
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 3,4-диметилбензил бромид в качестве реагента. МС (ES): 516,3 [M-H]⁺.

Пример 103. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-изопропокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



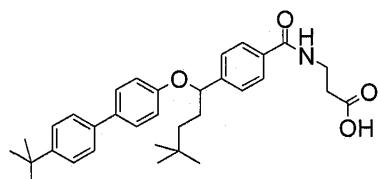
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием 4-изопропилйодид. МС (ES): 440,2 [M-H]⁺.

Пример 104. Рацемическая 3-{4-[1-(3',5'-бистрифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



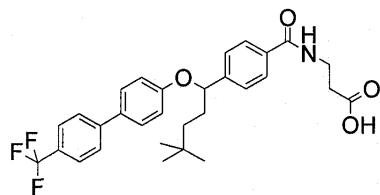
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бромфенол в качестве реагентов на стадии А и 3,5-бистрифторметилбифенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 594,2 [M-H]⁺.

Пример 105. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



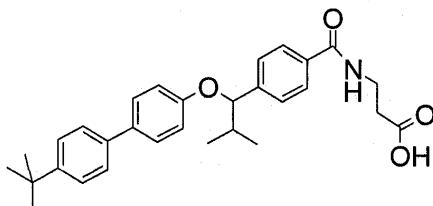
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4'-трет-бутилбифенил-4-ол и 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира на стадии А в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 106. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



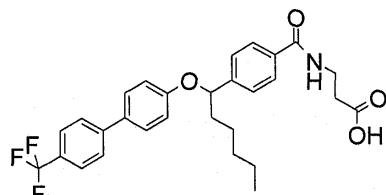
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4'-трифторметилбифенил-4-ол и 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира на стадии А в качестве исходных материалов. МС (ES): 526,2 [M-H]⁻.

Пример 107. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



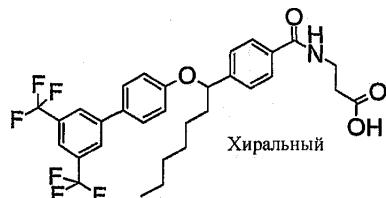
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4'-трет-бутилбифенил-4-ол и 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира на стадии А в качестве исходных материалов. МС (ES): 474,2 [M+H]⁺.

Пример 108. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



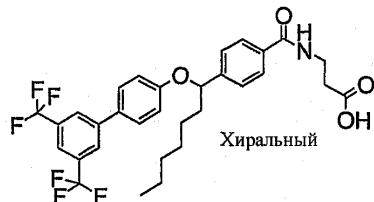
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4'-трифторметилбифенил-4-ол и 4-(1-гидроксигексил)бензойной кислоты метилового эфира на стадии А в качестве исходных материалов. МС (ES): 512,3 [M-H]⁻.

Пример 109. 3-{4-[1-(3',5'-бис-Трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Хиральное разделение: рацемический 3-{4-[1-(4-бензилоксифенокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир разделяли на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Элюируют смесью изопропиловый спирт/гептан (15/85) и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира (изомер 1, >99% энантиомерный избыток). Гидролиз очищенного энантиомера эфира дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС (ES): 594,2 [M-H]⁻.

Пример 110. 3-{4-[1-(3',5'-бис-Трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.

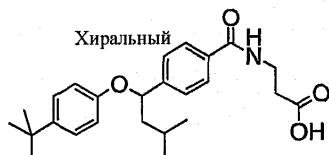


Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения 3-{4-[1-(3',5'-бис-трифторметилбифенил-4-илокси)геп-

тил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) элюируют смесью изопропиловый спирт/гептан (15/85). МС (ES): 594,2 [M-H]⁻.

Пример 111. 3-{4-[1-(4-трет-Бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 112. 3-{4-[1-(4-трет-Бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4-трет-бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) элюируют метанолом (100%). Изомер 1 МС (ES): 412,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 412,3 [MH+H]⁺.

Пример 113. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 114. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) элюируют смесью изопропилового спирта/гептан (50/50). Изомер 1 МС (ES): 474,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 474,2 [MH+H]⁺.

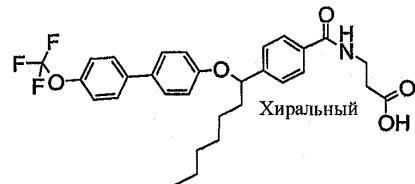
Пример 115. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 116. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) элюируют пропиловым спиртом (100%). Изомер 1 МС (ES): 526,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 526,2 [MH-H]⁻.

Пример 117. 3-{4-[1-(4'-Трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Стадия А. Рацемическая 4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензойная кислота.

К раствору 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира (1800 мг, 7,2 ммоль) в толуоле (72 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 2725 мг, 10,8 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением трибутилfosфина (2,69 мл, 10,8 ммоль) и 4-бромфенол (1503 мг, 8,64 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагеле, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением

4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензойной кислоты метилового эфира. 1900 мг эфирного продукта переносят в этанол (5 мл), обрабатывают гидроксидом натрия (5н. водный, 2 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 5н. HCl (2 мл) и экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и упаривают с получением 4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензойной кислоты (1800 мг).

Стадия В. Рацемический 3-{4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

К смеси 4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензойной кислоты (1700 мг, 4,35 ммоль) в метиленхлориде (43 мл) добавляют триэтиламин (1,82 мл, 13,4 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-аминопропионовой кислоты метилового эфира (910 мг, 6,52 ммоль) и EDCI (2507 мг, 13,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением рацемического 3-{4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (1660 мг).

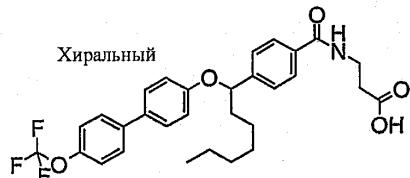
Стадия С. 3-{4-[1-(4-Бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир, изомеры 1 и 2.

Рацемический 3-{4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир разделяют на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Элюируют смесью изопропиловый спирт/гептан (50/50) и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира (изомер 1, 99,5% энантиомерный избыток, изомер 2, 94,6% энантиомерный избыток).

Стадия Д. 3-{4-[1-(4'-Трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир, изомер 1.

3-{4-[1-(4-Бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (изомер 1, 100 мг, 0,21 ммоль), калия карбонат (85 мг, 0,63 ммоль), 4-трифторметоксилфенилбороновой кислоты (86 мг, 0,42 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (24 мг, 0,021 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют смесь ТГФ/вода (20 мл/5 мл). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, упаривают и подкисляют 1н. HCl (0,6 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции собой промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, очищают обращенно-фазной ВЭЖХ с получением названного в заголовке соединения (40 мг). МС (ES): 526,2 [M-H]⁻.

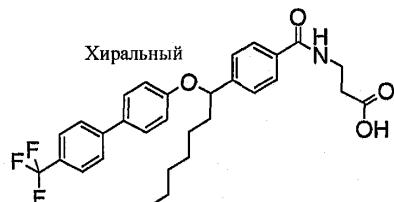
Пример 118. 3-{4-[1-(4'-Трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 2 3-{4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира в качестве исходного материала на стадии D. МС (ES): 526,2 [M-H]⁻.

Пример 119. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

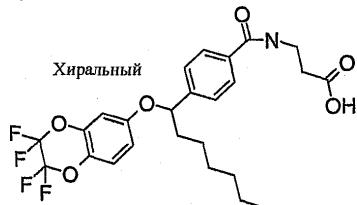
Пример 120. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 117, с использованием изомера 2 3-{4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и трифторметилбифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. Изомер 1 МС (ES): 528,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 528,3 [M+H]⁺.

Пример 121. 3-{4-[1-(2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

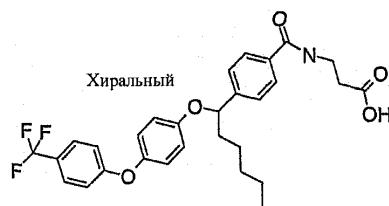
Пример 122. 3-{4-[1-(2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) элюируют смесь пропиловый спирт/гептан (15:85). Изомер 1 МС (ES): 512,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 514,2 [M+H]⁺.

Пример 123. 3-(4-{1-[4-(4-Трифторметилфенокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

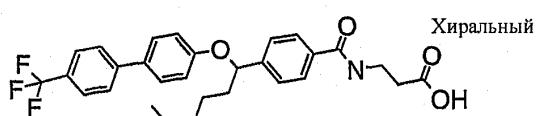
Пример 124. 3-(4-{1-[4-(4-Трифторметилфенокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[4-(4-трифторметилфенокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) элюируют смесь пропиловый спирт/гептан (15:85). Изомер 1 МС (ES): 542,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 542,3 [M-H]⁻.

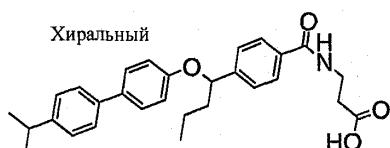
Пример 125. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 126. 3-{4-[1-(4'-Трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



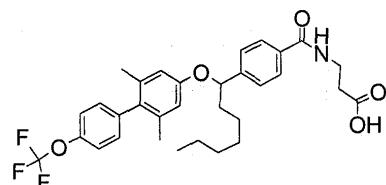
Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 109, путем разделения 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralcel OJ-H (4,6×150 мм) элюируют метанолом (100%). Изомер 1 МС (ES): 512,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 512,3 [M-H]⁻.

Пример 127. 3-(4-{1-[4'-изопропилбифенил-4-илсульфанил]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием 4-(1-гидроксибутил)бензойной кислоты метилового эфира в качестве исходного материала на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии D. МС (ES): 460,2 [M+H]⁺.

Пример 128. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Стадия А. Рацемическая 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфеноксил)гептил]бензойная кислота.

К раствору 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира (1000 мг, 4,0 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 1514 мг, 6,0 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилфосфина (1,49 мл, 6,0 ммоль) и 4-бром-3,5-диметилфенол (965 мг, 4,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением 4-[1-(4-бромфеноксил)гептил]бензойной кислоты метилового эфира. Эфирный продукт (1800 мг) переносят в этанол (5 мл), обрабатывают гидроксидом натрия (5н. водный, 5 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 5н. HCl (5 мл), экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и упаривают с получением 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфеноксил)гептил]бензойной кислоты (1790 мг).

Стадия В. Рацемический 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

К смеси 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфеноксил)гептил]бензойной кислоты (1790 мг, 4,27 ммоль) в метиленхлориде (43 мл) добавляют триэтиламин (1,79 мл, 12,82 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-аминопропионовой кислоты метилового эфира (895 мг, 6,4 ммоль) и EDCI (2463 мг, 12,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением рацемического 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (945 мг).

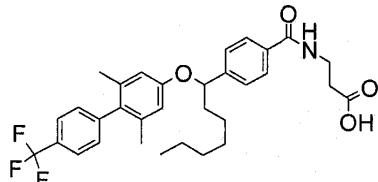
Стадия С. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.

3-{4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфеноксил)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (изомер 1, 100 мг, 0,2 ммоль), калия фторид (35 мг, 0,6 ммоль), 4-трифторметоксибифенилбороновой кислоты (83 мг, 0,4 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (23 мг, 0,02 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют толуол/H₂O (20 мл/5 мл). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном и этилацетатом с получением 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты (105 мг).

Стадия Д. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.

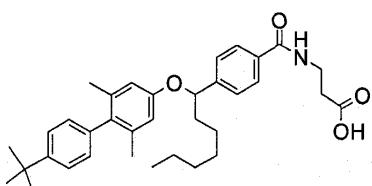
К смеси 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (105 мг) в метаноле (2 мл) добавляют гидроксид натрия (5н. водный, 0,5 мл) и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (0,5 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (114 мг). МС (ES): 572,3 [M+H]⁺.

Пример 129. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



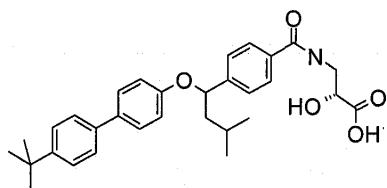
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием 4-трифторметилбифенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

Пример 130. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием 4-трет-бутилбифенилбороновой кислоты в качестве реагента на стадии С. МС (ES): 542,3 [M-H]⁻.

Пример 131. 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2(R)-гидроксипропионовая кислота.



Стадия А. 4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензойная кислота.

К раствору рацемического 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира (300 мг, 1,35 ммоль) в толуоле (14 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 512 мг, 2,03 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилfosфина (0,5 мл, 2,03 ммоль) и 4'-трет-бутилбифенил-4-ол (367 мг, 1,62 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением 4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензойной кислоты метилового эфира. Эфирный продукт переносят в этанол (5 мл), обрабатывают гидроксидом натрия (5н. водный, 1 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривают, разбавляют этилацетатом, подкисляют 5н. HCl (1 мл), экстрагируют этилацетатом. Органические фракции сушат и упаривают с получением 4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензойной кислоты (400 мг).

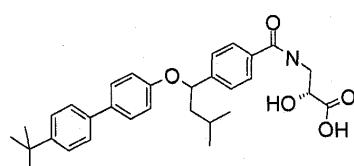
Стадия В. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2(R)-гидроксипропионовой кислоты метилового эфира.

К смеси 4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензойной кислоты (120 мг) в метиленхлориде (3 мл) добавляют триэтиламин (0,12 мл, 0,87 ммоль), DMAP (5 мг), 3-амино-2(R)-гидроксипропионовой кислоты метиловый эфир (67,3 мг, 0,43 ммоль) и EDCI (166 мг, 0,87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2(R)-гидроксипропионовой кислоты метилового эфира (60 мг).

Стадия С. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2(R)-гидроксипропионовая кислота.

К смеси 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2(R)-гидроксипропионовой кислоты метилового эфира (60 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляют натрия гидроксид (5н. водный, 0,5 мл) и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (0,5 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (63 мг). МС (ES): 504,3 [M+H]⁺.

Пример 132. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4'-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2(S)-гидроксипропионовая кислота.



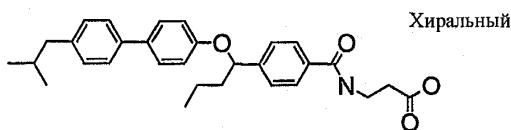
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 131, с использованием 3-амино-2(S)-гидроксипропионовой кислоты метиловый эфир в качестве реагента на стадии В. МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 133. 3-{4-[1-(4'-Пентилбифенил-4'-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



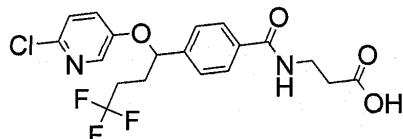
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-пентилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 134. 3-{4-[1-(4'-Изобутилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



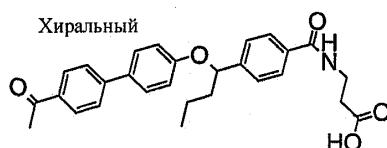
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-изобутилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 472,2 [M-H]⁺.

Пример 135. Рацемическая 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, причем в качестве исходных материалов применяется 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. МС: 429,2 [M-H]⁺.

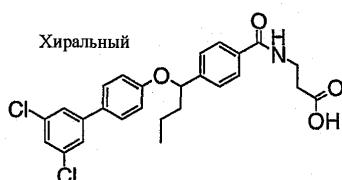
Пример 136. 3-{4-[1-(4'-Ацетилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-ацетилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 458,3 [M-H]⁺.

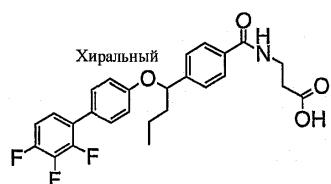
Пример 137. 3-{4-[1-(3',5'-Дихлорбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 138. 3-{4-[1-(3',5'-Дихлорбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 3',5'-дихлорфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. Изомер 1 МС (ES): 484,2 [M-H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 486,2 [M+H]⁺.

Пример 139. 3-{4-[1-(2',3',4'-Трифтторбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 2',3',4'-трифтторбифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 472,2 [M+H]⁺.

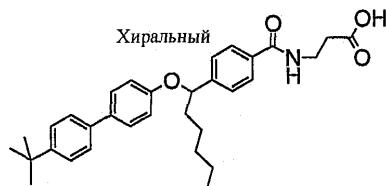
Пример 140. 3-{4-[1-(2',4'-Диметоксибифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 2',4'-диметоксибифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 478,3 [M+H]⁺.

Пример 141. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 142. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на Chiralpak AD-H колонке (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 502,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 143. 3-{4-[1-(4'-Пентилфенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 144. 3-{4-[1-(4'-Пентилфенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-пентилфенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 454,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 454,2 [M+H]⁺.

Пример 145. 3-(4-{1-[4-(1-Метил-1-фенилэтил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 146. 3-(4-{1-[4-(1-Метил-1-фенилэтил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 30, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[4-(1-метил-1-фенилэтил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 502,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 147. 3-{4-[1-(2',4',6'- trimетилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



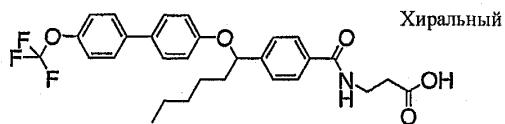
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 2',4',6'- trimетилбифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. MC (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 148. 3-{4-[1-(4'-Фтор-2'-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



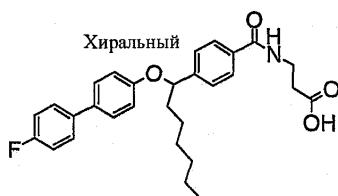
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-фтор-2-метилбифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. MC (ES): 492,3 [M+H]⁺.

Пример 149. 3-{4-[1-(4'-Трифторметоксибифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. MC (ES) : 530,2 [M+H]⁺.

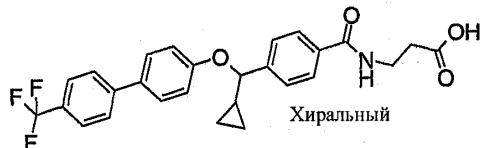
Пример 150. 3-{4-[1-(4'-Фторбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бромфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. MC (ES): 476,2 [M-H].

Пример 151. 3-{4-[Циклопропил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

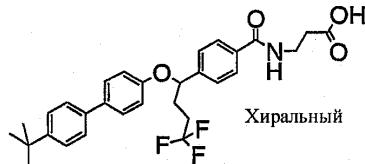
Пример 152. 3-{4-[Циклопропил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 482,2 [M-H]⁻. Изомер 2 MC (ES): 482,2 [M-H]⁻.

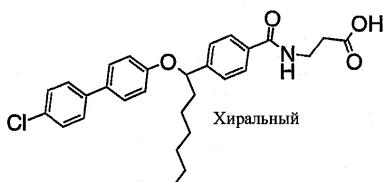
Пример 153. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 154. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 528,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 528,3 [M+H]⁺.

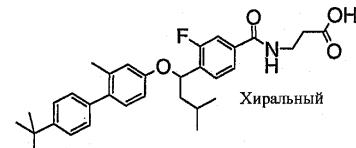
Пример 155. 3-{4-[1-(4'-Хлорбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4'-бромфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-хлорфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 492,3 [M-H]⁻.

Пример 156. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

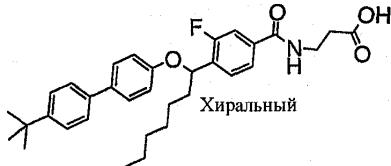
Пример 157. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 520,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 520,2 [M+H]⁺.

Пример 158. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)гептил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

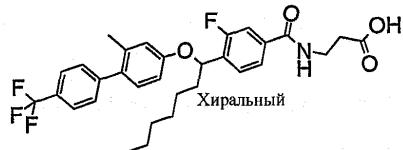
Пример 159. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)гептил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]-3-фторбензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 534,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 534,2 [M+H]⁺.

Пример 160. 3-{3-Фтор-4-[1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

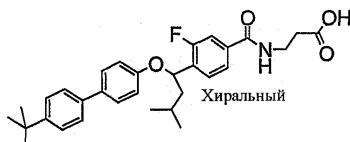
Пример 161. 3-{3-Фтор-4-[1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{3-фтор-4-[1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 560,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 560,2 [M+H]⁺.

Пример 162. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 163. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 506,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 506,2 [M+H]⁺.

Пример 164. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

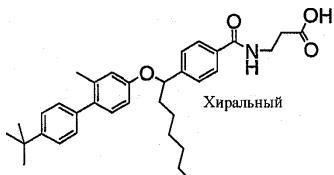
Пример 165. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 544,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 544,2 [M+H]⁺.

Пример 166. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

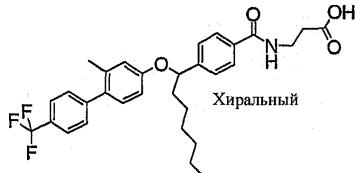
Пример 167. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 530,5 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 530,5 [M+H]⁺.

Пример 168. 3-{4-[1-(2-Метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

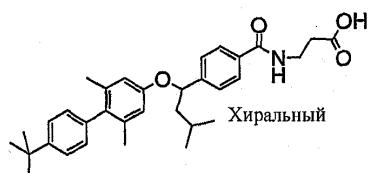
Пример 169. 3-{4-[1-(2-Метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 540,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 540,3 [M-H]⁻.

Пример 170. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

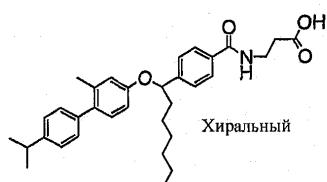
Пример 171. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 172. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

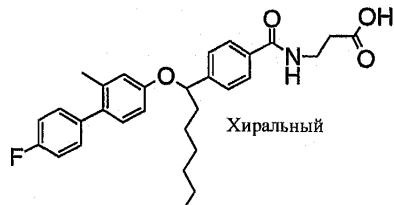
Пример 173. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 514,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 174. 3-{4-[1-(4'-Фтор-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

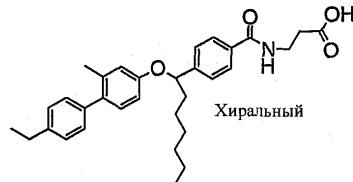
Пример 175. 3-{4-[1-(4'-Фтор-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 492,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 490,2 [M-H]⁻.

Пример 176. 3-{4-[1-(4'-Этил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

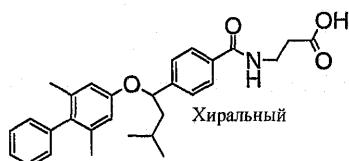
Пример 177. 3-{4-[1-(4'-Этил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-этил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 502,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 178. 3-{4-[1-(2,6-Диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

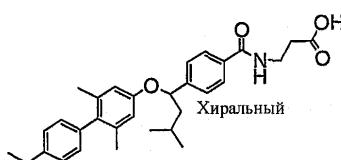
Пример 179. 3-{4-[1-(2,6-Диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralcel OJ (4,6×250 мм). Изомер 1 MC (ES): 458,3 [M-H]⁻. Изомер 2 MC (ES): 458,3 [M-H]⁻.

Пример 180. 3-{4-[1-(4'-Этил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

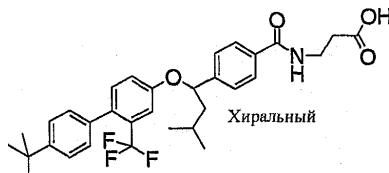
Пример 181. 3-{4-[1-(4'-Этил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-этил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralcel OJ (4,6×250 мм). Изомер 1 MC (ES): 488,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 182. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

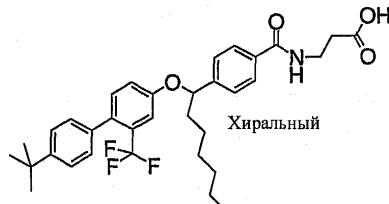
Пример 183. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 556,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 556,3 [M+H]⁺.

Пример 184. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

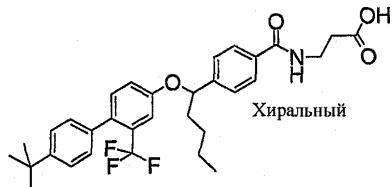
Пример 185. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 584,2 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 584,2 [M+H]⁺.

Пример 186. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

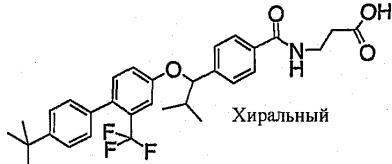
Пример 187. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 556,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 556,3 [M+H]⁺.

Пример 188. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

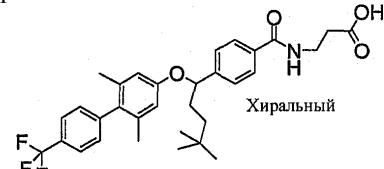
Пример 189. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 542,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 542,3 [M+H]⁺.

Пример 190. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

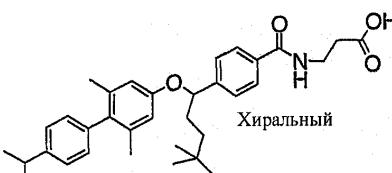
Пример 191. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 556,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 556,3 [M+H]⁺.

Пример 192. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

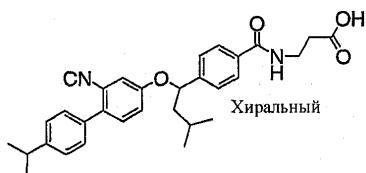
Пример 193. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 530,5 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 194. 3-{4-[1-(2-Циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

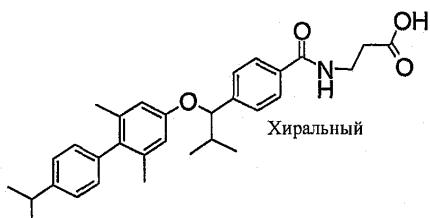
Пример 195. 3-{4-[1-(2-Циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2-циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 499,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 499,2 [M+H]⁺.

Пример 196. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

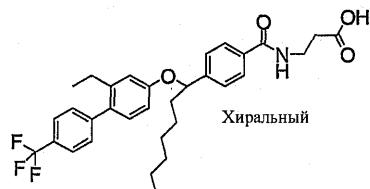
Пример 197. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 198. 3-{4-[1-(2-Этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

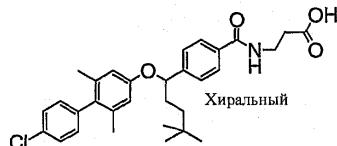
Пример 199. 3-{4-[1-(2-Этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2-этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 556,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 556,3 [M+H]⁺.

Пример 200. 3-{4-[1-(4'-Хлор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

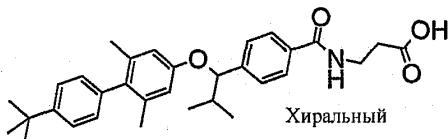
Пример 201. 3-{4-[1-(4'-Хлор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-хлор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 522,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 522,2 [M+H]⁺.

Пример 202. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

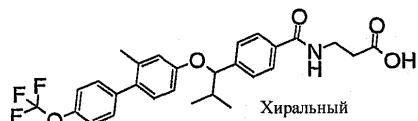
Пример 203. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). MC (ES): 502,2 [M+H]⁺. MC (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 204. 3-{4-[2-Метил-1-(2-метил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

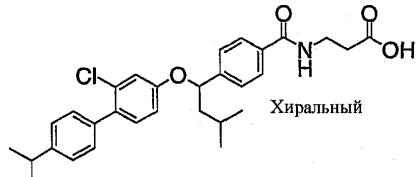
Пример 205. 3-{4-[2-Метил-1-(2-метил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[2-метил-1-(2-метил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 516,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 206. 3-{4-[1-(2-Хлор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

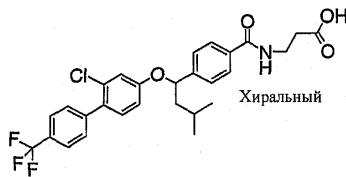
Пример 207. 3-{4-[1-(2-Хлор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2-хлор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 508,3 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 508,3 [M+H]⁺.

Пример 208. 3-{4-[1-(2-Хлор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

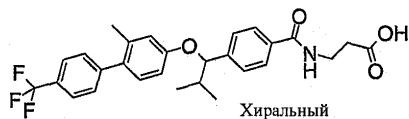
Пример 209. 3-{4-[1-(2-Хлор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2-хлор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 MC (ES): 534,2 [M+H]⁺. Изомер 2 MC (ES): 534,2 [M+H]⁺.

Пример 210. 3-{4-[2-Метил-1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 211. 3-{4-[2-Метил-1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.

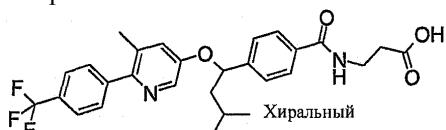


Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[2-метил-1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоил-

амино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 500,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 500,3 [M+H]⁺.

Пример 212. 3-(4-{3-Метил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

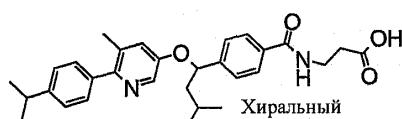
Пример 213. 3-(4-{3-Метил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{3-метил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 515,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 515,2 [M+H]⁺.

Пример 214. 3-(4-{1-[6-(4-Изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

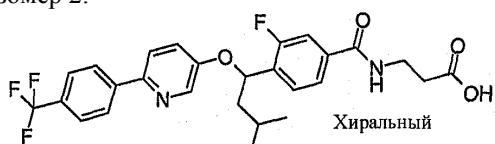
Пример 215. 3-(4-{1-[6-(4-Изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[6-(4-изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 489,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 489,2 [M+H]⁺.

Пример 216. 3-(3-Фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 217. 3-(3-Фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-(3-фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 519,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 519,2 [M+H]⁺.

Пример 218. 3-(4-{3-Метил-1-[4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

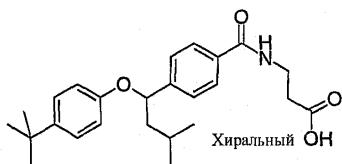
Пример 219. 3-(4-{3-Метил-1-[4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{3-метил-1-[4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). МС (ES): 501,2 [M+H]⁺. МС (ES): 501,2 [M+H]⁺.

Пример 220. 3-{4-[1-(4-трет-Бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

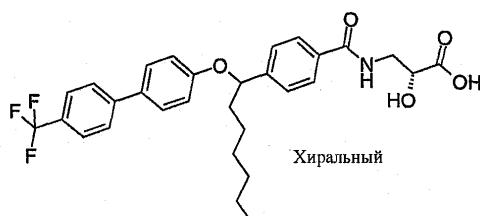
Пример 221. 3-{4-[1-(4-трет-Бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4-трет-бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 412,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 412,3 [M+H]⁺.

Пример 222. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

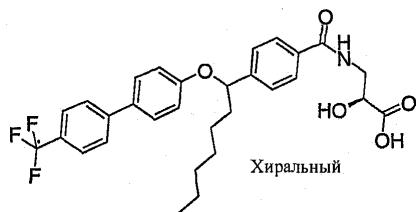
Пример 223. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 2-гидрокси рацемической 3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 542,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 542,3 [M-H]⁻.

Пример 224. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 225. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 542,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 542,3 [M-H]⁻.

Пример 226. 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

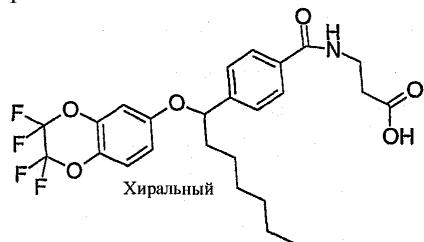
Пример 227. 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 496,5 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 496,5 [M+H]⁺.

Пример 228. 3-{4-[1-(2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

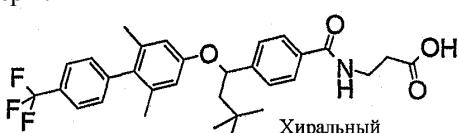
Пример 229. 3-{4-[1-(2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 514,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 514,2 [M+H]⁺.

Пример 230. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

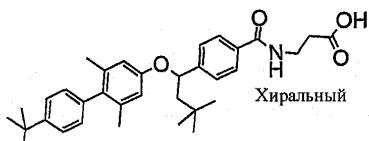
Пример 231. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 540,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 542,3 [M+H]⁺.

Пример 232. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

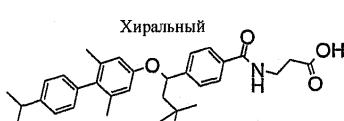
Пример 233. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 528,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС (ES): 528,3 [M-H]⁻.

Пример 234. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

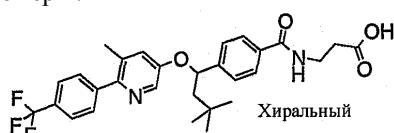
Пример 235. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 236. 3-(4-{3,3-Диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 237. 3-(4-{3,3-Диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.

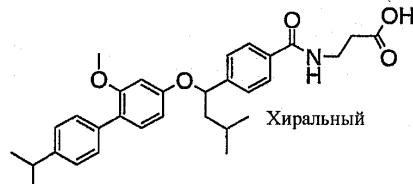


Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем

разделения рацемической 3-(4-{3,3-диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 529,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 529,3 [M+H]⁺.

Пример 238. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2-метоксибифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

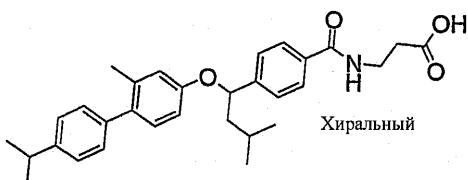
Пример 239. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2-метоксибифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метоксибифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 504,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 240. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

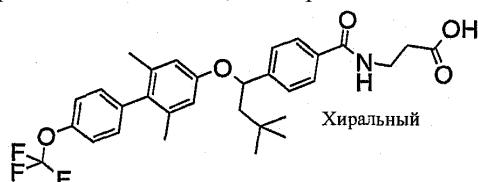
Пример 241. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 242. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

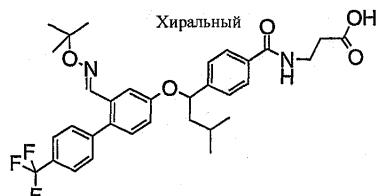
Пример 243. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 558,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 558,3 [M+H]⁺.

Пример 244. 3-(4-{1-[2-(трет-Бутоксииминометил)-4'-трифторметилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

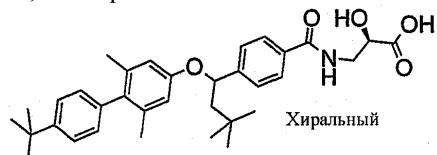
Пример 245. 3-(4-{1-[2-(трет-Бутоксииминометил)-4'-трифторметилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-(4-{1-[2-(трет-бутоксииминометил)-4'-трифторметилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 599,2 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 599,2 [M+H]⁺.

Пример 246. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 1.

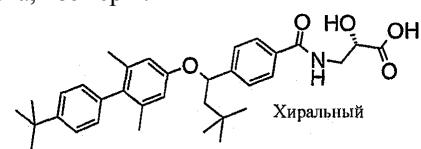
Пример 247. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 546,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 546,3 [M+H]⁺.

Пример 248. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 1.

Пример 249. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 2.



Указанные соединения получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовой кислоты этилового эфира на колонке Chiralpak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 546,3 [NH-H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 546,3 [M+H]⁺.

Пример 250. 3-{4-[1-(4'-Фтор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



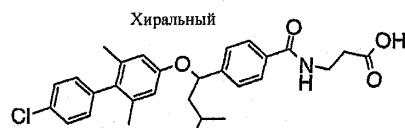
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-фторфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 476,2 [M-H]⁻.

Пример 251. 3-{4-[1-(4'-Фтор-2,6,2'-тристетилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-фтор-2-метилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 520,2 [M+H]⁺.

Пример 252. 3-{4-[1-(4'-Хлор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-хлорфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 492,3 [M+H]⁺.

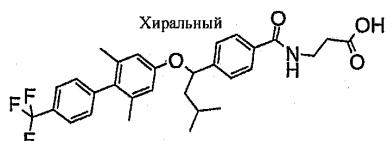
Пример 253. 3-{4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 117, с использованием изомера 1 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-изопропилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов на стадии D. МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

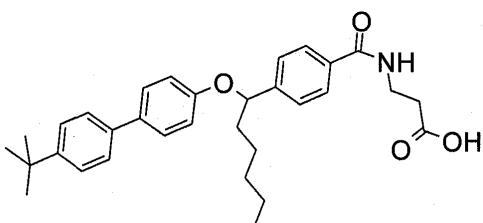
Пример 254. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 255. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



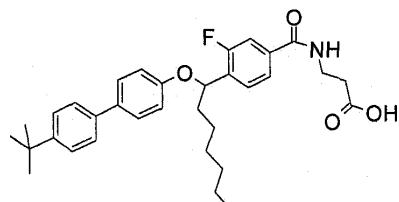
Указанные соединения получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 30, путем разделения рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира на колонке Chiraldak AD-H (4,6×150 мм). Изомер 1 МС (ES): 528,3 [M+H]⁺. Изомер 2 МС (ES): 528,4 [M+H]⁺.

Пример 256. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



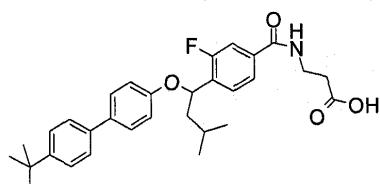
Названное в заголовке соединение получают по общему способу, проиллюстрированному в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигексил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 257. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 3-фтор-4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 534,2 [M+H]⁺.

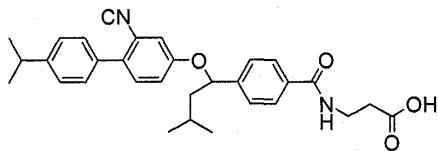
Пример 258. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 3-фтор-4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 504,2 [M-H]⁻.

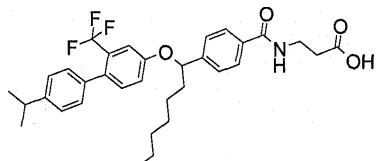
Пример 259. Рацемическая 3-{4-[1-(2-циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбу-

тил]бензоиламино}пропионовая кислота.



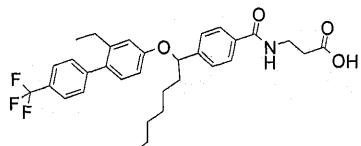
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-гидрокси-4'-изопропилбифенил-2-карбонитрил в качестве исходных материалов. МС (ES): 499,2 $[M+H]^+$.

Пример 260. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



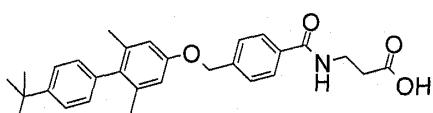
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-изопропил-2-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 570,2 $[M+H]^+$.

Пример 261. Рацемическая 3-{4-[1-(2-этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



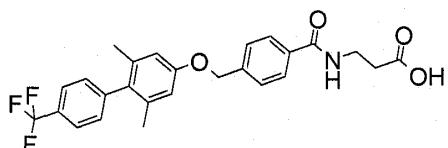
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 2-этил-4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 556,3 $[M+H]^+$.

Пример 262. 3-[4-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илоксиметил)бензоиламино]пропионовая кислота.



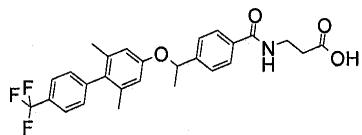
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-гидроксиметилбензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 460,2 $[M+H]^+$.

Пример 263. 3-[4-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илоксиметил)бензоиламино]пропионовая кислота.



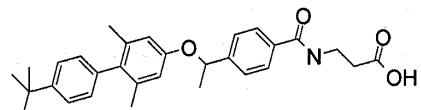
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 3-(4-гидроксиметил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 472,2 $[M+H]^+$.

Пример 264. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)этил]бензоиламино}пропионовая кислота.



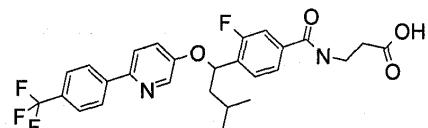
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксиэтил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 486,2 $[M+H]^+$.

Пример 265. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)этил]бензоиламино}пропионовая кислота.



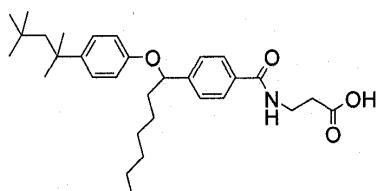
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксиэтил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-тет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 474,2 [M+H]⁺.

Пример 266. Рацемическая 3-(3-фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



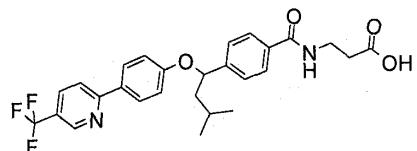
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 3-фтор-4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 519,2 [M+H]⁺.

Пример 267. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



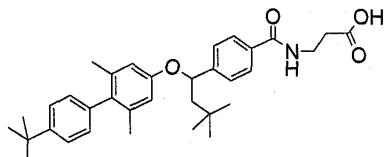
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 494,2 [M-H].

Пример 268. Рацемическая 3-(4-{3-метил-1-[4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



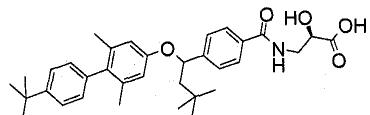
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 499,2 [M-H].

Пример 269. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-тет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



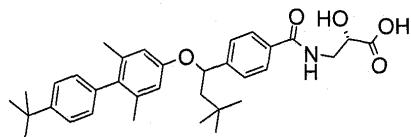
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-тет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 530,5 [M+H]⁺.

Пример 270. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-тет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



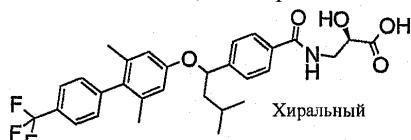
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-тет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 546,3 [M+H]⁺.

Пример 271. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



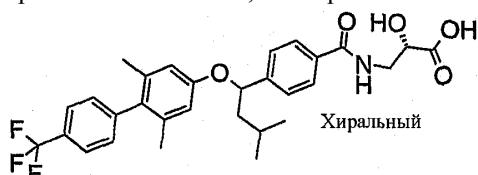
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 546,3 [M+H]⁺.

Пример 272. Хиральная 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 1.



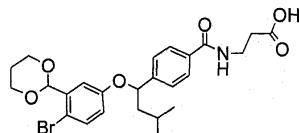
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием хирального 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 544,2 [M+H]⁺.

Пример 273. Хиральная 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 1.



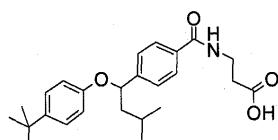
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием хирального 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 544,2 [M+H]⁺.

Пример 274. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



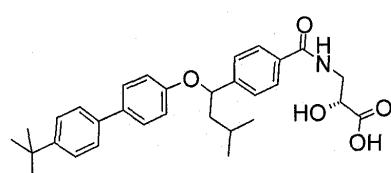
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 521,3 [M+H]⁺.

Пример 275. Рацемическая 3-{4-[1-(4-трет-бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



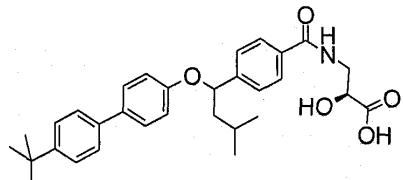
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 412,32 [M+H]⁺.

Пример 276. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



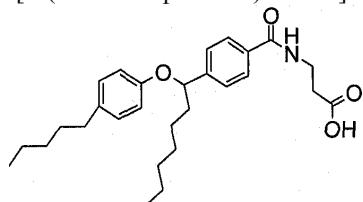
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбиенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 277. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбиенил-4-илюкси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



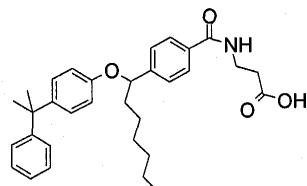
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутилбиенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 278. Рацемическая 3-{4-[1-(4-пентилфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



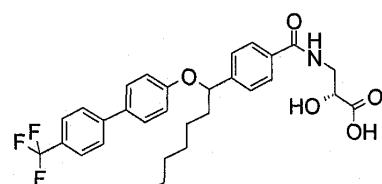
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-пентилфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 454,2 [M+H]⁺.

Пример 279. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(1-метил-1-фенилэтил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



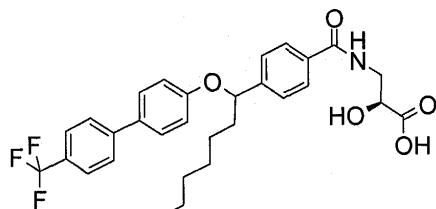
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-(1-метил-1-фенилэтил)фенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 500,3 [M-H].

Пример 280. Рацемическая 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбиенил-4-илюкси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



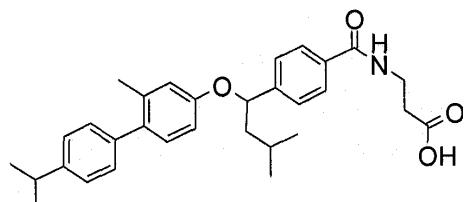
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-трифторметилбиенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 542,3 [M-H].

Пример 281. Рацемическая 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбиенил-4-илюкси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



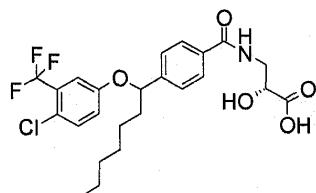
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-трифторметилбиенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 542,3 [M-H].

Пример 282. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



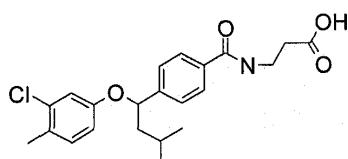
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-изопропил-2-метилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 283. Рацемическая 3-{4-[1-(4-хлор-3-трифторметилфенокси)гептил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



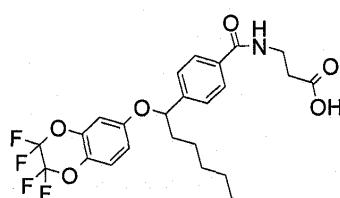
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-хлор-3-трифторметилфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 486,2 [M+H]⁺.

Пример 284. Рацемическая 3-{4-[1-(3-хлор-4-метилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



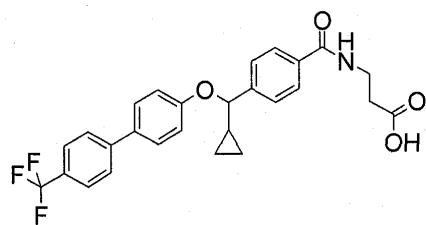
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-хлор-4-метилфенола в качестве исходных материалов. МС (ES): 404,2 [M+H]⁺.

Пример 285. Рацемическая 3-{4-[1-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



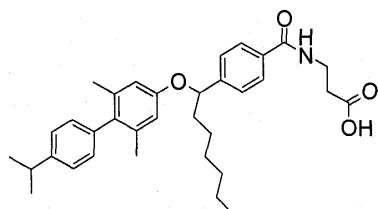
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 514,2 [M+H]⁺.

Пример 286. Рацемическая 3-{4-[циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота.



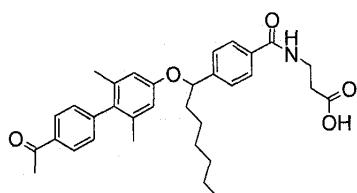
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 1, с использованием 4-(циклогексилгидроксиметил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трифторметилбифенил-4-ола в качестве исходных материалов. МС (ES): 482,2 [M-H]⁻.

Пример 287. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



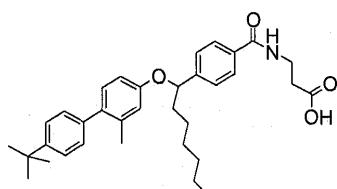
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 530,5 [M+H]⁺.

Пример 288. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-ацетил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



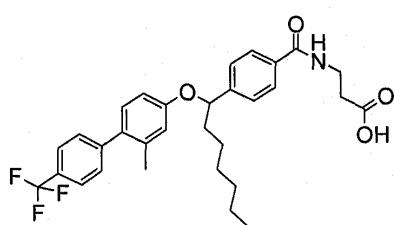
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-ацетилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 289. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



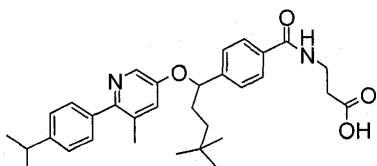
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 528,3 [M-H].

Пример 290. Рацемическая 3-{4-[1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



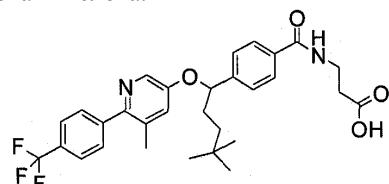
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 540,3 [M-H].

Пример 291. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



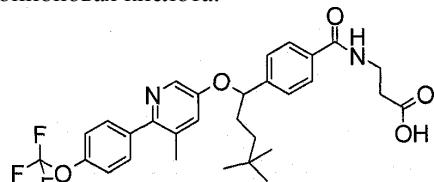
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира и 6-хлор-5-метилпиридин-3-ола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 517,3 [M+H]⁺.

Пример 292. Рацемическая 3-(4-{4,4-диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



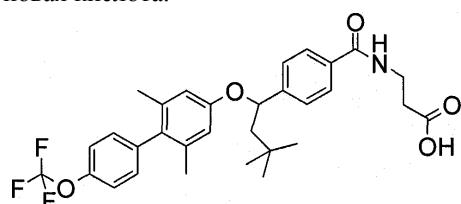
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира и 6-хлор-5-метилпиридин-3-ола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 529,3 [M+H]⁺.

Пример 293. Рацемическая 3-(4-{4,4-диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



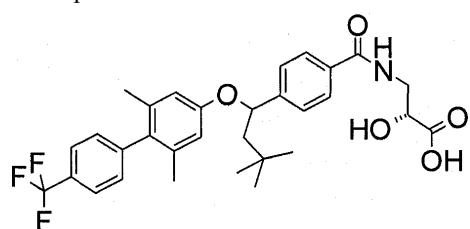
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира и 6-хлор-5-метилпиридин-3-ола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 545,3 [M+H]⁺.

Пример 294. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



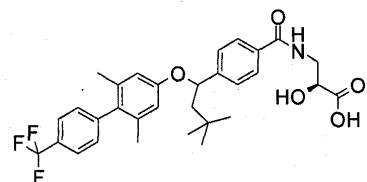
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 558,3 [M+H]⁺.

Пример 295. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 558,3 [M+H]⁺.

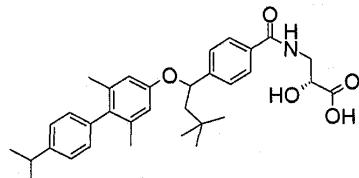
Пример 296. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой

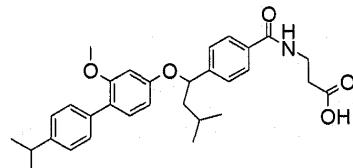
кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 558,3 [M+H]⁺.

Пример 297. Рацемическая 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



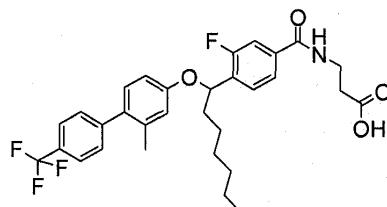
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 532,3 [M+H]⁺.

Пример 298. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метоксибифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



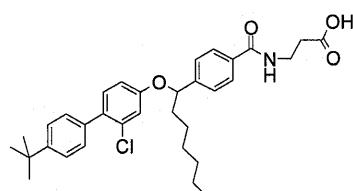
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метоксибенфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 299. Рацемическая 3-{3-фтор-4-[1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



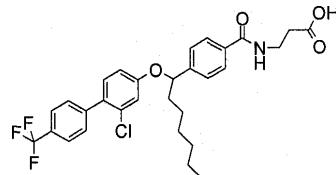
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 3-фтор-4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 300. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-хлорбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-хлорфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 548,3 [M-H]⁻.

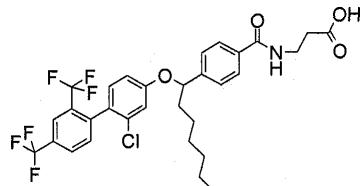
Пример 301. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трифторметил-2-хлорбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-хлорфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на

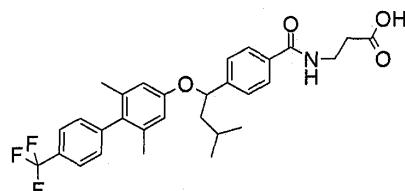
стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 560,2 [M-H]⁻.

Пример 302. Рацемическая 3-{4-[1-(2',4'-бис-трифторметил-2-хлорбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



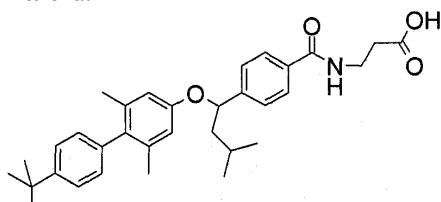
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-хлорфенола в качестве реагентов на стадии А и 2,4-бис-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 628,3 [M-H]⁻.

Пример 303. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



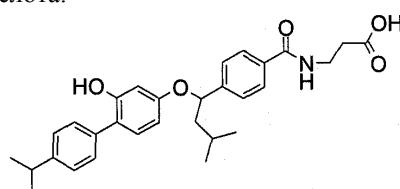
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 526,2 [M-H]⁻.

Пример 304. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



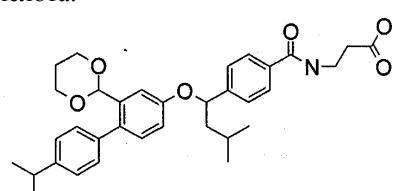
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 305. Рацемическая 3-{4-[1-(2-гидрокси-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бромбензол-1,3-диола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 490,2 [M+H]⁺.

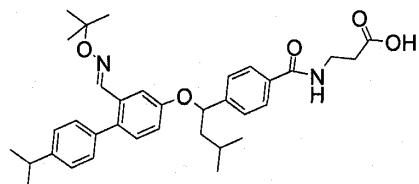
Пример 306. Рацемическая 3-{4-[1-(2-[1,3]диоксан-2-ил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

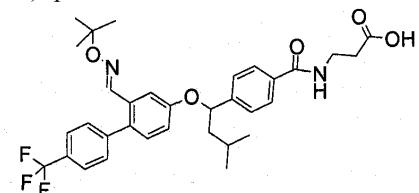
ты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 560,2 [M+H]⁺.

Пример 307. Рацемическая 3-(4-{1-[2-(трет-бутоксиминометил)-4'-изопропилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



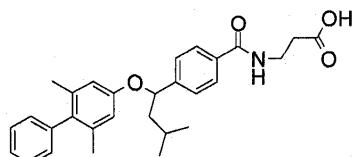
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 2-бром-5-гидроксибензальдегид О-трет-бутилоксима в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 573,3 [M+H]⁺.

Пример 308. Рацемическая 3-(4-{1-[2-(трет-бутоксиминометил)-4'-трифторметилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



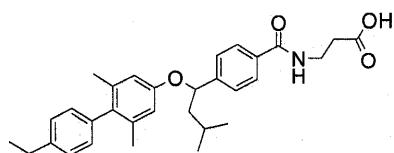
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 2-бром-5-гидроксибензальдегид О-трет-бутилоксима в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 599,2 [M+H]⁺.

Пример 309. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



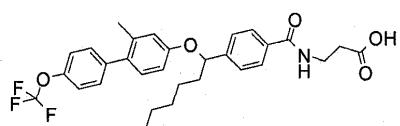
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и фенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 460,2 [M+H]⁺.

Пример 310. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-этил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



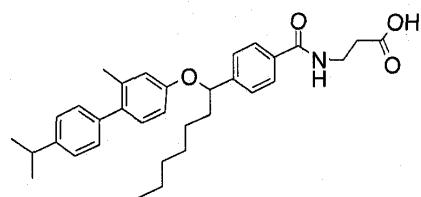
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-этилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 486,2 [M-H]⁻.

Пример 311. Рацемическая 3-{4-[1-(2-метил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



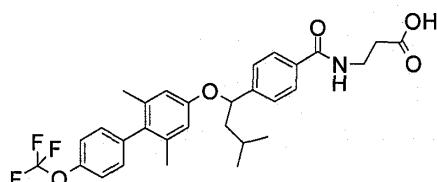
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметоксибифенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 556,3 [M-H]⁻.

Пример 312. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



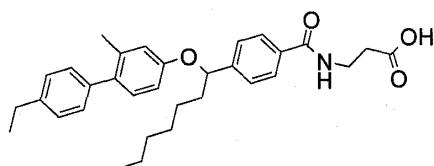
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 313. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



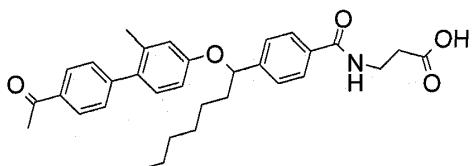
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметоксибифенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 542,3 [M-H].

Пример 314. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-этил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



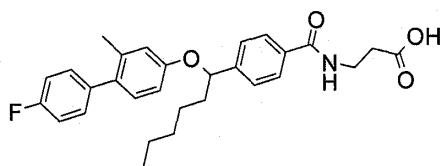
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-этилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 315. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-ацетил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



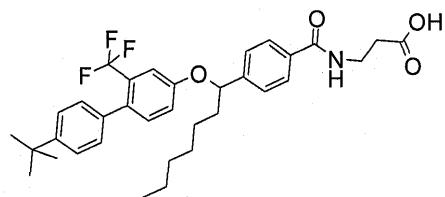
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-ацетилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 514,2 [M-H].

Пример 316. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-фтор-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



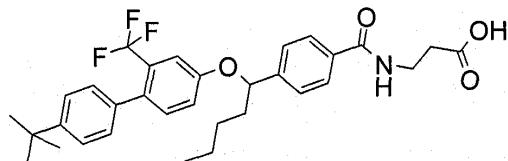
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-фторфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 490,2 [M-H].

Пример 317. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



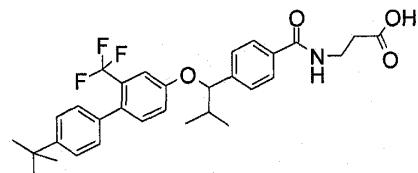
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-хлор-3-трифторметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 582,2 [M-H]⁻.

Пример 318. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



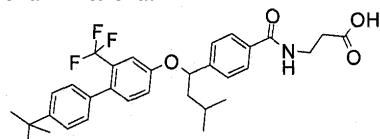
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксипентил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-хлор-3-трифторметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

Пример 319. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



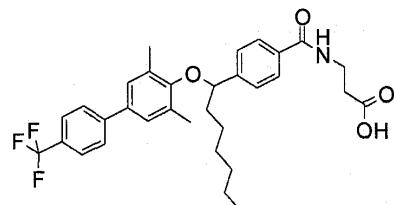
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-хлор-3-трифторметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 540,3 [M-H]⁻.

Пример 320. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



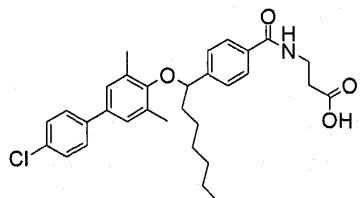
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-хлор-3-трифторметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

Пример 321. Рацемическая 3-{4-[1-(3,5-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



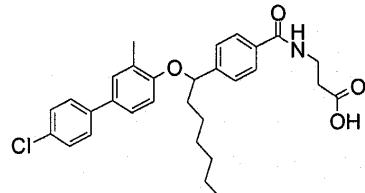
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

Пример 322. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-хлор-3,5-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



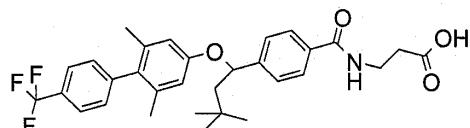
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-хлорфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 522,2 [M+H]⁺.

Пример 323. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-хлор-3-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



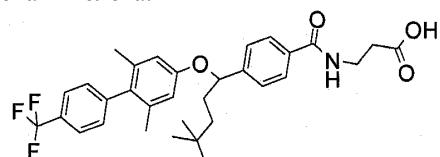
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-хлорфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 506,2 [M-H]⁻.

Пример 324. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



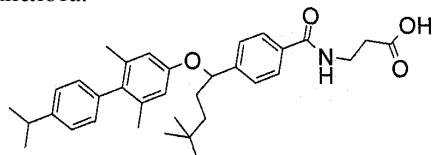
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-фторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 540,3 [M-H]⁻.

Пример 325. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



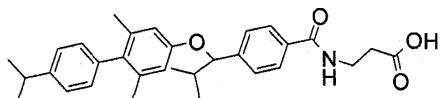
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-фторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 554,2 [M-H]⁻.

Пример 326. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



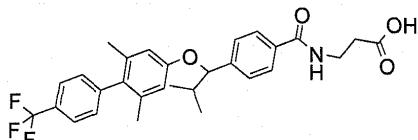
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 327. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



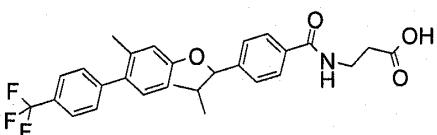
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 328. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



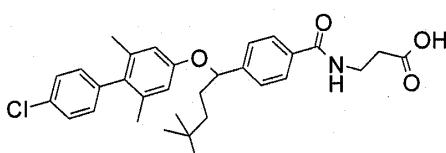
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 514,2 [M+H]⁺.

Пример 329. Рацемическая 3-{4-[2-метил-1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



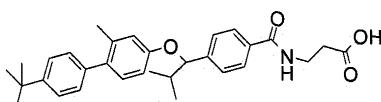
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 500,3 [M+H]⁺.

Пример 330. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-хлорбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



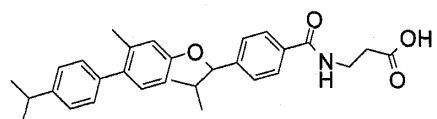
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-4,4-диметилпентил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-диметилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-хлорфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 522,2 [M+H]⁺.

Пример 331. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

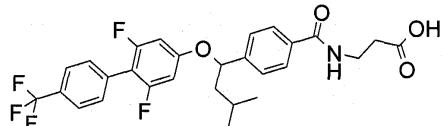
Пример 332. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты

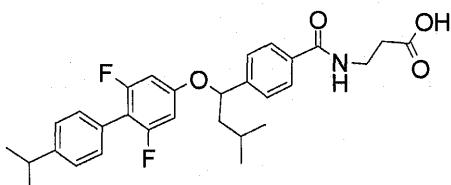
на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 474,2 [M+H]⁺.

Пример 333. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-дифтор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



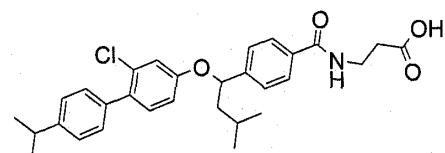
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-дифторфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 536,2 [M+H]⁺.

Пример 334. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-дифтор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



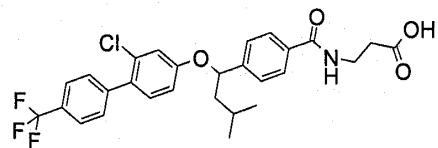
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3,5-дифторфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 510,2 [M+H]⁺.

Пример 335. Рацемическая 3-{4-[1-(2-хлор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



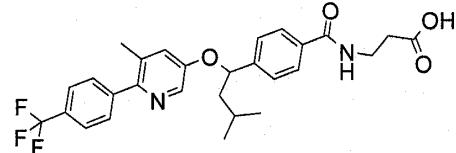
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-хлорфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 508,3 [M+H]⁺.

Пример 336. Рацемическая 3-{4-[1-(2-хлор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



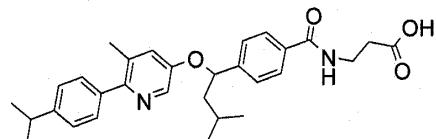
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 4-бром-3-хлорфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 534,2 [M+H]⁺.

Пример 337. Рацемическая 3-(4-{3-метил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



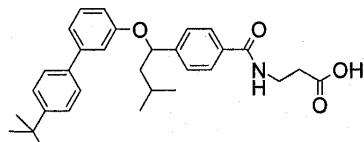
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 6-хлор-5-метилпиридин-3-ола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 515,2 [M+H]⁺.

Пример 338. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



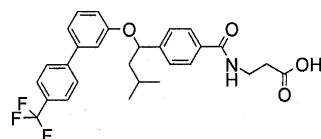
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 6-хлор-5-метилпиридин-3-ола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 489,2 [M+H]⁺.

Пример 339. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-3-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



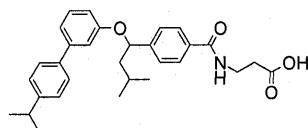
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-бромфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 488,3 [M+H]⁺.

Пример 340. Рацемическая 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-3-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



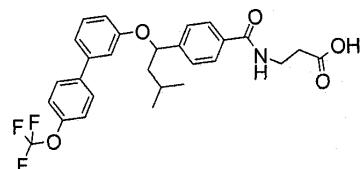
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-бромфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 500,3 [M+H]⁺.

Пример 341. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропилбифенил-3-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



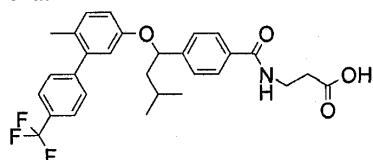
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-бромфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-изопропилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 474,2 [M+H]⁺.

Пример 342. Рацемическая 3-{4-[3-метил-1-(4'-трифторметоксифенил-3-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



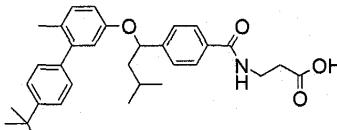
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-бромфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 516,3 [M+H]⁺.

Пример 343. Рацемическая 3-{4-[3-метил-1-(6-метил-4'-трифторметилбифенил-3-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



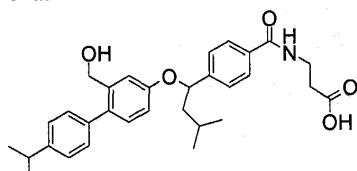
Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-бром-4-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 514,2 [M+H]⁺.

Пример 344. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-6-метилбифенил-3-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.

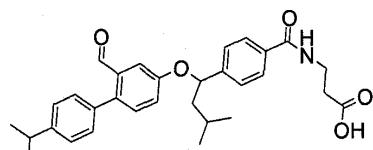


Названное в заголовке соединение получают в соответствии с общим способом, как проиллюстрировано в примере 24, с использованием 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира и 3-бром-4-метилфенола в качестве реагентов на стадии А и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты на стадии С в качестве исходных материалов. МС (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Пример 345. Рацемическая 3-{4-[1-(2-гидроксиметил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Пример 346. Рацемическая 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Стадия А. 4-[1-(4-Бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензойной кислоты метиловый эфир.

К раствору 4-(1-гидрокси-3-метилбутил)бензойной кислоты метилового эфира (1600 мг, 7,21 ммоль) в толуоле (72 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 2728 мг, 10,81 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилfosфина (2,69 мл, 10,81 ммоль) и 4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенола (2240 мг, 8,65 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением названного соединения (1000 мг).

Стадия В. 4-[1-(4-Бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензойная кислота.

К раствору 4-[1-(4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензойной кислоты метилового эфира (1000 мг) в метаноле (20 мл) добавляют натрия гидроксид (5н. водный, 2 мл) и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (2 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (940 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия С. 3-{4-[1-(4-Бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

К смеси 4-[1-(4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензойной кислоты (940 мг, 2,09 ммоль) в метиленхлориде (21 мл) добавляют триэтиламин (0,88 мл, 6,28 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-аминопропионовой кислоты метилового эфира гидрохлорид (438 мг, 3,14 ммоль) и EDCI (1207 мг, 6,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением названного в заголовке соединения (670 мг).

Стадия Д. 3-{4-[1-(2-[1,3]Диоксан-2-ил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

3-{4-[1-(4-Бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты

метиловый эфир (560 мг, 1,05 ммоль), калия фторид (183 мг, 3,15 ммоль), 4-изопропилфенилбороновой кислоты (344 мг, 2,1 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (121 мг, 0,105 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют смесь ТГФ/вода (20 мл/5 мл).

Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном и этилацетатом с получением названного в заголовке соединения (570 мг).

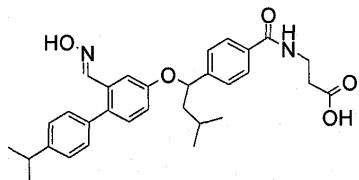
Стадия Е. Рацемический 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и рацемический 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.

3-{4-[1-(2-[1,3]Диоксан-2-ил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир (570 мг) переносят в ТГФ (10 мл), обрабатывают 5н. HCl в течение 5 ч, нейтрализуют 5н. NaOH, экстрагируют этилацетатом, сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией с получением 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (36 мг) и 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты (228 мг). MC (ES): 502,2 [M+H]⁺.

Стадия F. 3-{4-[1-(2-Гидроксиметил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.

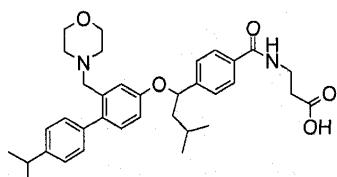
К раствору 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (36 мг, 0,07 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют NaBH₄ (3 мг, 0,07 ммоль). По прохождении 2 ч смесь разбавляют этилацетатом, промывают 1н. HCl, водой, рассолом, сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток переносят в метanol (20 мл) с последующим добавлением гидроксида натрия (5н. водный, 1 мл), перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (1 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (93 мг) в виде белого твердого вещества. MC (ES): 502,2 [M-H]⁻.

Пример 347. Рацемическая 3-(4-{1-[2-(гидроксимиинометил)-4'-изопропилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



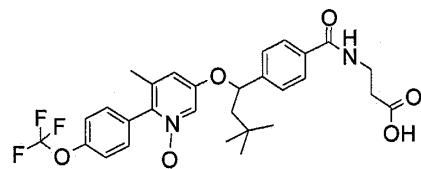
К раствору 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты (75 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют гидроксиламин гидрохлорид (104 мг, 1,5 ммоль). По прохождении 4 ч смесь разбавляют этилацетатом, промывают 1н. HCl, водой, рассолом, сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией с получением 38 мг 3-(4-{1-[2-(гидроксимиинометил)-4'-изопропилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира, который гидролизуют 5н. NaOH с получением названного в заголовке соединения (36 мг). MC (ES): 517,2 [M+H]⁺.

Пример 348. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-морфолин-4-илметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



К раствору 3-{4-[1-(2-формил-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты (240 мг, 0,48 ммоль) и морфолин (84 мг, 0,96 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют NaBH(OAc)₃ (143 мг, 0,67 ммоль) и уксусную кислоту (58 мг, 0,96 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют этилацетатом, промывают 1н. HCl, водой, рассолом, сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией с получением 80 мг названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MC (ES): 573,5 [M+H]⁺.

Пример 349. 3-(4-{3,3-Диметил-1-[5-метил-1-окси-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Стадия А. 4-[1-(6-Хлор-5-метилпиридин-3-илокси)-3,3-диметилбутил]бензойной кислоты метиловый эфир.

К раствору 4-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензойной кислоты метилового эфира (450 мг, 1,91 ммоль) в толуоле (19 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 722 мг, 2,86 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилfosфина (0,71 мл, 2,86 ммоль) и 6-хлор-5-метилпиридин-3-ола (327 мг, 2,29 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением названного в заголовке соединения (440 мг).

Стадия В. 4-[1-(6-Хлор-5-метилпиридин-3-илокси)-3,3-диметилбутил]бензойная кислота.

К раствору 4-[1-(6-хлор-5-метилпиридин-3-илокси)-3,3-диметилбутил]бензойной кислоты метилового эфира (440 мг) в метаноле (30 мл) добавляют гидроксид натрия (5н. водный, 2 мл) и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (2 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (414 мг).

Стадия С. 3-{4-[1-(6-Хлор-5-метилпиридин-3-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

К смеси 4-[1-(6-хлор-5-метилпиридин-3-илокси)-3,3-диметилбутил]бензойной кислоты (414 мг, 1,19 ммоль) в метиленхлориде (12 мл) добавляют триэтиламин (0,5 мл, 3,6 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-аминопропионовой кислоты метилового эфира гидрохлорид (250 мг, 1,8 ммоль) и EDCI (688 мг, 3,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением названного в заголовке соединения (400 мг).

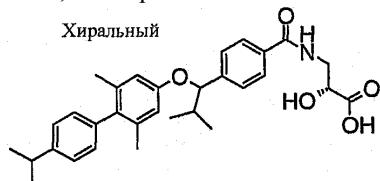
Стадия Д. 3-(4-{3,3-Диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир.

3-{4-[1-(6-Хлор-5-метилпиридин-3-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (200 мг, 0,46 ммоль), калия фторид (80 мг, 1,38 ммоль), 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты (190 мг, 0,92 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)пallадий (53 мг, 0,046 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют смесь ТГФ/вода (20 мл/5 мл). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном и этилацетатом с получением названного в заголовке соединения (220 мг).

Стадия F. 3-(4-{3,3-Диметил-1-[5-метил-1-окси-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.

К раствору 3-(4-{3,3-диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира (200 мг, 0,36 ммоль) в хлороформе (20 мл) по каплям добавляют раствор mCPBA (247 мг, 1,43 ммоль) в хлороформе (10 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют K₂CO₃ (200 мг) и MeOH (1 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин, фильтруют. Остаток твердого вещества промывают смесью дихлорметан/метанол (9:1). Фильтрат упаривают и очищают колоночной хроматографией с получением 3-(4-{3,3-диметил-1-[5-метил-1-окси-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира (80 мг), который гидролизуют гидроксидом натрия (5н. водный, 1 мл) с получением названного в заголовке соединения (55 мг). MC (ES): 561,3 [M+H]⁺.

Пример 350. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Стадия А. 4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфенокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты метиловый эфир.

К раствору 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензойной кислоты метилового эфира (5000 мг, 24,04 ммоль) в толуоле (240 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП, 9098 мг, 36,06 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трибутилфосфина (8,98 мл, 36,06 ммоль) и 4-бром-3,5-диметилфенола (5798 мг, 28,85 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 50% этилацетата с получением названного в заголовке соединения (5540 мг).

Стадия В. 4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфенокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты метиловый эфир изомеры 1 и 2.

Рацемический 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты метиловый эфир разделяют на колонке Chiralcel OJ-H (4,6×150 мм). Элюируют метанолом/DMEA (98/2) и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира (изомер 1, энантиомерный избыток 98,4%,

изомер 2, энантиомерный избыток > 99%).

Стадия С. 4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты метиловый эфир, изомер 1.

Изомер 1 4-[1-(4'-Бром-3,5-диметилфенокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты метилового эфира (500 мг, 1,28 ммоль), калия фторид (223 мг, 3,84 ммоль), 4-изопропилфенилбороновой кислоты (419 мг, 2,56 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (148 мг, 0,128 ммоль) помещают в колбу. Затем реакционную смесь несколько раз продувают азотом, добавляют смесь ТГФ/вода (20 мл/5 мл). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном и этилацетатом с получением названного соединения (510 мг).

Стадия D. 4-[1-(4'-Изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензойная кислота, изомер 1.

К раствору изомера 1 4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты метилового эфира (510 мг) в метаноле (10 мл) добавляют натрия гидроксид (5н. водный, 2 мл) и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (2 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (450 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия Е. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир, изомер 1.

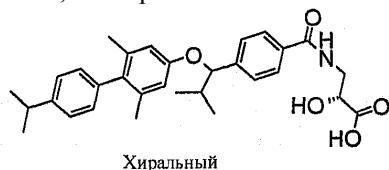
К смеси 4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензойной кислоты (150 мг, 0,36 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) добавляют триэтиламин (0,15 мл, 1,08 ммоль), DMAP (5,0 мг), 3-амино-2-гидроксипропионовой кислоты метиловый эфир (83 мг, 0,54 ммоль) и EDCI (208 мг, 1,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, загружают на силикагель, элюируют гексаном с градиентом от 0 до 100% этилацетата с получением названного в заголовке соединения (150 мг).

Стадия F. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

К раствору изомера 1 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (150 мг) в метаноле (10 мл) добавляют натрия гидроксид (5н. водный, 1 мл) и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривают и подкисляют 5н. HCl (1 мл), экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия. Упаривание дает названное в заголовке соединение (93 мг) в виде белого твердого вещества. MC (ES): 504,2 [M+H]⁺.

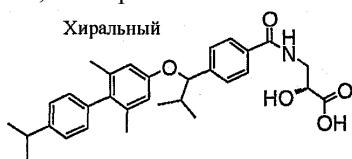
Следующие соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 350, с использованием подходящих исходных материалов.

Пример 351. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



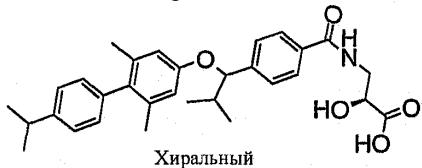
MC (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 352. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1



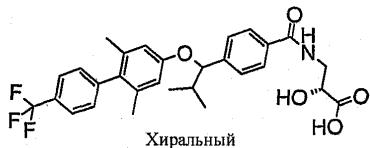
MC (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 353. 2-Гидрокси-3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



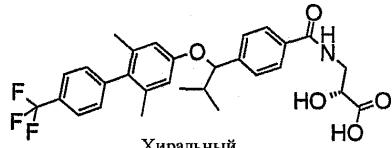
MC (ES): 504,2 [M+H]⁺.

Пример 354. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 1.



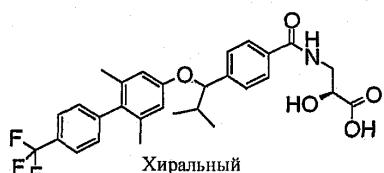
MC (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 355. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 2.



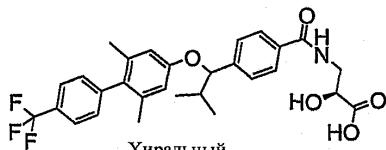
MC (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 356. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 1.



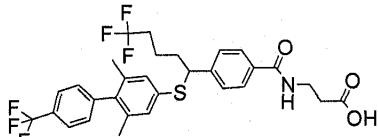
MC (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 357. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовая кислота, изомер 2.



MC (ES): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 358. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-5,5,5-трифтортентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Стадия А. Рацемический 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортентил]бензойной кислоты метиловый эфир.

Раствор 4-бром-3,5-диметилбензолтиола (0,572 г, 2,26 ммоль) и (R,S) 4-(5,5,5-трифторт-1-гидроксипентил)бензойной кислоты метилового эфира (0,500 г, 1,81 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазируют и емкость трижды заполняют азотом. Трибутилфосфин (0,670 мл, 2,72 ммоль) добавляют к реакционной смеси в атмосфере азота при 0°C с последующим добавлением 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидина (0,685 г, 2,72 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи, смесь упаривают и очищают флем-колоночной хроматографией (0,424 г, 0,89 ммоль).

Стадия В. Рацемическая 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортентил]бензойная кислота.

Рацемический 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортентил]бензойной кислоты метиловый эфир (0,424 г, 0,890 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2,5 мл) и добавляют натрия гидроксид (2,5 мл, 5н.). Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и по окончании превращения реакционную смесь нейтрализуют с помощью хлористо-водородной кислоты (2,5 мл, 5н.) и разбавляют диэтиловым эфиром и водой. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают, сушат и упаривают. Названное в заголовке соединение (0,380 г, 0,826 ммоль) используют без дополнительной очистки.

Стадия С. Рацемический 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортентил]бензоиламино}пропионовой кислоты этиловый эфир.

Рацемическую 4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортентил]бензойную кислоту

(0,190 г, 0,410 ммоль), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (0,0747 г, 0,430 ммоль) и 4-метилморфолин (0,050 мл, 0,430 ммоль) объединяют в безводном дихлорметане (2,0 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Гидрохлорид этилового эфира бета-аланина (0,0695 г, 0,450 ммоль) и 4-метилморфолин (0,100 мл, 0,860 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при комнатной температуре. Небольшое количество воды (< 10 об.%) добавляют для улучшения растворимости. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после завершения реакции кислоты реакционную смесь разбавляют дихлорметаном. Реакционную смесь разбавляют водой и промывают 1н. хлористо-водородной кислотой. После подкисления две фракции разделяют. Органическую фракцию промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Флеш-колоночная хроматография дает названное в заголовке соединение (0,200 г, 0,360 ммоль).

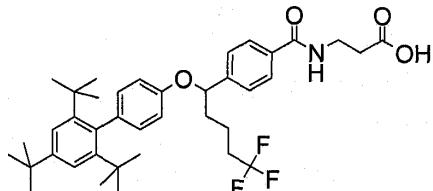
Стадия D. Рацемический 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты этиловый эфир.

К раствору рацемического 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты этиловый эфир (0,200 г, 0,360 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляют палладия тетракис трифенилfosфин (0,0267 г, 0,020 ммоль), 4-трифторметилфенилбороновой кислоты (0,135 г, 0,720 ммоль) и калия фторид (0,0416 г, 0,720 ммоль). Реакционную смесь трижды продувают азотом и нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. При кипячении с обратным холодильником к реакционной смеси (1,0 мл) добавляют воду и реакционной смеси дают кипеть с обратным холодильником в атмосфере азота. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после завершения реакции дают остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и добавляют целит с последующим добавлением воды. Затем полученную смесь фильтруют сквозь слой целита. Раствор выливают в делительную воронку и органическую фракцию промывают водой и рассолом. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Продукт очищают флеш-колоночной хроматографией (0,150 г, 0,240 ммоль).

Стадия E. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовая кислота.

Рацемический 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты этиловый эфир (0,150 г, 0,240 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (1,0 мл) и добавляют гидроксид натрия (1,0 мл, 5н.). Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и по окончании превращения реакционную смесь нейтрализуют с помощью хлористо-водородной кислоты (1,0 мл, 5н.) и разбавляют диэтиловым эфиром и водой. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают, сушат и упаривают. Названное в заголовке соединение используют без дополнительной очистки. МС (ES): 596,3 [M-H]⁻.

Пример 359. Рацемическая 3-{4-[1-(2,4,6-три-трет-бутилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Стадия A. Рацемический 4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензойной кислоты метиловый эфир.

Раствор 4-бромфенола (2,36 г, 13,61 ммоль) и (R,S) 4-(5,5,5-трифторментил)бензойной кислоты метилового эфира (3,00 г, 10,89 ммоль) в толуоле (50 мл) дегазируют и емкость трижды заполняют азотом. Трибутилфосфин (4,03 мл, 16,34 ммоль) добавляют к реакционной смеси в атмосфере азота при 0°C с последующим добавлением 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидина (4,12 г, 16,34 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи; смесь упаривают и очищают флеш-колоночной хроматографией (3,0 г, 6,96 ммоль).

Стадия B. Рацемическая 4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензойная кислота.

Рацемический 4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензойной кислоты метиловый эфир (7,80 г, 18,1 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (75 мл) и добавляют натрия гидроксид (25 мл, 5н.). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и по окончании превращения реакционную смесь нейтрализуют с помощью хлористо-водородной кислоты (25 мл, 5н.) и разбавляют диэтиловым эфиром и водой. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают, сушат и упаривают. Названное в заголовке соединение (7,46 г, 16,24 ммоль) используют без дополнительной очистки.

Стадия C. Рацемический 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

Рацемическая 4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензойная кислота (7,46 г, 17,89 ммоль),

2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (3,23 г, 18,43 ммоль) и 4-метилморфолин (2,07 мл, 18,78 ммоль) объединяют в безводном дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Гидрохлорид метилового эфира бета-аланина (2,76 г, 19,68 ммоль) и 4-метилморфолин (4,14 мл, 37,56 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при комнатной температуре. Небольшое количество воды (< 10 об.%) добавляют для улучшения растворимости. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и вступления в реакцию всей кислоты, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном. Реакционную смесь разбавляют водой и промывают 1н. хлористо-водородной кислотой. После подкисления две фракции разделяют. Органическую фракцию промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Флеш-колоночная хроматография дает названное в заголовке соединение (7,07 г, 14,1 ммоль).

Стадия D. Рацемический 3-(4-{5,5,5-трифторметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил}фенокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир.

К раствору рацемического 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира (2,20 г, 4,38 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляют [1,1'-бис-(дифенилfosфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,178 г, 0,022 ммоль), бис-(пиннакаладо)дигоран (2,22 г, 8,76 ммоль) и ацетат калия (0,860 г, 8,76 ммоль). Реакционную смесь трижды продувают азотом и нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после окончания дают остить до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и добавляют целин с последующим добавлением воды. Затем полученную смесь фильтруют сквозь слой целинита. Раствор выливают в делительную воронку и органическую фракцию промывают водой и рассолом. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Продукт очищают флеш-колоночной хроматографией (1,78 г, 3,24 ммоль).

Стадия E. Рацемический 3-{4-[1-(2,4,6-три-трет-бутилфенокси)-5,5,5-трифторметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир.

К раствору рацемического 3-(4-{5,5,5-трифторметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил}фенокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метилового эфира (0,300 г, 0,550 ммоль) в толуоле (3,0 мл) добавляют тетракистрифенилфосфин палладий (0,0316 г, 0,030 ммоль), 2-бром-1,3,5-три-трет-бутилбензол (0,353 г, 1,09 ммоль) и калия фторид (0,063 г, 1,09 ммоль). Реакционную смесь трижды продувают азотом и нагревают до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. При кипячении с обратным холодильником к реакционной смеси (1,0 мл) добавляют воду и реакционной смеси дают кипеть с обратным холодильником в атмосфере азота.

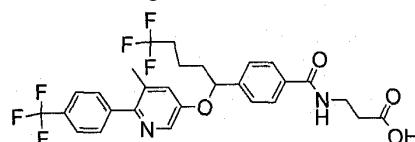
Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и после окончания дают остить до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и добавляют целин с последующим добавлением воды. Полученную смесь затем фильтруют сквозь слой целинита. Раствор выливают в делительную воронку и органическую фракцию промывают водой и рассолом. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Продукт очищают флеш-колоночной хроматографией (0,333 г, 0,500 ммоль).

Стадия F. Рацемическая 3-{4-[1-(2,4,6-три-трет-бутилфенокси)-5,5,5-трифторметил]бензоиламино}пропионовая кислота.

Рацемический 3-{4-[1-(2,4,6-три-трет-бутилфенокси)-5,5,5-трифторметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир (0,333 г, 0,500 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3,0 мл) и добавляют натрия гидроксид (3,0 мл, 5н.). Протекание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ и по окончании превращения реакционную смесь нейтрализуют с помощью хлористо-водородной кислоты (3,0 мл, 5н.) и разбавляют диэтиловым эфиром и водой. Две фракции разделяют и органическую фракцию промывают, сушат и упаривают. Названное в заголовке соединение используют без дополнительной очистки. МС (ES): 652,2 [M-H]⁻.

Пример 360. 3-(4-{5,5,5-Трифторметил-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

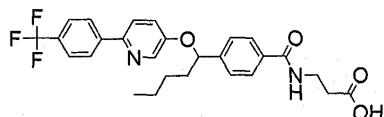
Пример 361. 3-(4-{5,5,5-Трифторметил-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(5,5,5-трифторметил-1-гидроксипентил)бензойной кислоты метилового эфира и 5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ола (подготовительный пример 34). Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 567,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 567,3 [M-H]⁻.

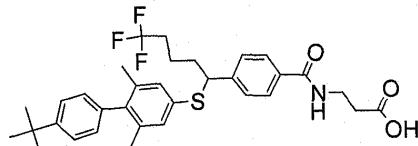
Пример 362. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоил-

амино)пропионовая кислота.



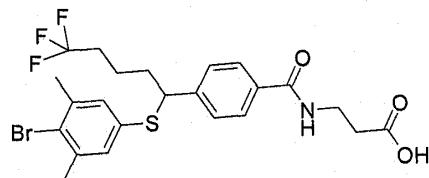
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты. МС: 499,2 [M-H]⁻.

Пример 363. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-5,5,5-трифтортрентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



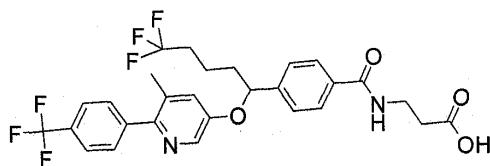
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортрентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты. МС: 584,2 [M-H]⁻.

Пример 364. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортрентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



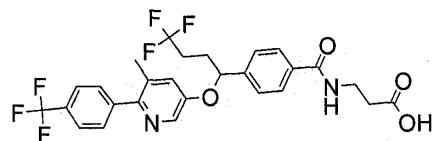
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-5,5,5-трифтортрентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. МС: 531,2 [M-H]⁻.

Пример 365. Рацемическая 3-(4-{5,5,5-трифторт-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(5,5,5-трифторт-1-гидроксипентил)бензойной кислоты метилового эфира и 5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ола (подготовительный пример 34). МС: 567,3 [M-H]⁻.

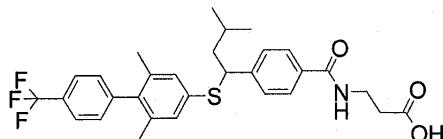
Пример 366. Рацемическая 3-(4-{4,4,4-трифторт-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 3-[4-(4,4,4-трифторт-1-гидроксибутил)бензоиламино]пропионовой кислоты метилового эфира и 5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-ола (подготовительный пример 34). МС: 553,3 [M-H]⁻.

Пример 367. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

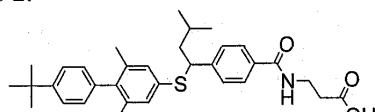
Пример 368. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов энантиомерно очищенные 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты. Изомер 1 МС: 542,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 542,2 [M-H]⁻.

Пример 369. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

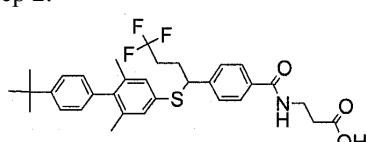
Пример 370. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 367, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты. Изомер 1 МС: 530,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 530,2 [M-H]⁻.

Пример 371. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

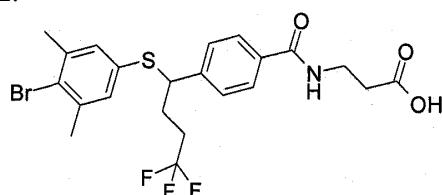
Пример 372. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 367, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты. Изомер 1 МС: 570,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 570,2 [M-H]⁻.

Пример 373. 3-{4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

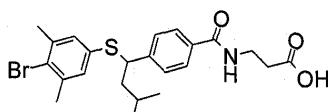
Пример 374. 3-{4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. Изомер 1 МС: 517,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 517,3 [M-H]⁻.

Пример 375. 3-{4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 376. 3-{4-[1-(4-Бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.

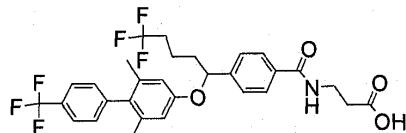


Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов энантиомеров 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. Изо-

мер 1 МС: 477,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 477,2 [M-H]⁻.

Пример 377. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифтортрентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

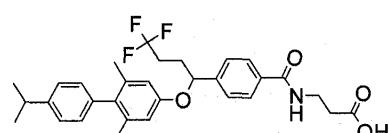
Пример 378. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифтортрентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(6,6,6-трифторт-1-гидроксигексил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ола. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 580,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 580,2 [M-H]⁻.

Пример 379. 3-{4-[4,4,4-Трифторт-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 380. 3-{4-[4,4,4-Трифторт-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



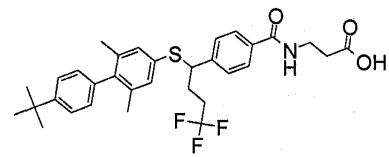
Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов энантиомеров 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-изопропилфенилбороновой кислоты. Изомер 1 МС: 540,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 540,2 [M-H]⁻.

Пример 381. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



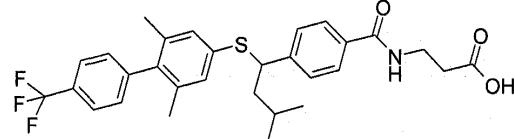
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты. МС: 582,3 [M-H]⁻.

Пример 382. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



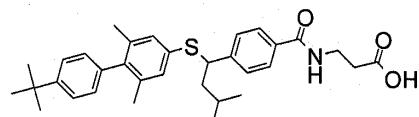
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты. МС: 570,2 [M-H]⁻.

Пример 383. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



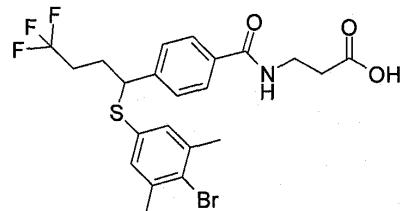
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты. МС: 542,2 [M-H]⁻.

Пример 384. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



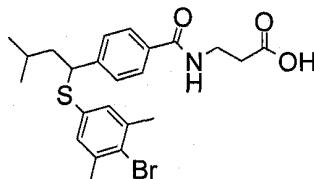
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 4-трет-бутилфенилбороновой кислоты. МС: 530,2 [M-H]⁻.

Пример 385. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифторморбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифторморбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. МС: 517,3 [M-H]⁻.

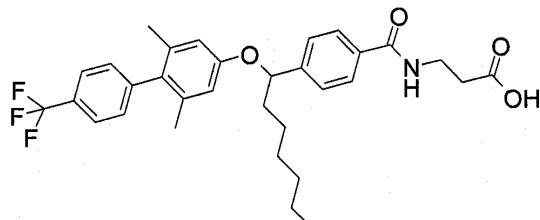
Пример 386. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 358, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. МС: 477,2 [M-H]⁻.

Пример 387. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

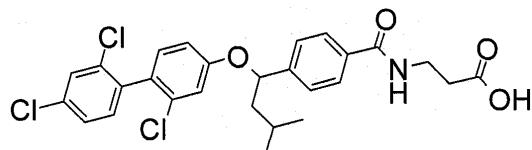
Пример 388. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(1-гидроксигептил)бензойной кислоты метилового эфира и 4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ол. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 554,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 554,3 [M-H]⁻.

Пример 389. 3-{4-[3-Метил-1-(2,2',4'-трихлорбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 390. 3-{4-[3-Метил-1-(2,2',4'-трихлорбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.

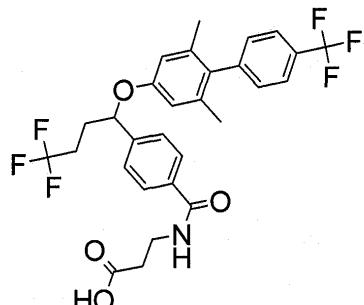


Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с приме-

ром 24, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3-хлорфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира и 2,4-дихлорфенилбороновой кислоты. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 533,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 533,2 [M-H]⁻.

Пример 391. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

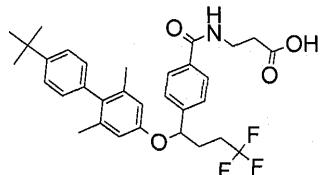
Пример 392. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(4,4,4-трифттор-1-гидроксибутил)бензойной кислоты метилового эфира и 2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-ол. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 566,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 566,3 [M-H]⁻.

Пример 393. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

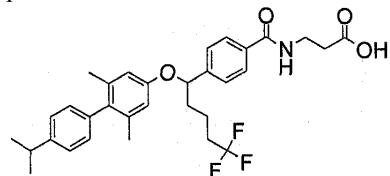
Пример 394. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(4,4,4-трифттор-1-гидроксибутил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-ол. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 554,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 554,2 [M-H]⁻.

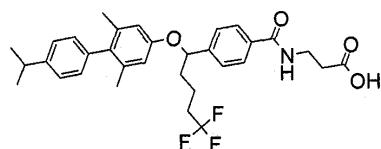
Пример 395. 3-{4-[5,5,5-Трифттор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 396. 3-{4-[5,5,5-Трифттор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 554,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 554,2 [M-H]⁻.

Пример 397. Рацемическая 3-{4-[5,5,5-трифттор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.

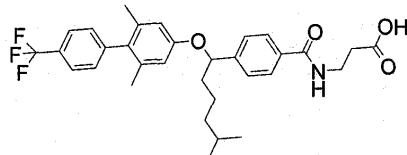


Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-

трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 554,2 [M-H]⁻.

Пример 398. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

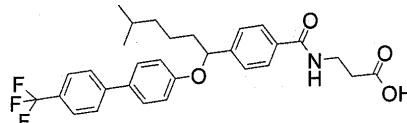
Пример 399. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(1-гидрокси-5-метилгексил)бензойной кислоты метиловый эфир и 2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-ол. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 554,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 554,2 [M-H]⁻.

Пример 400. 3-{4-[5-Метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

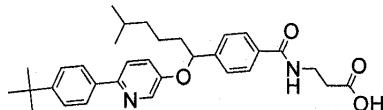
Пример 401. 3-{4-[5-Метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(1-гидрокси-5-метилгексил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трифторметилбифенил-4-ол. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 526,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 526,2 [M-H]⁻.

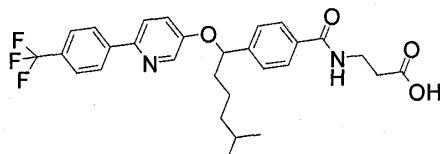
Пример 402. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5-метилгексил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 403. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5-метилгексил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



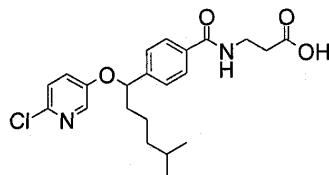
Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 515,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 515,2 [M-H]⁻.

Пример 404. Рацемическая 3-(4-{5-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гексил}бензоиламино)пропионовая кислота.



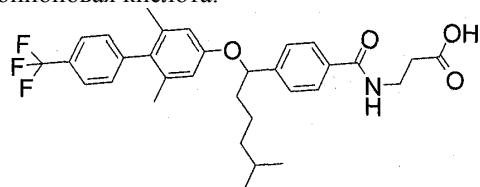
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. МС: 527,2 [M-H]⁻.

Пример 405. Рацемическая 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



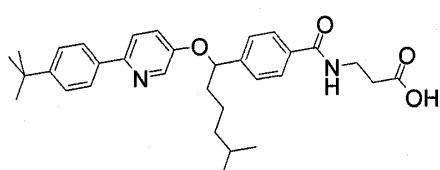
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир. МС: 417,3 [M-H]⁻.

Пример 406. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



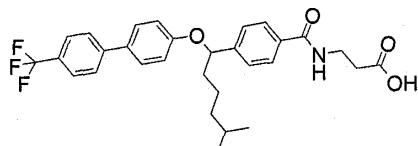
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(1-гидрокси-5-метилгексил)бензойной кислоты метиловый эфир и 2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-ол. МС: 554,2 [M-H]⁻.

Пример 407. Рацемическая 3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5-метилгексил}бензоиламино)пропионовая кислота.



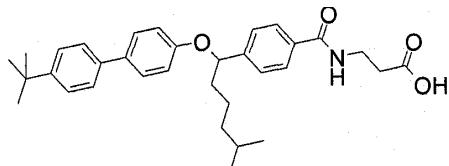
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. МС: 515,2 [M-H]⁻.

Пример 408. Рацемическая 3-{4-[5-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(1-гидрокси-5-метилгексил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трифторметилбифенил-4-ол. МС: 526,2 [M-H]⁻.

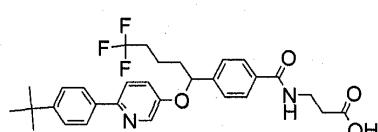
Пример 409. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(1-гидрокси-5-метилгексил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трет-бутилбифенил-4-ол. МС: 514,2 [M-H]⁻.

Пример 410. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5,5,5-трифторментил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

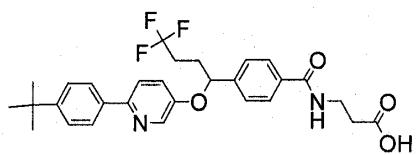
Пример 411. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5,5,5-трифторментил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 541,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 541,3 [M-H]⁻.

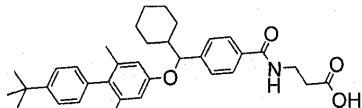
Пример 412. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4,4-трифтобутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 413. 3-(4-{1-[6-(4-трет-Бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4,4-трифтторбутил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



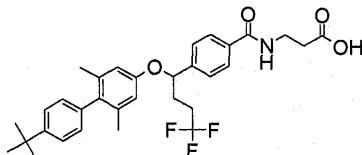
Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 527,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 527,2 [M-H]⁻.

Пример 414. Рацемическая 3-{4-[4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси]}циклогексилметилбензоиламино пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(циклогексилгидроксиметил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трет-бутилбифенил-4-ол. МС: 540,3 [M-H]⁻.

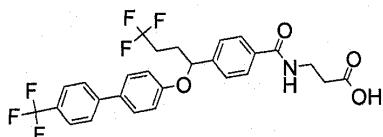
Пример 415. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(4,4,4-трифттор-1-гидроксибутил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трет-бутилбифенил-4-ол. МС: 554,2 [M-H]⁻.

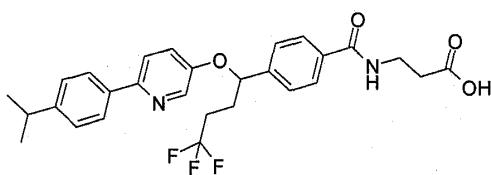
Пример 416. 3-{4-[4,4,4-трифттор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 417. 3-{4-[4,4,4-трифттор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



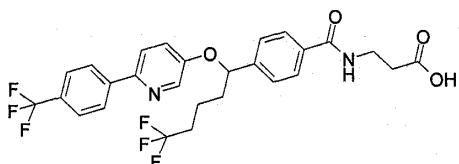
Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 1, с использованием в качестве исходных материалов 4-(4,4,4-трифттор-1-гидроксибутил)бензойной кислоты метиловый эфир и 4'-трифторметилбифенил-4-ол. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 538,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 538,3 [M-H]⁻.

Пример 418. Рацемическая 3-(4-{4,4,4-трифттор-1-[6-(4-изопропилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовая кислота.



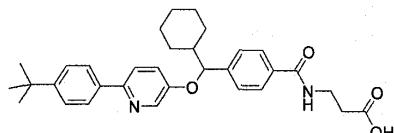
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 513,2 [M-H]⁻.

Пример 419. Рацемическая 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



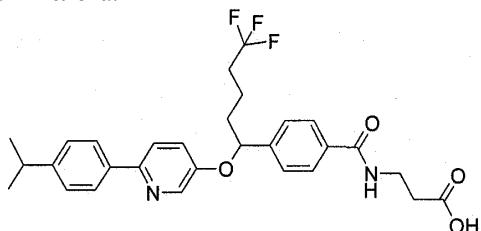
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. МС: 553,3 [M-H]⁻.

Пример 420. Рацемическая 3-(4-{[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]циклогексилметил}бензоиламино)пропионовая кислота.



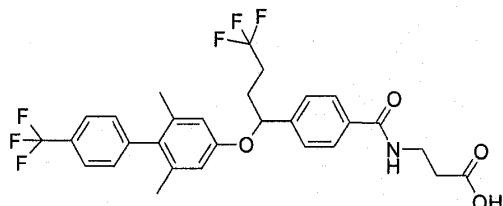
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[(6-хлорпиридин-3-илокси)циклогексилметил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. МС: 513,2 [M-H]⁻.

Пример 421. Рацемическая 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[6-(4-изопропилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота.



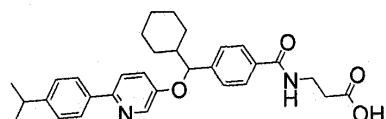
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 527,2 [M-H]⁻.

Пример 422. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



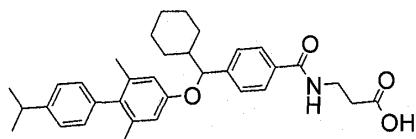
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-4,4,4-трифтортбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. МС: 566,2 [M-H]⁻.

Пример 423. Рацемическая 3-(4-{циклогексил-[6-(4-изопропилфенил)пиридин-3-илокси]метил}бензоиламино)пропионовая кислота.



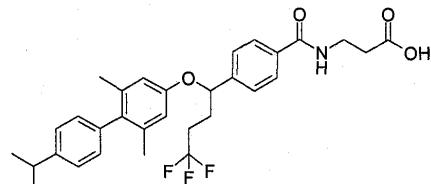
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 4-[(6-хлорпиридин-3-илокси)циклогексилметил]бензойной кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 499,2 [M-H]⁻.

Пример 424. Рацемическая 3-{4-[циклогексил-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[4-(4-бром-3,5-диметилфенокси)циклогексилметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 526,2 [M-H]⁻.

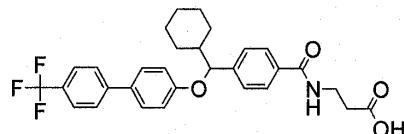
Пример 425. Рацемическая 3-{4-[4,4,4-трифттор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 540, 3 [M-H]⁻.

Пример 426. 3-{4-[Циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

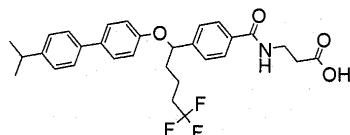
Пример 427. 3-{4-[Циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[4-(4-бромфенокси)циклогексилметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 524,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 524,3 [M-H]⁻.

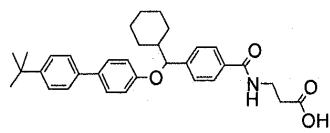
Пример 428. 3-{4-[5,5,5-Трифттор-1-(4'-изопропилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 429. 3-{4-[5,5,5-Трифттор-1-(4'-изопропилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



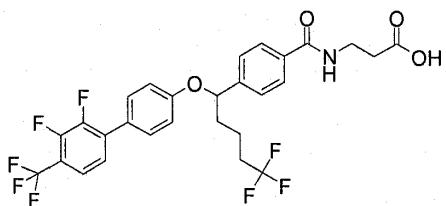
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. Изомеры разделяют с помощью способов, описанных в данном описании или известных специалисту в данной области. Изомер 1 МС: 526,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 526,2 [M-H]⁻.

Пример 430. Рацемическая 3-{4-[4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)циклогексилметил]бензоиламино}пропионовая кислота.



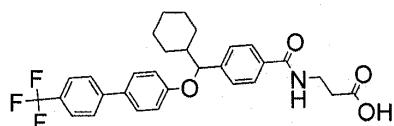
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[4-(4-бромфенокси)циклогексилметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. МС: 512,3 [M-H]⁻.

Пример 431. Рацемическая 3-{4-[5,5,5-трифтор-1-(2'-3'-фтор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



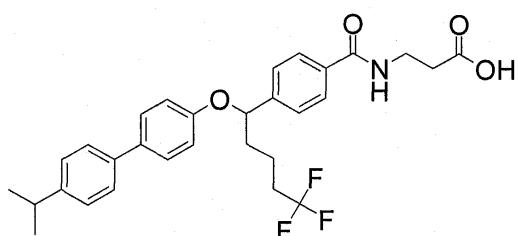
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 359, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[5,5,5-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 1-бром-2,3-дифтор-4-трифторметилбензол. МС: 588,3 [M-H]⁻.

Пример 432. Рацемическая 3-{4-[циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовая кислота.



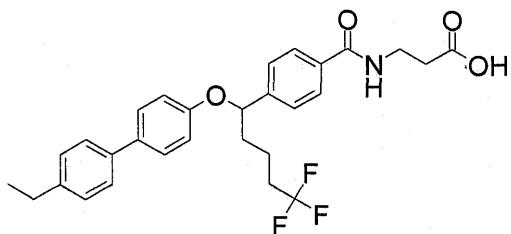
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[4-бромфенокси]циклогексилметил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. МС: 524,3 [M-H]⁻.

Пример 433. Рацемическая 3-{4-[5,5,5-трифтор-1-(4'-изопропилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



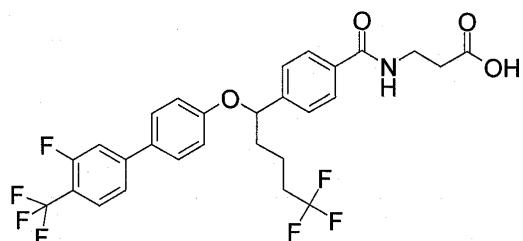
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-изопропилфенилбороновую кислоту. МС: 526,2 [M-H]⁻.

Пример 434. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-этилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



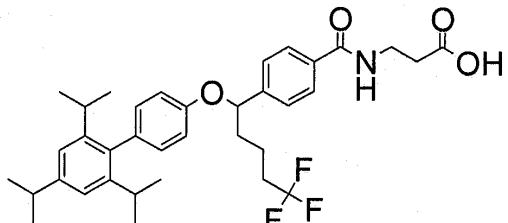
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-этилфенилбороновую кислоту. МС: 572,3 [M-H]⁻.

Пример 435. Рацемическая 3-{4-[5,5,5-трифтор-1-(3'-фтор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



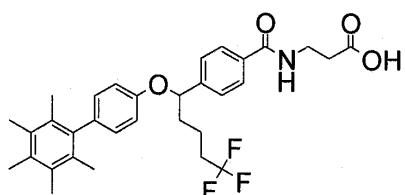
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 359, с использованием в качестве исходных материалов 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-бром-2-фтор-1-трифторметилбензол. МС: 570,2 [M-H]⁻.

Пример 436. Рацемическая 3-{4-[1-(2,4,6-триизопропилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



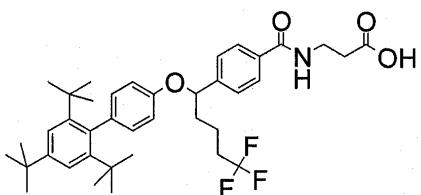
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 359, с использованием в качестве исходных материалов 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир и 2-бром-1,3,5-триизопропилбензол. МС: 610,2 [M-H]⁻.

Пример 437. Рацемическая 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-пентаметилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



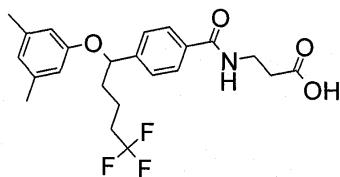
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 359, с использованием в качестве исходных материалов 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир и 1-бром-2,3,4,5,6-пентаметилбензол. МС: 554,2 [M-H]⁻.

Пример 438. Рацемическая 3-{4-[1-(2,4,6-три-трет-бутилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 359, с использованием в качестве исходных материалов 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты метиловый эфир и 2-бром-1,3,5-три-трет-бутилбензол. МС: 652,2 [M-H]⁻.

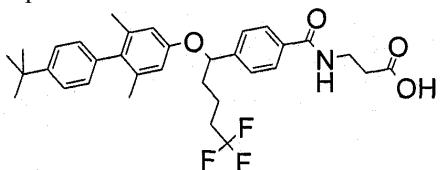
Пример 439. Рацемическая 3-{4-[1-(3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир. МС: 436,2 [M-H]⁻.

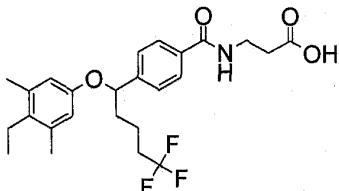
Пример 440. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 441. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



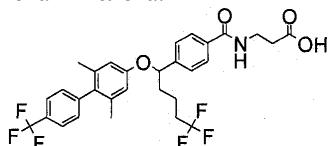
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 568,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 568,2 [M-H]⁻.

Пример 442. Рацемическая 3-{4-[1-(4-этил-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



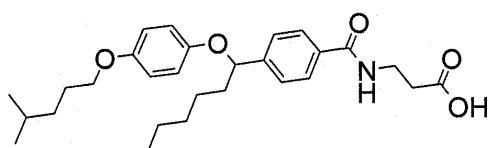
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и этилбороновую кислоту. МС: 464,2 [M-H]⁻.

Пример 443. Рацемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



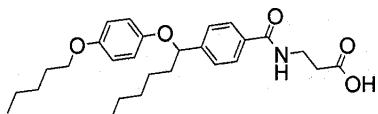
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилбифенилбороновую кислоту. МС: 580,3 [M-H]⁻.

Пример 444. Рацемическая 3-(4-{1-[4-(4-метилпентилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-гидроксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 1-бром-4-метилпентан. МС: 484,2 [M-H]⁻.

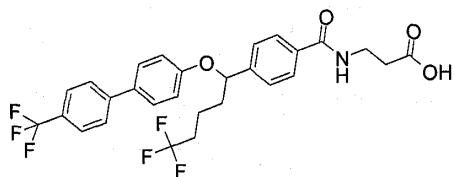
Пример 445. Рацемическая 3-{4-[1-(4-пентилоксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-гидроксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 1-бромпентан. МС: 468,2 [M-H]⁻.

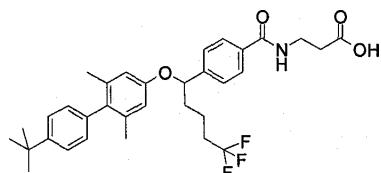
Пример 446. 3-{4-[5,5,5-Трифтор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 447. 3-{4-[5,5,5-Трифтор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



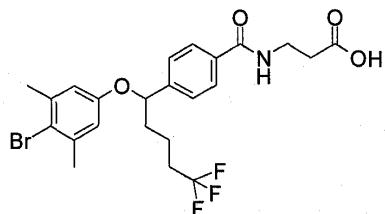
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 552,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 552,2 [M-H]⁻.

Пример 448. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. МС: 568,2 [M-H]⁻.

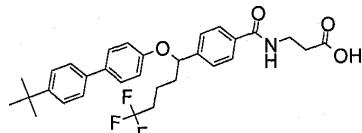
Пример 449. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир. МС: 516 [M-H]⁻.

Пример 450. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

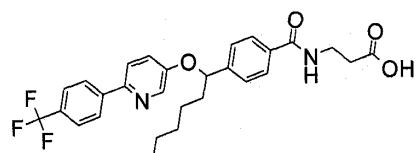
Пример 451. 3-{4-[1-(4'-трет-Бутилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 540,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 540,3 [M-H]⁻.

Пример 452. 3-(4-{1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гексил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

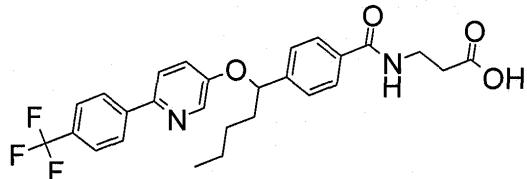
Пример 453. 3-(4-{1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гексил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



Названные в заголовке соединения получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 513,3 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 513,3 [M-H]⁻.

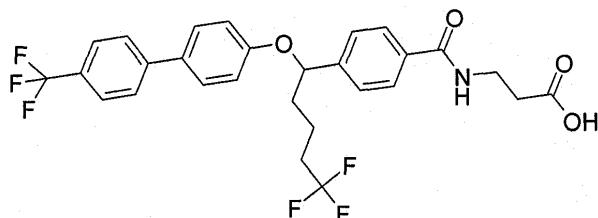
Пример 454. 3-(4-{1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 455. 3-(4-{1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовая кислота, изомер 2.



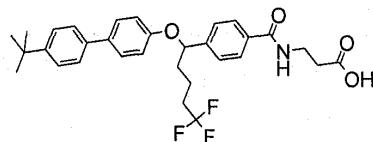
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 62, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(6-хлорпиридин-3-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. Изомер 1 МС: 499,2 [M-H]⁻. Изомер 2 МС: 499,2 [M-H]⁻.

Пример 456. Рацемическая 3-{4-[5,5,5-трифттор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



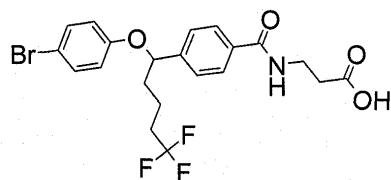
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трифторметилфенилбороновую кислоту. МС: 552,2 [M-H]⁻.

Пример 457. Рацемическая 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



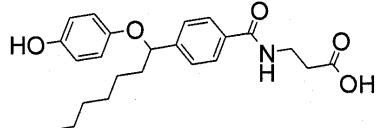
Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходных материалов 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту. МС: 540,3 [M-H]⁻.

Пример 458. Рацемическая 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 128, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифтторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты метиловый эфир. МС: 488 [M-H]⁻.

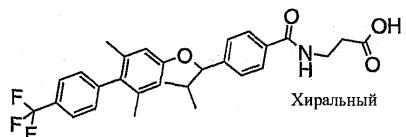
Пример 459. Рацемическая 3-{4-[1-(4-гидроксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота.



Названное в заголовке соединение получают по способу, в значительной мере сходному с примером 92, с использованием в качестве исходного материала 3-{4-[1-(4-гидроксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты метилового эфира. МС: 398,3 [M-H]⁻.

Пример 460. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

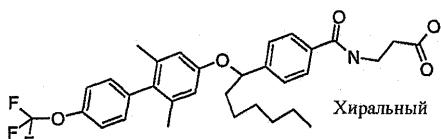
Пример 461. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Рациемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовая кислота разделена на хиральной колонке OJ-H ($0,46 \times 15$ см) со скоростью потока 0,6 мл/мин и детектором на длине волн 250 нм. Элюируют метанолом и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира изомер 1 (энантиомерный избыток 100%) и энантиомера эфира изомер 2 (энантиомерный избыток 99,3%). Гидролиз очищенного энантиомера эфира дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Строение подтверждено с помощью протонного ЯМР.

Пример 462. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.

Пример 463. 3-{4-[1-(2,6-Диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота, изомер 1.



Рациемическая 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовая кислота разделена на хиральной колонке OJ-H ($0,46 \times 15$ см) со скоростью потока 0,6 мл/мин и детектором на длине волн 250 нм. Элюируют метанолом и упаривают фракции с получением очищенного энантиомера эфира изомер 1 (энантиомерный избыток 100%) и энантиомера эфира изомер 2 (энантиомерный избыток 99,2%). Гидролиз очищенного энантиомера эфира дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Строение подтверждено с помощью протонного ЯМР.

Соединение формулы (I) перед введением предпочтительно вводят в дозированную лекарственную форму. Таким образом, еще один вариант по данному изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, которая включает соединение формулы (I) и один или больше фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Данные фармацевтические композиции готовят по известным методикам с использованием хорошо известных и легко доступных ингредиентов. При изготовлении препаратов по данному изобретению активный ингредиент (соединение формулы (I)) обычно будут смешивать с носителем и разбавлять носителем, или вкладывают в носитель, который может иметь форму капсул, саше, бумажного или другого контейнера. Если носитель служит растворителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как растворитель, вспомогательное вещество или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, каше, эликсиров, суппозиций, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (с твердой или жидкой средой), мягких или твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих носителей, вспомогательных веществ и разбавителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, акациевую камедь, кальция фосфат, альгинаты, трагакант, желатин, кальция силикат, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, водный сироп, метилцеллюлозу, метил- и пропилгидроксибензоаты, тальк, магния стеарат и минеральное масло. Препараты могут дополнительно включать смазывающие агенты, увлажняющие агенты, эмульгирующие и суппендирующие агенты, консерванты, подсластители или ароматизаторы. Композиции по изобретению могут быть введены в препараты таким образом, чтобы обеспечить быстрое, пролонгированное или отложенное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту.

Композиции по данному изобретению могут быть введены в форму беспрерывного высвобождения для обеспечения высвобождения с контролируемой скоростью одного или больше компонентов или активных ингредиентов для оптимизации терапевтического действия, т.е. антигистаминной активности и т.п. Подходящие дозированные формы для беспрерывного высвобождения включают слоистые таблетки, содержащие слои с различной скоростью распада, или полимерные матрицы с контролируемым высвобождением, пропитанные активными компонентами и введенные в форму таблетки или капсулы, содержащие такие пропитанные или инкапсулированные пористые полимерные матрицы.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суппозиции и эмульсии. В качестве примера могут быть приведены водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или добавление подсластителей и OPACIFIERS для растворов, суппозиций и эмульсий для перорального вве-

дения. Жидкие препараты также могут включать растворы для итраназального введения.

Аэрозольные препараты, пригодные для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в форме порошков, которые могут быть комбинированы с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный сжатый газ, например азот.

Для приготовления суппозиториев воск с низкой температурой плавления, такой как смесь глицеридов жирных кислот, например масло какао, плавят, и активный ингредиент гомогенным образом диспергируют в расплаве путем перемешивания или подобного способа смешивания. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в формы традиционного размера, дают остыть и, таким образом, затвердеть.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед введением в жидкие препараты для перорального или парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Соединения по изобретению также могут доставляться трансдермально. Трансдермальные композиции могут быть в форме кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть введены в трансдермальный пластырь матричного или резервуарного типа, которые являются традиционными в уровне техники для данной цели.

Предпочтительно соединение вводят перорально.

Предпочтительно фармацевтический препарат является дозированной лекарственной формой. В такой форме препарат подразделяют на единицы дозы подходящего размера, которые содержат подходящие количества активных компонентов, например эффективное количество для достижения желательной цели.

Количество активной композиции по изобретению в единице дозы препарата в целом может варьироваться или корректироваться приблизительно от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,01 до 950 мг, более предпочтительно приблизительно от 0,01 до 500 мг и типично приблизительно от 1 до 250 мг, в зависимости от конкретного применения. Фактическая используемая доза может варьироваться в зависимости от возраста, пола, массы пациента и выраженности состояния, которое подлежит лечению. Такие техники хорошо известны из уровня техники. В целом лекарственная форма для перорального применения, предназначенная для человека и содержащая активный ингредиент, может вводиться 1-2 раза в день.

Существует все больше доказательств того, что глюкагон играет важную роль в гомеостазе глюкозы. Соединения формулы (I) являются эффективными в качестве антагонистов или обратных агонистов рецептора глюкагона и, таким образом, ингибируют активность рецептора глюкагона. Более конкретно, данные соединения представляют собой селективные антагонисты или обратные агонисты рецептора глюкагона. В качестве селективных антагонистов или обратных агонистов соединения формулы (I) являются полезными в лечении заболеваний, расстройств или состояний, которые отвечают на инактивацию рецептора глюкагона, включая, но не ограничиваясь ими, диабетическое или другое связанное с глюкагоном расстройство, постулируя то, что селективные антагонисты или обратные агонисты рецептора глюкагона будут снижать уровни глюкозы в плазме и, таким образом, предупреждать или лечить диабетические и другие связанные с глюкагоном расстройства.

Фармакологические методы

В следующем разделе описаны пробы связывания, а также функциональные пробы, полезные для оценки эффективности соединений по изобретению.

Связывание соединений с рецептором глюкагона может быть определено в пробе конкурентного связывания с использованием клонированного рецептора глюкагона человека, а селективность против рецептора hGlp1. Антагонизм может быть определен как способность соединений ингибировать количество образованного в пробе цАМФ в присутствии 5 нМ глюкагона.

Проба связывания рецептора глюкагона (hGlucR)

Проба связывания рецептора с использованием клонированного рецептора глюкагона человека (Lok S., Kuijper J.L., Jelinek L.J., Kramer J.M., Whitmore T.E., Sprecher C.A., Mathewes S., Grant F.J., Biggs S.H., Rosenberg G.B. et al. Gene 140 (2), 203-209 (1994)), выделенного из мембран 293 НЕК. кДНК hGlucR субклонировали в плазмиду экспрессии pHD (трансактивированная экспрессия полностью гамма-карбоксилированного рекомбинантного человеческого белка С, антитромботического фактора. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Данную плазмидную ДНК трансфицировали в клетки 293 НЕК и осуществляли селекцию с помощью 200 мкг/мл гигромицина.

Сырые плазматические мембранные готовили с использованием клеток из суспензии культуры. Клетки лизировали на льду в гипотоническом буфере, содержащем 25 мМ Трис HCl, pH 7,5, 1 мМ MgCl₂, DNase1, 20 Ед/мл, and Roche Complete Inhibitors-без ЭДТА. Суспензию клеток гомогенизировали с помощью гомогенизатора со стеклянной емкостью и тефлонового пестика в течение 25 импульсов. Гомогенат центрифугировали при 4°C и 1800 × g в течение 15 мин. Супернатант собирали и гранулы ресуспенсировали в гипотоническом буфере с повторной гомогенизацией. Смесь центрифугировали при 1800 × g в течение 15 мин. Второй супернатант объединяли с первым супернатантом. Объединенные супернатан-

ты повторно центрифугировали при $1800 \times g$ в течение 15 мин до исчезновения мути. Прозрачный супернатант переносили в пробирки для центрифугирования на высокой скорости и центрифугировали при $25000 \times g$ в течение 30 мин при 4°C . Гранулы мембран повторно суспендировали в буфере для гомогенизации и хранили в виде замороженных аликвот при -80°C в морозильной камере до использования.

Глюкагон метили радиоизотопом йода с помощью методики I-125-лактопероксидазы и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ на приборе Perkin-Elmer/NEN (NEX207). Специфическая активность составляла 2200 Ci/ммоль. Определение Kd проводили путем гомологической конкуренции вместо насыщения связывания из-за высокого содержания пропанола в материале глюкагона I-125. Kd составляла приблизительно 3 нМ и использовалась для вычисления значений Ki для всех исследуемых соединений.

Пробы связывания проводили с использованием Scintillation Proximity Assay (Amersham) с гранулами WGA, предварительно блокированными с помощью 1% свободного от жирных кислот BSA (ICN). Буфер связывания содержит 25 mM Hepes, pH 7,4, 2,5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,1% свободного от жирных кислот BSA, (ICN), 0,003% Твина-20 и Roche Complete Inhibitors без ЭДТА. Глюкагон растворяли в 0,01н. HCl в концентрации 1 мг/мл и немедленно замораживали до -80°C в аликвотах по 30 мкл. Аликвоту глюкагона разбавляли и использовали в пробах связывания в течение 1 ч. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и осуществляли серийные разведения в ДМСО. 10 мкл разбавленных соединений или ДМСО переносили на пластины для проведения пробы с матово-прозрачным дном Corning 3632, содержащие 90 мкл буфера для пробы связывания или холодного глюкагона (NSB с конечной концентрацией 1 мкмоль). 50 мкл глюкагона I-125 (конечная концентрация в реакции 0,15 нМ), 50 мкл мембран (300 мкг/ячейку) и добавляли 40 мкл гранул WGA (150 мкг/ячейку), накрывали и перемешивали. Пластины считывали с помощью MicroBeta по прохождении установленного времени 14 ч при комнатной температуре.

Результаты вычисляли как процент специфического связывания I-125-глюкагона в присутствии соединения. Абсолютная доза EC₅₀ соединения получена нелинейной регрессией процента специфического связывания I-125-глюкагона против добавленной дозы соединения. Дозу EC₅₀ переводили в Ki с использованием уравнения Ченга-Прусова (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

Проба связывания рецептора глюкагон-подобного пептида 1 (Glp1-R)

Проба связывания рецептора с использованием клонированного рецептора глюкагон-подобного пептида 1 (hGlp1-R) (Graziano M.P., Hey P.J., Borkowski D., Chicchi G.G., Strader C.D., Biochem Biophys Res Commun. 1993 Oct 15; 196(1):141-6), выделенного из мембран 293 НЕК. кДНК hGlp1-R субклонировали в плазмиду экспрессии phD (трансактивированная экспрессия полностью гамма-карбоксилированного рекомбинантного человеческого белка С, антитромботического фактора. Grinnell B.W., Berg D.T., Walls J. and Yan S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Данную плазмидную ДНК трансфицировали в клетки 293 НЕК и осуществляли селекцию с помощью 200 мкг/мл гигромицина.

Сырые плазматические мембранны готовили с использованием клеток из супензии культуры. Клетки лизировали на льду в гипотоническом буфере, содержащем 25 mM Трис HCl, pH 7,5, 1 mM MgCl₂, DNase1, 20 Ед/мл, and Roche Complete Inhibitors-без ЭДТА. Супензию клеток гомогенизировали с помощью гомогенизатора со стеклянной емкостью тефлонового пестика в течение 25 импульсов. Гомогенизат центрифугировали при 4°C и $1800 \times g$ в течение 15 мин. Супернатант собирали и гранулы ресуспендировали в гипотоническом буфере с повторной гомогенизацией. Смесь центрифугировали при $1800 \times g$ в течение 15 мин. Второй супернатант объединяли с первым супернатантом. Объединенные супернатанты повторно центрифугировали при $1800 \times g$ в течение 15 мин до исчезновения мути. Прозрачный супернатант переносили в пробирки для центрифугирования на высокой скорости и центрифугировали при $25000 \times g$ в течение 30 мин при 4°C . Гранулы мембран повторно суспендировали в буфере для гомогенизации и хранили в виде замороженных аликвот при -80°C в морозильной камере до использования.

Глюкагон-подобный пептид 1 (Glp-1) метили радиоизотопом йода с помощью методики I-125-лактопероксидазы и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ на приборе Perkin-Elmer/NEN (NEX308). Специфическая активность составляла 2200 Ci/ммоль. Определение Kd проводили путем гомологической конкуренции вместо насыщения связывания из-за высокого содержания пропанола в материале I-125-Glp-1. Kd составляла приблизительно 3 нМ и использовалась для вычисления значений Ki для всех исследуемых соединений.

Пробы связывания проводили с использованием Scintillation Proximity Assay (Amersham) с гранулами WGA, предварительно блокированными с помощью 1% свободного от жирных кислот BSA (ICN). Буфер связывания содержит 25 mM Hepes, pH 7,4, 2,5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,1% свободного от жирных кислот BSA, (ICN), 0,003% Твина-20 и Roche Complete Inhibitors без ЭДТА. Глюкагон растворяли в 0,01н. HCl в концентрации 1 мг/мл и немедленно замораживали до -80°C в аликвотах по 30 мкл. Аликвоту глюкагон-подобного пептида 1 разбавляли и использовали в пробах связывания в течение 1 ч. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и осуществляли серийные разведения в ДМСО. 10 мкл разбавленных соединений или ДМСО переносили на пластины для проведения пробы с матово-прозрачным дном Corning 3632, содержащие 90 мкл буфера для пробы связывания или холодного глюкагон-

подобного пептида 1 (NSB с конечной концентрацией 1 мкмоль), 50 мкл глюкагон-подобного пептида 1 I-125 (конечная концентрация в реакции 0,15 нМ), 50 мкл мембран (600 мкг/ячейку) и добавляли 40 мкл гранул WGA (150 мкг/ячейку), накрывали и перемешивали. Пластины считывали с помощью MicroBeta по прохождении установленного времени 14 ч при комнатной температуре.

Результаты вычисляли как процент специфического связывания глюкагон-подобного пептида 1 I-125 в присутствии соединения. Абсолютная доза EC₅₀ соединения получена нелинейной регрессией процента специфического связывания глюкагон-подобного пептида 1 I-125 против добавленной дозы соединения. Дозу EC₅₀ переводили в Ki с использованием уравнения Ченга-Прусова (Cheng Y., Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

Проба функционального антагониста, основанная на стимуляции глюкагоном выработки цАМФ

В функциональной пробе цАМФ использовали ту же клеточную линию с клонированным рецептором глюкагона человека, которая была выделена для пробы связывания hGluR, описанной выше. Клетки стимулировали смесью дозы глюкагона EC₈₀ в присутствии соединения. Продукцию цАМФ в клетках количественно определяли с использованием Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, Alpha Screen от Perkin Elmer (6760625R).

В двух словах, цАМФ в клетках конкурирует за связывание биотинилированного цАМФ из набора с покрытой анти-цАМФ антителами гранулой Акцептора и покрытой стрептавидином гранулой Донора. С увеличением уровня цАМФ в клетке наблюдается разрушение комплекса гранула Акцептора-биотинилированный цАМФ-гранула Донора и сигнал уменьшается.

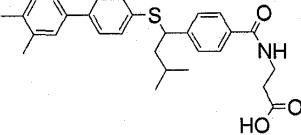
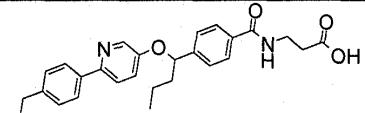
Глюкагон растворяли в 0,01н. HCl в концентрации 1 мг/мл и немедленно замораживали до -80°C в аликвотах по 30 мкл. Аликвоту глюкагона разбавляли и использовали в функциональной пробе в течение 1 ч. Клетки собирали с пластин субслитой культуры ткани с помощью свободного от ферментов раствора диссоциации клеток (Specialty Media 5-004-B). Клетки собирали в гранулу с низкой скоростью и трижды промывали буфером пробы [25 мМ Нерес в HBSS-с Mg и Ca (GIBCO, 14025-092) с 0,1% свободных от жирных кислот BSA (ICN)], после чего разбавляли до конечной концентрации 250000 клеток/мл. Осуществляли серийные разведения соединений в ДМСО, после чего разбавляли буфером пробы с 3Х-концентрацией глюкагона и 3% ДМСО. EC₈₀ глюкагона предварительно определяли, исходя из реакции на полную дозу глюкагона, и она представляет дозу, в которой глюкагон вызывает реакцию на глюкагон на уровне 80% максимальной. В буфере пробы готовили смесь биотинилированного цАМФ (конечная концентрации 1 Ед/ячейку) от Alpha Screen Kit и 3Х IBMX (1500 мкМ).

Функциональную пробу выполняют в 96-луночных полистироловых пластинах Costar Plates (3688) белого цвета с малым объемом. Биотинилированную смесь цАМФ/IBMX в количестве 0,02 млс помещают в каждую лунку с последующим добавлением 0,02 млс дозы глюкагона, вызывающей реакцию, стандартной кривой цАМФ или смеси соединение/глюкагон. Реакцию инициировали добавлением 0,02 млс клеток (конечная концентрация 5000/лунку). По прохождении 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 0,03 млс лизисного буфера [10 мМ Нерес, pH 7,4, 1% NP40 и 0,01% свободного от жирных кислот BSA (ICN), содержит 1 шт. в каждой лунке гранул Акцептора и Донора от Alpha Screen Kit]. Добавление лизисного буфера осуществляли при зеленом освещении для предупреждения отбеливания детектируемых гранул. Пластины заворачивали в фольгу и оставляли уравновешивающиеся в течение ночи при комнатной температуре. Пластины считывали на приборе Packard Fusion™-α.

Единицы альфа-экрана переводили в пикомоли выработанного цАМФ на лунку на основе стандартной кривой цАМФ. Пикомоли образовавшегося в присутствии соединения цАМФ переводили в % от максимальной реакции с дозой EC₈₀ только глюкагона. В каждом эксперименте определяли дозу глюкагона, необходимую для получения 50% реакции пикомоль цАМФ. Дозу EC₈₀ использовали для отнесения результатов к Kb с использованием модифицированного уравнения Ченга-Прусова (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), где Kb = (EC₅₀ соединения)/[1+(пМ использованного глюкагона/EC50 в пМ кривой «доза-реакция на глюкагон»)].

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно имеют значение Ki не больше 50 мкМ по данным раскрытым пробы связывания рецептора глюкагона (hGluR). Более предпочтительно соединения в соответствии с изобретением предпочтительно имеют значение Ki меньше 5 мкМ, предпочтительно меньше 500 нМ и даже более предпочтительно менее 100 нМ по данным раскрытым пробы связывания рецептора глюкагона (hGluR). В целом соединения в соответствии с изобретением демонстрируют более высокое сродство к рецептору глюкагона в сравнении с рецептором глюкагон-подобного пептида 1 и предпочтительно обладают более высоким сродством к связыванию с рецептором глюкагона в сравнении с рецептором глюкагон-подобного пептида 1.

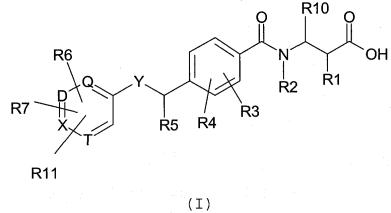
Результаты для указанного соединения приведены ниже.

Пример	K _i (нМ)
	265
Пример #25	
	254
Пример #77	

Исходя из приведенного выше описания специалист в данной области может определить существенные характеристики данного изобретения и осуществить различные изменения и модификации изобретения с целью адаптации к различным видам и условиям применения, не выходя за дух и границы данного изобретения. Таким образом, другие варианты также включены в формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы (I)



или его фармацевтически приемлемые соли, где

Y представляет собой -O- или -S-;

Q, D, X и T независимо представляют углерод (замещенный водородом) или азот (необязательно замещен кислородом), при условии, что не более двух из Q, D, X и T представляют собой азот;

R1 представляет собой -H, -OH или галоген;

R2 представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена);

R3 и R4 независимо представляют собой -H, галоген, -CN, -OH, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена) или -(C₂-C₇)алкенил;

R5 выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, фенила, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкила, -арила, -арил-(C₁-C₁₂)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, гетероциклоалкила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила, где -(C₁-C₁₂)алкил, -(C₃-C₁₂)циклоалкил, -фенил, -фенил-фенил-(C₁-C₁₂)алкил, арил, -арил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₁₂)алкил, гетероциклоалкил, -(C₂-C₁₂)алкенил, -(C₃-C₁₂)циклоалкенил, -арил-(C₂-C₁₀)алкенил, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенил, -(C₂-C₁₂)алкинил, -(C₃-C₁₂)циклоалкинил, -арил-(C₂-C₁₂)алкинил, гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинил, каждый из которых необязательно, замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси-, -циано-, нитро-, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), -(C₁-C₇)алкил-C(O)OR12, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)R12 и -S(O)N(R12)₂;

R6 и R7 в каждом положении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -гидрокси-, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₂-C₇)алкенила, -(C₁-C₁₀)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, трет-бутоксииминометила, 1,3-диоксан-2-ила, гидроксиметила, формила, гидроксииминометила, морфилино-4-илметила, 4-метилпентилокси и пентилокси;

при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

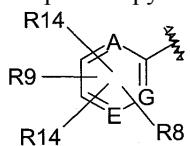
где R6 и R7 необязательно могут образовывать 6-членное кольцо с атомами, к которым они присоединены, и образованное таким образом кольцо необязательно может содержать до двух атомов кислоро-

да и дополнительно образованное кольцо необязательно может быть замещено от 1 до 4 атомов галогена;

R8 и R9 в каждом положении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, арилокси, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12, -O(C₂-C₇)алкенила и -S(O)₂N(R12)₂, где -(C₁-C₇)алкил, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкил, арил, -арил-(C₁-C₇)алкил, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₇)алкил, арилокси и -O(C₂-C₇)алкенил, каждый из которых необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -циано, нитро, галогена, оксо, -(C₁-C₇)алкила, -(C₁-C₇)алкил-C(O)OR12, -(C₁-C₇)алкоксила, -(C₃-C₇)циклоалкила, гетероциклоалкила, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)₂, -NR12C(O)R12, -NR12SO₂R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12 и -S(O)₂N(R12)₂;

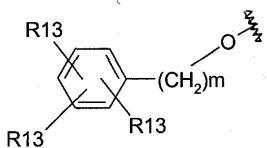
R10 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), циклоалкила, арила, -арил-(C₁-C₇)алкила, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₇)алкила, -(C₂-C₁₂)алкенила, -(C₃-C₁₂)циклоалкенила, -арил-(C₂-C₁₀)алкенила, гетероарил-(C₂-C₁₀)алкенила, -(C₂-C₁₂)алкинила, -(C₃-C₁₂)циклоалкинила, -арил-(C₂-C₁₂)алкинила и гетероарил-(C₂-C₁₂)алкинила;

R11 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,

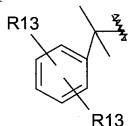


где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где А, Г и Е независимо представляют углерод (замещенный водородом) или азот, при условии, что не более двух из А, Г и Е представляют собой азот;

при условии, что если А представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к А, и при условии, что если Г представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к Г, и при условии, что если Е представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к Е,



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где m равно целому числу 0, 1, 2 или 3, и если m равно 0, то (CH₂)^m представляет собой связь, и



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле,

при условии, что если D представляет собой азот, то R11 не присоединен к D, и при условии, что если Т представляет собой азот, то R11 не присоединен к Т, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R11 не присоединен к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R11 не присоединен к X;

R12 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена) и арила;

R13 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), фенила и -(C₂-C₇)алкенила; и

R14 представляет собой независимо в каждом положении водород, галоген или -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена).

2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой -O- или -S-;

Q, D, X и Т независимо представляют углерод (замещенный водородом) или азот при условии, что не более двух из Q, D, X и Т представляют собой азот;

R1 представляет собой -H, -OH или -галоген;

R2 представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена);

R3 и R4 независимо представляют собой -H, галоген, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена) или -(C₂-C₇)алкенил;

R5 выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами гало-

гена), $-(C_3-C_{12})$ циклоалкила, -фенила, -фенил-фенил- (C_1-C_{12}) алкила, $-(C_2-C_{12})$ алкенила, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкенила, гетероциклоалкила, $-(C_2-C_{12})$ алкинила и $-(C_3-C_{12})$ циклоалкинила, где $-(C_1-C_{12})$ алкил, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкил, -фенил, -фенил-фенил- (C_1-C_{12}) алкил, гетероциклоалкил, $-(C_2-C_{12})$ алкенил, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкенил, $-(C_2-C_{12})$ алкинил и $-(C_3-C_{12})$ циклоалкинил, каждый из которых необязательно, замещены одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -циано, нитро, галогена, оксо, $-(C_1-C_7)$ алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена);

R6 и R7 в каждом положении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -гидрокси, -CN, $-(C_1-C_7)$ алкокси, $-(C_2-C_7)$ алкенила, $-(C_1-C_{10})$ алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), $-(C_3-C_{12})$ циклоалкила, трет-бутиксиминометила, 1,3-диоксан-2-ила, гидроксиметила, формила, гидроксиминометила, морфилино-4-илметила, 4-метилпентилокси и пентилокси;

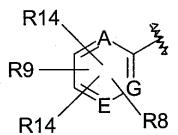
при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

где R6 и R7 необязательно могут образовывать 6-членное кольцо с атомами, к которым они присоединены, и образованное таким образом кольцо необязательно может содержать до двух атомов кислорода и дополнительно образованное таким образом кольцо необязательно может быть замещено от 1 до 4 атомов галогена;

R8 и R9 в каждом положении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -CN, нитро, галогена, $-(C_1-C_7)$ алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), $-(C_1-C_7)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-C(O)R_{12}$, $-C(O)OR_{12}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2R_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NR_{12}C(O)R_{12}$, $-NR_{12}SO_2R_{12}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, $-O(C_2-C_7)$ алкенила и $-S(O)_2N(R_{12})_2$, где $-(C_1-C_7)$ алкил, $-(C_1-C_7)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкил и $-O(C_2-C_7)$ алкенил, каждый из которых необязательно, замещены одним-тремя заместителями, независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, -циано, нитро, галогена, оксо и $-(C_1-C_7)$ алкила;

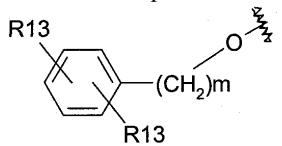
R10 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $-(C_1-C_{12})$ алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена);

R11 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,

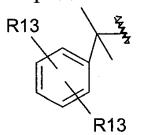


где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где A, G и E независимо представляют углерод (замещенный водородом) или азот, при условии, что не более двух из A, G и E представляют собой азот;

при условии, что если A представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к A, и при условии, что если G представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к G, и при условии, что если E представляет собой азот, то R8, R9 и R14 не присоединены к E,



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где m равно целому числу 0, 1, 2 или 3, и если m равно 0, затем $(CH_2)m$ представляет собой связь и



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле,

при условии, что если D представляет собой азот, то R11 не присоединен к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R11 не присоединен к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R11 не присоединен к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R11 не присоединен к X;

R12 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $-(C_1-C_7)$ алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена);

R13 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-(C_1-C_7)$ алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), фенила и $-(C_2-C_7)$ алкенила; и

R14 представляет собой независимо в каждом положении водород, галоген или $-(C_1-C_7)$ алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена).

3. Соединение формулы (I) по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где
 Y представляет собой -O- или -S-;
 Q, D, X и T независимо представляют углерод (замещенный водородом);
 R1 представляет собой -H, -OH или -галоген;
 R2 представляет собой -H;
 R3 и R4 независимо представляют собой водород, галоген или -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена);

R5 выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₁₂)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена) и -(C₃-C₁₂)циклоалкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена);

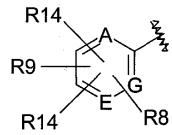
R6 и R7 в каждом положении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -гидрокси, -CN, -(C₁-C₇)алкокси, -(C₂-C₇)алкенила, -(C₁-C₁₀)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), -(C₃-C₁₂)циклоалкила, трет-бутоксииминометила, 1,3-диоксан-2-ила, гидроксиметила, формила, гидроксииминометила, морфолино-4-илметила, 4-метилпентилокси и пентилокси;

при условии, что если D представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к D, и при условии, что если T представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к T, и при условии, что если Q представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к Q, и при условии, что если X представляет собой азот, то R6 или R7 не присоединены к X;

R8 и R9 в каждом положении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена), -(C₁-C₇)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкила, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)₂R12 и -O(C₂-C₇)алкенила;

R10 представляет собой -H;

R11 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и



где зигзагообразный символ показывает точку присоединения к молекуле, где A, G и E независимо представляют углерод (замещенный водородом или необязательно содержащий заместители),

R12 в каждом положении независимо выбран из группы, состоящей из водорода и -(C₁-C₇)алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами галогена);

R14 представляет собой независимо в каждом положении водород, галоген или -(C₁-C₇)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена).

4. Соединение по любому из пп.1, 2 или 3, где

Y представляет собой -O- или -S-;

R1 представляет собой водород или -OH;

R2 представляет собой водород;

R3 и R4 независимо представляют собой водород или галоген;

R5 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил, гексил, октил, 3,3-диметилбутил, 2-метилпропил, 4-метилпентил, 2,2-диметилпропил, 3-трифторметилпропил, 4-трифторметилбутил, циклогексил или 4-бромфенил;

R6 и R7 независимо представляют собой водород, метил, этил, 1,1,3,3-тетраметилбутил, трет-бутил, циклогексил, пентил, изопропокси, хлор, фтор, бром, гидрокси, трифторметил, -CN, метокси, трет-бутоксииминометил, 1,3-диоксан-2-ил, гидроксиметил, формил, гидроксииминометил, морфолино-4-илметил, 4-метилпентилокси и пентилокси, где R6 и R7 соединяются с образованием, с фенилом, к которому они присоединены, слитого бензодиоксинового фрагмента;

R8 и R9 независимо представляют собой водород, фтор, хлор, метил, этил, пентил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, ацетил, 2-метилпропил, метокси, циклогексил, аллилокси или трифторметокси;

R10 представляет собой водород;

R11 представляет собой водород, галоген, фенил (замещенный независимо в каждом положении один раз R8, один раз R9 и дважды R14), пиридинил (замещенный независимо в каждом положении один раз R8, один раз R9 и дважды R14) или бензокси (замещенный дважды R13);

R13 представляет собой водород, трифторметил, трет-бутил, изопропил, хлор, фтор, бром, метил, этил или фенил;

T представляет собой -CH-, -CR6- или N;

X представляет собой -CH- или -CR11-;

D представляет собой -CH-, -CR6-, -CR11- или N;

Q представляет собой -CH-, -CR6- или N;

R14 представляет собой водород, бром, фтор, метил, трет-бутил или изопропил.

5. Соединение по любому из пп.1, 2, 3 или 4, где Y представляет собой -O-.

6. Соединение по любому из пп.1, 2, 3 или 4, где Y представляет собой -S-.

7. Соединение по п.5 или 6, где R1, R2, R3, R4 и R10 представляют собой -H.

8. Соединение по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, где D, X, Q и T представляют собой углерод (замещенный водородом).

9. Соединение по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, где D представляет собой азот и T, Q и X представляют собой углерод (замещенный водородом).

10. Соединение по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, где R6 и R7 независимо представляют собой водород или метил, X представляет собой углерод, замещенный R11, и A, G и E представляют собой углерод (замещенный водородом), и R5 представляет собой -(C₁-C₁₂)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогена) или -(C₃-C₁₂)циклоалкил.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[3-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4-трет-бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[4,4,4-трифттор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4-бромфенил)-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[2-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4-циклогексилфенокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4-бензилоксифенокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-(1-феноксигексил)бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)нонил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-[3-метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-[2-метил-1-[4-(6-трифторметилпиридин-3-ил)фенокси]пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-[1-[4'-трифторметоксибифенил-4-илсульфанил]-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(3',4'-диметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-цианобифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-изобутилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-[1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенилсульфанил]-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-этилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

3-[4-[1-(4-бензилоксифенокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

слоты, изомер 1;

3-[4-{[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[1-(2-циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(2-циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[1-(2-этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1; 3-[4-[1-(2-этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-{[1-(4'-хлор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(4'-хлор-2,6-диметилюфенил)-4-илокси]-4,4-диметилпентил]оензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилоифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(4-трет-бутил-2,6-диметилоифенил)-4-илокси]-2-метилпропил]бензидамино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[2-метил-1-(2-метил-4'-трифторометоксибифенил-4-илокси)пропил]бензоидамино]пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(2-хор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[(2-хлор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[(2-хлор-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[1-(2-хлор-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-{2-метил-1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил}бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[2-метил-1-(2-метил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пропил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

кислоты, изомер 2;

кислоты, изомер 1;

кислоты, изомер 2;
3-(4-{1-[6-(4-изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовой ки

слоты, изомер 1;
3-(4-{1-[6-(4-изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-3-метилбутил}бензоиламино)пропионовой ки-

слоты, изомер 2;
 3-(3-фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой

кислоты, изомер 1;
3-(3-фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоиламино)пропионовой

кислоты, изомер 2; 3-(4-{3-метил-1-[4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропионовой кислоты

ты, изомер 1;
3-{4-[1-(4'-фтор-2,6,2'-триметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;
3-{4-[1-(4'-хлор-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изо-
мер 1;
3-{4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изо-
мер 1;
3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой ки-
слоты, изомер 1;
3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой ки-
слоты, изомер 2;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кисло-
ты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)гептил]-3-фторбензоиламино}пропионовой ки-
слоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]-3-фторбензоиламино}пропионовой ки-
слоты;
рацемической 3-{4-[1-(2-циано-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропио-
новой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропио-
новой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(2-этил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой ки-
слоты;
3-[4-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илоксиметил)бензоиламино]пропионовой кислоты;
3-[4-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илоксиметил)бензоиламино]пропионовой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)этил]бензоиламино}пропионовой ки-
слоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)этил]бензоиламино}пропионовой ки-
слоты;
рацемической 3-(3-фтор-4-{3-метил-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоилами-
но)пропионовой кислоты;
рацемической 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты;
рацемической 3-(4-{3-метил-1-[4-(5-трифторметилпиридин-2-ил)фенокси]бутил}бензоиламино)пропио-
ной кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоилами-
но}пропионовой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоилами-
но}-2-гидроксипропионовой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоилами-
но}-2-гидроксипропионовой кислоты;
хиральной 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-
2-гидроксипропионовой кислоты, изомер 1;
хиральной 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-
2-гидроксипропионовой кислоты, изомер 1;
рацемической 3-{4-[1-(4-бром-3-[1,3]диоксан-2-илфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропио-
ной кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4-трет-бутилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипро-
пионовой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}-2-гидроксипро-
пионовой кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4-пентилфенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;
рацемической 3-(4-{1-[4-(1-метил-1-фенилэтил)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кисло-
ты;
рацемической 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой
кислоты;
рацемической 2-гидрокси-3-{4-[1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой
кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропио-
ной кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(4-хлор-3-трифторметилфенокси)гептил]бензоиламино}-2-гидроксипропионовой
кислоты;
рацемической 3-{4-[1-(3-хлор-4-метилфенокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кисло-

ты;

рацемической 3-[4-[1-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино]пропионовой кислоты;

рациемической 3-{4-[1-(4'-ацетил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рациемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической
илокси)гептил]бензоиламино} пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{1-[6-(4-изопропилфенил)-5-метилпиридин-3-илокси]-4,4-диметилпентил}бензоиламино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{4,4-диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоил-амино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{4,4-диметил-1-[5-метил-6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(2,6-диметил-4-трифторметилбифенил-4-илокси)-3,3-диметилбутил]бензоиламинो]-2-гидроксипропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-{[1-(2,6-диметил-4-трифторметилоифенил)-3,3-диметилютил]бензоилиамином}]-2-гидроксипропионовой кислоты;

рацемической 2-гидрокси-3-[4-(1-(4-изопропил-2,6-диметилоифенил)-4-илоксии)-3,3-диметилютил]јензо-иламиной пропионовой кислоты;

рациемической 3-[4-(1-(4-изопропил-2-метоксифенил)-4-илоксигензоиламино]пропионовой кислоты;

рациемической 3-[3-фтор-4-[1-(2-метил-4-трифторметилофиенил-4-илокси)гептил]бензойламино]пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-4-гидрокси-2-хлорифенил]-4-илокси]гептилбензодиамино]пропионовой кислоты;

рацемической 3-[{[1'-4'-трифторметил-2-хлорифенил]-4-илокси}гентил]бензоидамино³ пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[(2,4'-бис-трифторметил-2-хлорифенил)-4-илокси]-гентиблазониламино]пропионовой кислоты;

радикальной 3-[1-(2,6-диметил-4-оксифенил)-3-метилбутил]бензоиламино, предпционовой кислоты;

3-[{1-[2-гидрокси-4'-изопропилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил}бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-{[1-(2-[1,3]диоксан-2-ил)-4'-изопропилбифенил-4-илокси]-3-метилбутил}бензоилами-

рацемической 3-(4-{1-[2-(трет-бутоксимино)метил]-4'-изопропилбифенил-4-илокси}-3-метилбутил)бензо-

рацемической 3-(4-{1-[2-(трет-бутилоксиминометил)-4'-трифторметилбифенил-4-илокси]-3-метилбу-

рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутили]бензоиламино}пропионовой

рацемической 3-{4-[1-(4'-этил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой

рацемической 3-{4-[1-(2-метил-4'-трифторометоксибирафенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой

рацемической 3-{4-[1-(4'-изопропил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

ты; рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)-3-метилбутил]бензоилами-

рацемической 3-[4-[1-(4'-этил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой ки-

рацемической 3-{4-[1-(4'-ацетил-2-метилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифортметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2:

3-[{4,4,4-трифтор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[4,4,4-трифтор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

рацемической 3-[4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-4,4,4-трифторморбутил]бензоиламино]пропионовой кислоты;

рациемической 3-[4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-4,4,4-трифторморбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рациемической 3-[4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоилиамино}пропионовой кислоты;

рациемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илсульфанил)-3-метилбутил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-4,4,4-трифтобутил]бензоиламино} пропионовой кислоты;

рацемической
но} пропионовой кислоты; 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенилсульфанил)-3-метилбутил]бензоилами-

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторометилбифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-{4-[3-метил-1-(2,2',4'-трихлорбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[3-метил-1-(2,2',4'-трихлорбифенил-4-илокс)бутил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[1-(2,6-диметил-4-трифторометилофиенил)-4-илокси]-4,4,4-трифтороутил]бензойламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[1-(2,6-диметил-4-тифторметиофиенил-4-илокси)-4,4,4-трифтороутил]оензойламино]-пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-(1-(4-трет-бутил-2,6-диметилюенил)-4-илокси)-4,4,4-трифторметилбензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-(1-4-гидроксипропил-2,6-диметилюенил)-4-илокси]-4,4,4-тригидроутилбензиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[3,5,5-трифтогор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)пентил]бензидамино]пропионовой кислоты, изомер 1;

3- β -[5,5'-трифтор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино, пропионовой кислоты, изомер 2;

рацемической 3-[4-(3,5,5-трифтор-4'-изопропил-2,6-диметилюенил)-4-илоксипентил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

3-[4-[(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-[5-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты.

изомер 1; 3-{4-[5-метил-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)гексил]бензоиламино}пропионовой кислоты,

изомер 2;

3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5-метилгексил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 1;

слоты, изомер 2;
рацемической

рацемической 3-[4-{1-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

слоты;
рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоил-

амино}пропионовой кислоты;
рацемической 3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5-метилгексил}бензоил-

амино)пропионовой кислоты;
рацемической

рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-5-метилгексил]бензоиламино}пропионовой кислоты:

3-[4-(1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5,5,5-трифторментил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 1;

3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-5,5,5-трифторментил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 2;

3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4,4-трифторметил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 1;

3-(4-{1-[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]-4,4,4-трифторметил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 2;

рациемической 3-[4-[(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)циклогексилметил]бензоил-амином}пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифторбутил]бензоил-амином}пропионовой кислоты;

3-{4-[4,4,4-трифтор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[4,4,4-трифтор-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

рациемической 3-(4-{4,4,4-трифтор-1-[6-(4-изопропилфенил)пиридин-3-илокси]бутил}бензоил-амино)пропионовой кислоты;

рациемической 3-(4-({5,5,5-трифторм-1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоил-амино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-({[6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси]циклогексилметил}бензоил-амино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{5,5,5-трифтор-1-[6-(4-изопропилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоил-амино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифтторбутил]бензо-иламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{циклогексил-[6-(4-изопропилфенил)пиридин-3-илокси]метил}бензоил-амино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[циклогексил-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)метил]бензоил-аминоН-пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[4,4,4-трифтор-1-(4'-изопропил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)бутил]бензоил-амином}пропионовой кислоты;

3-[4-[циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-[4-{[циклогексил-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-[4-[5,5,5-трифтор-1-(4'-изопропилюенил)-4-илоксипентил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 1;

рациональной, 3-[4'-(4'-трет-бутилбифенил-4-илоксигидроксиметил]бензоиламино]пропионовой кислоты, изомер 2;

рацемической 3-[4-(4-тет-бутилфенил)-4-илоксициклогексилметил]бензойламино}пропионовой кислоты;

рацимической $3-[4-(5,5,5\text{-трифторметилбифенил-4-илокси})\text{метил}]\text{бензоидамин}\text{о}$ прогионовой кислоты;

рацической 3-{4-[циклогексил-(4-трифторметилбензил-4-илокси)метил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рапидемической 3-[4-(5,5'-трифторм-1-(4-изопропилбензил-4-илокси)пентилюксозиламино]пропионовой кислоты;

рапемической 3-[4-[5,5,5-трифтор-1-(3'-фтор-4'-трифторметилбифенил-4-илокс)пентил]бензоилами-

рацемической 3-[4-[1-(2,4,6-триизопропилфенокси)-5,5,5-трифторментилпентил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-(1-(2,3,4,5,6-пентаметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-[4-[1-(2,4,6-три-трет-бутилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой

рацемической 3-{4-[1-(3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

слоты;

3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

рацемической 3-{4-[1-(4-этил-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{1-[4-(4-метилпентилокси)фенокси]гептил}бензоиламино)пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(4-пентилоксифенокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

3-{4-[5,5,5-трифторм-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[5,5,5-трифторм-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(4-бром-3,5-диметилфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 2;

3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гексил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 1;

3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]гексил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 2;

3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 1;

3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты, изомер 2;

рацемической 3-{4-[5,5,5-трифторм-1-(4'-трифторметилбифенил-4-илокси)пентил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(4'-трет-бутилбифенил-4-илокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-{4-[1-(4-бромфенокси)-5,5,5-трифторментил]бензоиламино}пропионовой кислоты;

рацемической 3-(4-{1-[6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси]пентил}бензоиламино)пропионовой кислоты;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1;

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1 и

3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметоксибифенил-4-илокси)гептил]бензоиламино}пропионовой кислоты, изомер 1,

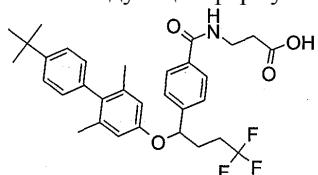
или их фармацевтически приемлемые соли.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Применение соединения формулы (I) или его соли по любому из пп.1-11 для лечения диабетического или другого связанного с глюкагоном расстройства метаболизма.

14. Применение соединения формулы (I) или его соли по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения диабетического или другого связанного с глюкагоном расстройства метаболизма.

15. Соединение по п.1, представленное следующей формулой:

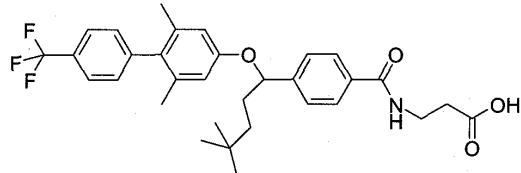


или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.15, представляющее собой 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовую кислоту, изомер 1, или ее фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение по п.15, представляющее собой 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-4,4,4-трифторбутил]бензоиламино}пропионовую кислоту, изомер 2, или ее фармацевтически приемлемую соль.

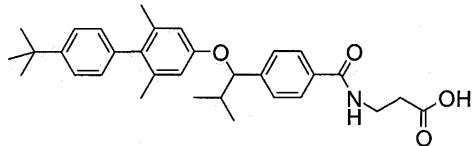
18. Соединение по п.1, представленное следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.18, представляющее собой 3-{4-[1-(2,6-диметил-4'-трифторметилбифенил-4-илокси)-4,4-диметилпентил]бензоиламино}пропионовую кислоту, изомер 1, или ее фармацевтически приемлемую соль.

20. Соединение по п.1, представленное следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.20, представляющее собой 3-{4-[1-(4'-трет-бутил-2,6-диметилбифенил-4-илокси)-2-метилпропил]бензоиламино}пропионовую кислоту, изомер 1, или ее фармацевтически приемлемую соль.

