

Új vinil-karbonsav-származékok és ezek alkalmazása cukorbetegség ellen és
 ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
 KIVONAT

(I) általános képletű vinil-karbonsav-származékok, ezek sói, szolvátjai, tautomerjei, polimorf módosulatai, sztereoizomerjei és a sztereoizomerek keverékei, továbbá az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények; eljárás e vegyületek és készítmények előállítására, eljárás e vegyületek alkalmazására gyógyszerkészítmények előállításánál, valamint eljárás e vegyületek és készítmények gyógyászati alkalmazására, ahol az (I) általános képletben

- X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, cikloalkil-amino-csoporttal, karboxilcsoporttal és/vagy adott esetben halogénezett alkilcsoporttal, cikloalkilcsoporttal, alkenilcsoporttal, alkinilcsoporttal, alkoxicssoporttal, cikloalkoxicssoporttal, alkil-szulfanil-csoporttal és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfanil-csoporttal; és/vagy adott esetben halogénatomot, perhalogén-metil-csoportot, perhalogén-metoxi-csoportot és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot viselő arilcsoporttal, ariloxicssoporttal, aril-szulfanil-csoporttal, acilcsoporttal, aralkilcsoporttal, aralkoxicssoporttal, heteroarilcsoporttal, heteroaralkilcsoporttal, heteroariloxicssoporttal és/vagy heteroaralkoxicssoporttal helyettesített lehet;
- Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több, az X helyén szereplő csoportok helyettesítőivel helyettesített lehet;
- vagy jelentése alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport vagy alkeninilcsoport;

- Ar jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített ariléncsoport;
- Z jelentése oxigénatom vagy kénatom;
- Q jelentése $-(CH_2)_n$ - általános képletű csoport, ahol
n jelentése 0, 1, 2 vagy 3;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; vagy
- R₁ jelentése alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkoxics csoport vagy cikloalkoxics csoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, aminocsoporttal és/vagy cianocsoporttal helyettesített lehet; és
- R₂ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkenilcsoport, alkeninilcsoport vagy arilcsoport;
- azzal a megkötéssel, hogy X és Y jelentése egymástól függetlenül piridilcsoporttól csak eltérő lehet.

PK

fellelő ábra : (1) ill. képlet

78.038/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Új vinil-karbonsav-származékok és ezek alkalmazása cukorbetegség ellen és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

A jelen találmány tárgyát új vinil-karbonsav-származékok és az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik, továbbá eljárás e vegyületek felhasználására gyógyszerkészítmények formájában, valamint az ezen vegyületeket és készítményeket alkalmazó kezelési eljárás. Részletesebben, a jelen találmány szerinti vegyületeket a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok (PPAR, a peroxiszómák, vagyis bizonyos sejtbeli oxidációs folyamatok helyszínéül szolgáló mikrotestek proliferátorai - vagyis a szaporodásukat serkentő anyagok - által aktivált receptorok), és különösen ezek γ -altípusához tartozó receptorok által mediált (közvetített) állapotok kezelésére és vagy megelőzésére lehet használni.

A szívkoszorúér-betegség a halálozás fő oka a 2-es típusú cukorbetegségben és a metabolikus (a szervezetben lejátszódó kémiai átalakulási folyamatokkal kapcsolatos) tünetegyüttesben szenvedő betegek esetében (vagyis a betegek azon csoportja esetében, akik az úgy nevezett "halálos négyes" nevű tünetegyüttesben szenvednek, vagyis glükóztűrési zavarai, inzulin-rezisztenciájuk és magas trigliceridszintjük van és/vagy elvannak hívva).

A lipidszintcsökkentő fibrátok és a cukorbetegség-ellenes tiazolidin-dionok külön-külön mérsékelten hatékonyan csökkentik a trigliceridszintet, ám sem nem elég erősek, sem elég hatékonyak ahhoz, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben vagy a metabolikus tünetegyüttesben szenvedő betegeknél gyakran megfigyelt kóros lipidszint esetében a gyógykezelés céljára egyedüli szerként lehessen őket alkalmazni. A tiazolidin-dionok ugyanakkor erősen csökkentik a keringésben jelenlévő glükóz szintjét a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő kísérleti állatokban és embereken. A fibrátok csoportjába tartozó vegyületeknek azonban nincs jótékony hatásuk a vércukorszintre. E vegyületek molekuláris szintű hatásainak tanulmányozása azt jelzi, hogy a tiazolidin-dionok és a

fibrátok azáltal fejtik ki hatásukat, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorcsalád különböző transzkripció (a nukleinsavakban lévő információ átírását elősegítő) faktorait aktiválják, és ez specifikus enzimek, illetve apolipoproteinek (lipoproteinek részét képező fehérjék) fokozott, illetve csökkent mértékű expresszáldását eredményezi, márpedig mind az enzimeknek, mind az apolipoproteineknek kulcsszerepük van a vérplazma trigliceridszintjének szabályozásában. Egyrészt a fibrátok a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptorokat aktiválják, és hatásukat elsődlegesen a májban fejtik ki. Másrészt viszont a tiazolidin-dionok nagy affinitást (kötődési hajlamot) mutatnak a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, γ -altípusú receptorokhoz, és főleg a zsírszövetben hatnak.

A gerincesekben a zsírszövet központi szerepet játszik a lipid homeosztázisban (egyensúlyi állapotban) és az energiaegyensúly fenntartásában. A zsírsejtek a bőséges táplálkozás időszakában trigliceridek formájában energiát raktároznak el, és a szegényes táplálkozás idején szabad zsírsavak formájában felszabadítják azt. A fehér zsírszövet kifejlődése az élet során végig egy folyamatos differenciálódási folyamat eredménye. Számos bizonyíték mutat a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, γ -altípusú receptoroknak az ezen sejtdifferenciálódás beindításában és szabályozásában játszott központi szerepére. A zsírsejtek differenciálódása során több, nagymértékben specifikus fehérje képződik, és ezek legtöbbje résztvesz a lipidek tárolásában és metabolizmusában. A peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, γ -altípusú receptorok aktiválása és a glükóz metabolizmus (és kiváltképp az inzulin-rezisztencia izomszövetbeli csökkenése) közötti kapcsolat pontos mibenlétét még nem tisztázták. Egy lehetséges kapcsolat a szabad zsírsavakon keresztül létezhet, például oly módon, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, γ -altípusú receptorok aktiválása a zsírszövetben kiváltja a lipoprotein-lipáz enzim, a zsírsav-transzport fehérje és az acil-koenzim-A szintetáz enzim képződését, de az izomszövetben nem. Ez viszont drámai mértékben csökkenti a vérplazmában a szabad zsírsavak koncentrációját, és a szubsztrátok sejtszintű kompetíciója (versengése) következtében a vázizomzat és más, gyors metabolizmussal működő szövetek esetleg átváltanak a zsírsav-oxidációról a glükóz-oxidációra, amelynek csökkent

inzulin-rezisztencia lesz a következménye.

A peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptoroknak szerepük van a zsírsavak béta-oxidációjának a serkentésében. Rágcsálók esetében a zsírsavak metabolizmusában közreműködő gének expresszáálásában a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptorok által mediált változás a peroxiszóma-proliferáció jelenségén alapul, ez a proliferáció egy sejtbeli pleiotróp válaszreakció (többféle gén-megnyilvánulás egyike), amely főleg a májra és a vesére korlátozódik és amely a rágcsálók májában rák képződéséhez vezethet. A peroxiszóma-proliferáció jelensége emberen nem észlelhető. A rágcsálókban a peroxiszóma-proliferációban megmutatkozó szerepükön kívül a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptoroknak rágcsálókban és emberen szerepük van a nagy-sűrűségű lipoproteinhez kötött koleszterin szintjének a szabályozásában is. Ez a hatás, legalábbis részben, a nagysűrűségű lipoprotein fő apolipoproteinjeinek, az apo A-I és apo A-II jelzésű apolipoproteineknek a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptorok által mediált transzkripciószabályozásán alapul. A fibrátok és a zsírsavak trigliceridszintcsökkentő hatása szintén összefügg a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptorokkal, ezt a hatást a következőképpen foglalhatjuk össze: 1) fokozott lipid lebomlás és a maradék részecskék kiürülése a lipoprotein-lipáz enzim és az apo C-III jelzésű apolipoprotein szintjének megváltozása következtében, 2) a sejtek zsírsav felvételének és ezt követően a zsírsavakat megkötő fehérje és az acil-koenzim-A szintáz enzim indukciója (termelésének kiváltása) révén a zsírsavak acil-koenzim-A-származékokká való átalakulásának serkentése, 3) a zsírsavak béta-oxidációjához tartozó reakcióutak indukálása, 4) a zsírsav- és triglicerid-szintézis mérséklődése, és végül 5) az igen kis-sűrűségű lipoprotein termelés csökkenése. Így, mind a trigliceridekben gazdag részecskék fokozott katabolizmusa (energiatermelő lebomlása), mind az igen kis-sűrűségű lipoprotein részecskék mérsékelt fokú kiválasztása olyan mechanizmus, amely hozzájárul a fibrátok lipidszintcsökkentő hatásához.

Kezdetben leírták, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok aktiválása nem játszik szerepet a glükóz vagy a trigliceridek szintjének modu-

lálásában (módosításában) [Berger és munkatársai, J. Biol. Chem. 274, 6718-6725. (1999)]. Később kimutatták, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok aktiválása dbldb egereken megnöveli a nagy-sűrűségű lipoproteinhez kötött koleszterin szintjét [Leibowitz és munkatársai, FEBS Letters 473, 333-336. (2000)]. Továbbá, amikor inzulin-rezisztens, középkorú, elhízott rézus-majmoknak a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok egy agonistáját (serkentő anyagát) adagolták, akkor ez a vérérumban a nagy-sűrűségű lipoproteinhez kötött koleszterin drámai mértékű, dóziszfüggő emelkedését okozta, míg a kis-sűrűségű lipoprotein szintjét, a trigliceridek éheztetés után mérhető szintjét és az inzulin éheztetés után mérhető szintjét csökkentette [Oliver és munkatársai, PNAS 98, 5306-5311. (2001)]. Ugyanez a közlemény azt is bemutatta, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok aktiválása fokozta a reverz (fordított irányú) koleszterin transzporter szerepét betöltő, A1 jelzésű, adenzin trifoszfátot kötő kazetta (összetartozó elemekből álló szerkezeti részlet) működését és kiváltotta az apolipoprotein A1-re specifikus koleszterin kiáramlását. Ezek a megfigyelések együttesen azt sugallják, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok aktiválása hasznos a szív- és érrendszeri betegségek és bizonyos állapotok, például az ateroszklerózis (az artéria falának megkeményedésével járó érlemezsedés), a magas trigliceridszint és az úgy nevezett vegyes magas lipidszint kezelésében és megelőzésében (WO 01/00,603 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, feltalálók: Chao és munkatársai).

Számos vegyületről leírták, hogy hasznosak a magas vércukorszint, magas lipid-szint és a magas koleszterinszint kezelésében (5,306,726 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, továbbá a WO 91/19,702, WO 95/03,038, WO 96/04,260, WO 94/13,650, WO 94/01,420, WO 97/36,579, WO 97/25,042, WO 95/17,394, WO 99/08,501, WO 99/19,313, WO 99/16,758 és a WO 01/00,603 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentések).

A glükózsztint csökkentése mint egyedüli megközelítés nem küzdi le a 2-es típusú cukorbetegséggel és a metabolikus tünetegyüttessel kapcsolatos, a nagy ereket érintő szövödményeket. Ezért a 2-es típusú cukorbetegség és a metabolikus tünetegyüttes

újabb kezelési módszereivel azt kell megcélózni, hogy egyrészt csökkentsük az ezen tünetegyüttesekkel kapcsolatosan megnyilvánuló magas trigliceridszintet, másrészt mérsékeljük a magas vércukorszintet.

Ez azt jelzi, hogy a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú, γ -altípusú és δ -altípusú receptorokat különböző mértékben aktiválni képes vegyületek kutatása a trigliceridszintet és/vagy koleszterinszintet és/vagy glükózsztintet hatékonyan csökkentő gyógyszerek felfedezéséhez kell, hogy vezessen. Az ilyen gyógyszereknek nagy jelentőségük lesz olyan betegségek kezelésében, mint például a 2-es típusú cukorbetegség, a kóros lipidszint, az X-tünetegyüttes (például a metabolikus tünetegyüttes, vagyis a glükóztűrési zavarok, az inzulin-rezisztencia, a magas trigliceridszint és/vagy az elhízás), a szív- és érrendszeri betegségek (például az ateroszklerózis) és a magas koleszterinszint kezelésében.

A 98,590 számú európai szabadalmi bejelentésben a tromboxán A₂ szintetáz enzim inhibitoraiként (gátló anyagaiként) írták le az (A) általános képletű, ahol

R¹ jelentése piridilcsoport,

R² jelentése fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport, naftilcsoport, benztienilcsoport vagy piridilcsoport, és

R³ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vinil-karbonsav-származékokat.

A WO 00/64,888 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok ligandumjaiként (e receptorokhoz kötődő anyagokként) írnak le diaril-sav-származékokat és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket.

Az itt és a jelen leírás teljes terjedelmében említett szerkezeti képletekre megadott kifejezések jelentése az alábbi.

A jelen leírásban az "1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy egyenes vagy elágazó szénláncú, a megadott számú szénatomot tartalmazó, telített szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például, de nem kizárólag a metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, butil-

csoport, izobutilcsoport, szekunder-butil-csoport, tercier-butil-csoport, pentilcsoport, izopentilcsoport, hexilcsoport, izohexilcsoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "3-6 szénatomos cikloalkilcsoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy telített, monociklusos (egyetlen gyűrűt tartalmazó), a megadott számú szénatomot tartalmazó szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például, de nem kizárólag a ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "2-6 szénatomos alkenilcsoport" kifejezés egy olefinesen telítetlen, egyenes vagy elágazó szénláncú, 2 és a megadott szám közötti számú szénatomot és legalább egy kettőskötést tartalmazó szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például, de nem kizárólag a vinilcsoport, 1-propenil-csoport, 2-propenil-csoport, allilcsoport, izopropenilcsoport, 1,3-butadienil-csoport, 1-butenilcsoport, hexenilcsoport, pentenilcsoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "2-6 szénatomos alkinilcsoport" kifejezés egy telítetlen, egyenes vagy elágazó szénláncú, 2 és a megadott szám közötti számú szénatomot és legalább egy hármas kötést tartalmazó szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például, de nem kizárólag az 1-propinil-csoport, 2-propinil-csoport, 1-butinil-csoport, 2-butinil-csoport, 1-pentinil-csoport, 2-pentinil-csoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "4-6 szénatomos alkeninilcsoport" kifejezés egy telítetlen, egyenes vagy elágazó szénláncú, 4 és a megadott szám közötti számú szénatomot és legalább egy kettőskötést, valamint legalább egy hármas kötést tartalmazó szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például, de nem kizárólag az 1-pentén-4-in-il-csoport, 3-pentén-1-in-il-csoport, 1,3-hexadién-5-in-il-csoport és más, hasonló.

A jelen leírásban az "1-6 szénatomos alkoxicssoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy egyenes vagy elágazó szénláncú, egy éterkötésben lévő oxigénatomon keresztül kapcsolódó csoportot jelent, amelynek szabad vegyértéke az éterkötésben lévő oxigénatomból indul ki. Egyenes szénláncú alkoxicssoportok például a metoxicssoport, etoxicssoport, propoxicssoport, butoxicssoport, pentiloxicssoport, hexiloxicssoport és más, hasonló. Elágazó szénláncú alkoxicssoportok például az izo-

propoxicsoport, szekunder-butoxi-csoport, tercier-butoxi-csoport, izopentiloxicsoport, izohexiloxicsoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "3-6 szénatomos cikloalkoxicsoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy telített, monociklusos, a megadott számú szénatomot tartalmazó és egy éterkötésben lévő oxigénatomon keresztül kapcsolódó szén-hidrogén-csoportot jelent, amelynek szabad vegyértéke az éterkötésben lévő oxigénatomból indul ki. Cikloalkoxicsoportok például a ciklopropoxicsoport, ciklobutoxicsoport, ciklopentiloxicsoport, ciklohexiloxicsoport és más, hasonló.

A jelen leírásban az "1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy egyenes vagy elágazó szénláncú, egyértékű helyettesítőt jelent, amely egy kétértékű kénatomon keresztül kapcsolódó, 1-6 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz és amelynek szabad vegyértéke a kénatomból indul ki. Ilyen csoportok például a metil-szulfanil-csoport, etil-szulfanil-csoport, propil-szulfanil-csoport, butil-szulfanil-csoport, pentil-szulfanil-csoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "3-6 szénatomos cikloalkil-szulfanil-csoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy telített, monociklusos, egy kétértékű kénatomon keresztül kapcsolódó és a megadott számú szénatomot tartalmazó szén-hidrogén-csoportot jelent, amelynek szabad vegyértéke a kénatomból indul ki. Cikloalkil-szulfanil-csoportok például a ciklopropil-szulfanil-csoport, ciklobutil-szulfanil-csoport, ciklopentil-szulfanil-csoport, ciklohexil-szulfanil-csoport és más, hasonló.

A jelen leírásban az "1-6 szénatomos alkil-amino-csoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy egyenes vagy elágazó szénláncú, egyértékű helyettesítőt jelent, amely egy aminocsoporton keresztül kapcsolódó, 1-6 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz és amelynek szabad vegyértéke a nitrogénatomból indul ki. Ilyen csoportok például a metil-amino-csoport, etil-amino-csoport, propil-amino-csoport, butil-amino-csoport, pentil-amino-csoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "3-6 szénatomos cikloalkil-amino-csoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy telített, monociklusos, egy aminocsoporton keresztül kapcsolódó és a megadott számú szénatomot tartalmazó szén-hidrogén-

-csoportot jelent, amelynek szabad vegyértéke a nitrogénatomból indul ki. Ilyen csoportok például a ciklopropil-amino-csoport, ciklobutil-amino-csoport, ciklopentil-amino-csoport, ciklohexil-amino-csoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban az "1-6 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy olyan, a fentiekben meghatározott 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelyhez egy, szintén a fentiekben meghatározott 1-6 szénatomos alkoxicssoport kapcsolódik. Ilyen csoportok például a metoxi-metil-csoport, etoxi-metil-csoport, metoxi-etil-csoport, etoxi-etil-csoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban az "arilcsoport" kifejezés egy aromás monociklusos vagy aromás kondenzált biciklusos (két gyűrűt tartalmazó) vagy triciklusos (három gyűrűt tartalmazó) szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például a fenilcsoport, naftilcsoport, antracenilcsoport, fenantrenilcsoport, azulenilcsoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban az "arilén-csoport" kifejezés egy kétértékű aromás monociklusos vagy kétértékű aromás kondenzált biciklusos vagy triciklusos szén-hidrogén-csoportot jelent. Ilyen csoportok például a fenilén-csoport, naftilén-csoport és más, hasonlóak.

A "halogénatom" kifejezés fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelent.

A "perhalogén-metil-csoport" kifejezés trifluor-metil-csoportot, triklór-metil-csoportot, tribróm-metil-csoportot vagy trijód-metil-csoportot jelent.

A "perhalogén-metoxi-csoport" kifejezés trifluor-metoxi-csoportot, triklór-metoxi-csoportot, tribróm-metoxi-csoportot vagy trijód-metoxi-csoportot jelent.

A jelen leírásban a "di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport" kifejezés olyan aminocsoportot jelent, amelynek két hidrogénatomját egymástól függetlenül megválasztott, egyenes vagy elágazó szénláncú és a megadott számú szénatomot tartalmazó szén-hidrogén-csoportok helyettesítik. Ilyen csoportok például a dimetil-amino-csoport, N-etil-N-metil-amino-csoport, dietil-amino-csoport, dipropil-amino-csoport, N-(n-butil)-N-metil-amino-csoport, di(n-pentil)-amino-csoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban az "acilcsoport" kifejezés olyan egyértékű helyettesítőt jelent, amely egy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó 1-6 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz. Ilyen csoportok például az acetilcsoport, propionilcsoport, butirilcsoport, izobutirilcsoport, pivaloilcsoport, valerilcsoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban a "heteroarilcsoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy egyértékű helyettesítőt jelent, amely valamely, egy vagy több heteroatomot, például nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazó 5-7-tagú monociklusos aromás rendszert vagy 8-10 szénatomos biciklusos aromás rendszert tartalmaz. Ilyen csoportok például a furilcsoport, tienilcsoport, pirrolilcsoport, imidazolilcsoport, pirazolilcsoport, triazolilcsoport, pirazinilcsoport, pirimidinilcsoport, piridazinilcsoport, izotiazolilcsoport, izoxazolilcsoport, oxazolilcsoport, oxadiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, kinolinilcsoport, izokinolinilcsoport, kinazolinilcsoport, kinoxalinilcsoport, indolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzofurilcsoport, pteridinilcsoport, purinilcsoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban a "heteroariloxicssoport" kifejezés önmagában vagy más kifejezéssel kombinálva egy oxigénatomhoz kapcsolódó, a fentiekben meghatározott heteroarilcsoportot jelent, amelynek szabad vegyértéke az oxigénatomból indul ki. Ilyen csoportok például a pirroliloxicssoport, imidazoliloxicssoport, pirazoliloxicssoport, triazoliloxicssoport, piraziniloxicssoport, pirimidiniloxicssoport, piridaziniloxicssoport, izotiazoliloxicssoport, izoxazoliloxicssoport, oxazoliloxicssoport, oxadiazoliloxicssoport, tiadiazoliloxicssoport, kinoliniloxicssoport, izokinoliniloxicssoport, kinazoliniloxicssoport, kinoxaliniloxicssoport, indoliloxicssoport, benzimidazoliloxicssoport, benzofuriloxicssoport, pteridiniloxicssoport, puriniloxicssoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban az "aralkilcsoport" kifejezés 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú és aromás szén-hidrogén-csoporttal helyettesített csoportot jelent. Ilyen csoportok például a benzilcsoport, fenil-etil-csoport, 3-fenil-propil-csoport, 1-naftil-metil-csoport, 2-(1-naftil)-etil-csoport és más, hasonlóak.

A jelen leírásban az "ariloxicssoport" kifejezés fenoxicssoportot, 1-naftiloxi-csoportot, 2-naftiloxi-csoportot és más, hasonlókat jelent.

A jelen leírásban az "aralkoxics csoport" kifejezés 1-6 szénatomos, valamely aro-
más szén-hidrogén-csoporttal helyettesített alkoxics csoportot jelent. Ilyen csoportok például
a benziloxics csoport, fenil-etoxi-csoport, 3-fenil-propoxi-csoport, 1-naftil-metoxi-csoport,
2-(1-naftil)-etoxi-csoport és más, hasonló.

A jelen leírásban a "heteroaralkil csoport" kifejezés 1-6 szénatomos, egyenes
vagy elágazó szénláncú és heteroaril csoporttal helyettesített csoportot jelent. Ilyen cso-
portok például a (2-furil)-metil-csoport, (3-furil)-metil-csoport, (2-tienil)-metil-csoport,
(3-tienil)-metil-csoport, (2-piridil)-metil-csoport, 1-metil-1-(2-pirimidil)-etil-csoport és más,
hasonlók.

A jelen leírásban a "heteroaralkoxics csoport" kifejezés egy oxigénatomhoz kapcso-
ló, a fentiekben meghatározott heteroaralkil csoportot jelent, amelynek szabad vegyér-
téke az oxigénatomból indul ki. Ilyen csoportok például az oxigénatomon keresztül kap-
csolódó (2-furil)-metil-csoport, (3-furil)-metil-csoport, (2-tienil)-metil-csoport, (3-tienil)-
-metil-csoport, (2-piridil)-metil-csoport, 1-metil-1-(2-pirimidil)-etil-csoport és más, hason-
lók.

A jelen leírásban az "aril-szulfanil-csoport" kifejezés önmagában vagy más
kifejezéssel kombinálva egy kétértékű kénatomon keresztül kapcsolódó aril csoportot
jelent, amelynek szabad vegyértéke a kénatomból indul ki, és ahol az aril csoport adott
esetben 1-6 szénatomot tartalmazó alkil csoporttal, halogénatommal, hidroxil csoporttal
és/vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített
lehet. Ilyen csoportok például a fenil-szulfanil-csoport, (4-metil-fenil)-szulfanil-csoport,
(2-klór-fenil)-szulfanil-csoport és más, hasonló.

A fentiekben meghatározott kifejezések a szerkezeti képletekben lévő csoportok
megadásánál egynél többször is előfordulhatnak, ilyen esetekben minden kifejezés je-
lentését a többitől függetlenül meghatározzuk.

A jelen leírásban az "adott esetben helyettesített" kifejezés azt jelent, hogy a szó-
ban forgó csoportok vagy helyettesíthetetlenek, vagy egy vagy több, megadott csoporttal
helyettesítettek. Ha a szóban forgó csoportok egynél több csoporttal helyettesítettek,
akkor e helyettesítők lehetnek egymásközt azonosak vagy egymástól eltérőek.

A jelen találmány tárgyát az (I) általános képletű, ahol

- X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-amino-csoport és/vagy karboxilcsoport; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 3-6 szénatomos cikloalkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfanil-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicsoport, aril-szulfanil-csoport, acilcsoport, aralkilcsoport, aralkoxicsoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicsoport és/vagy heteroaralkoxicsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet;
- Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-amino-csoport és/vagy karboxilcsoport; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 3-6 szénatomos cikloalkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfanil-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicsoport, aril-szulfanil-csoport, acilcsoport, aralkilcsoport, aralkoxicsoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicsoport és/vagy heteroaralkoxicsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogén-

atommal, perhalogén-metil-csoporttal és/vagy perhalogén-metoxi-csoporttal helyettesített lehet; vagy

- Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport vagy 4-6 szénatomos alkeninilcsoport;
- Ar jelentése arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet;
- Z jelentése oxigénatom vagy kénatom;
- Q jelentése $-(CH_2)_n$ - általános képletű csoport, ahol n jelentése 0, 1, 2 vagy 3;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; vagy
- R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkoxics csoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több csoporttal, például halogénatommal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, aminocsoporttal és/vagy cianocsoporttal helyettesített lehet; és
- R₂ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 4-6 szénatomos alkeninilcsoport vagy arilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy X és Y jelentése egymástól függetlenül piridilcsoporttól csak eltérő lehet;

vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói, gyógyászatilag elfogadható szolvátjai, bármely tautomer formájuk, sztereoizomerjeik, a sztereoizomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, és/vagy polimorf módosulatai képezik.

Egyik megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például - halogénatom; és/vagy

- 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport és/vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
- arilcsoport, ariloxicssoport, aril-szulfanil-csoport, aralkilcsoport, aralkoxicssoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicssoport és/vagy heteroaralkoxicssoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy másik megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicssoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- X jelentése arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicssoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- X jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- brómatom; és/vagy

- fenilcsoport és/vagy fenoxicssoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

X jelentése heteroarilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például

- halogénatom; és/vagy

- arilcsoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

X jelentése heteroarilcsoport, amely adott esetben arilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

X jelentése tiazolilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

X jelentése fluorenilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például

- halogénatom; és/vagy

- 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport és/vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy

- arilcsoport, ariloxicssoport, aril-szulfanil-csoport, aralkilcsoport, aralkoxicssoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicssoport és/vagy heteroaralkoxicssoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal,

perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport; és/vagy
 - arilcsoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- Y jelentése arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- Y jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- Y jelentése heteroarilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

- Y jelentése metilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

Ar jelentése arilén csoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

Ar jelentése fenilén csoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

Z jelentése oxigénatom.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

n jelentése 1 vagy 2.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

R₁ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

R₁ jelentése 1-3 szénatomos alkoxycsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben

R₂ jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az alkilcsoport metilcsoport vagy etilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az alkenilcsoport vinilcsoport vagy 1-propenil-csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az alkinilcsoport 1-propinil-csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az alkeninilcsoport 1-pentén-4-in-il-csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az alkoxics csoport metoxics csoport, etoxics csoport, izopropoxics csoport vagy ciklopropoxics csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az arilcsoport fenilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az arilén csoport fenilén csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol a halogénatom fluoratom, klóratom vagy brómatom.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol a perhalogén-metil-csoport trifluor-metil-csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol a heteroarilcsoport tiazolilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az aralkilcsoport benzilcsoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az ariloxics csoport fenoxics csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az aralkoxics csoport benziloxics csoport.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben az R_1 és Y csoportok egy-

máshoz képest transz-térhelyzetben vannak.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol az (I) általános képletben az R_1 és Y csoportok egymáshoz képest cisz-térhelyzetben vannak.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyek a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok agonistái.

Egy további megjelenési formájában a jelen találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyek a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok szelektív agonistái.

A jelen találmány szerinti jellemző vegyületek például a

3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter,

3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,

{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,

{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,

3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter,

3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,

(E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,

(E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav,

(Z)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-metil-észter,

(E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,

(E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett sói, ezek bármely optikai izomerje vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, továbbá bármely tautomer formájuk.

A jelen találmány szerinti további jellemző vegyületek például az
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett sói, ezek
 bármely optikai izomerje vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keveré-
 keket is, továbbá bármely tautomer formájuk.

A jelen találmány szerinti további jellemző vegyületek például az
 (E)-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{3-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (Z)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (Z)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett sói, ezek
 bármely optikai izomerje vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keveré-

keket is, továbbá bármely tautomer formájuk.

A jelen találmány szerinti további vegyületek például a

{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-3-klór-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-3-bróm-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,

{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-3-jód-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,

3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett sói, ezek bármely optikai izomerje vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, továbbá bármely tautomer formájuk.

A jelen találmány tárgyába beletartoznak a jelen találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói is. Az ilyen sók magukban foglalják a gyógyászatilag el-

fogadható savaddíciós sókat, a gyógyászatilag elfogadható bázisokkal képzett sókat, a gyógyászatilag elfogadható fémsókat, ammóniumsókat és alkilezett ammóniumsókat. A savaddíciós sók körébe szervesen savakkal és szerves savakkal képzett sók tartoznak. Az alkalmas szervesen savak jellemző példái a sósav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, foszforsav, kénsav, salétromsav és más, hasonlóak. Az alkalmas szerves savak jellemző példái a hangyasav, ecetsav, triklór-ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav, benzoésav, fahéjsav, citromsav, fűmársav, glikolsav, tejsav, maleinsav, almasav, malonsav, mandulasav, oxálsav, pikrinsav, piroszölösav, szalicilsav, borostyánkösav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, borkösav, aszkorbinsav, pamoésav, biszmetilén-szalicilsav, etán-diszulfonsav, glükonsav, citrakonsav, aszparaginsav, sztearinsav, palmitinsav, etilén-diamin-tetraecetsav, glikolsav, p-amino-benzoésav, glutaminsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, továbbá a sók körébe tartoznak a szulfátok, nitrátok, foszfátok, perklorátok, borátok, acetátok, benzoátok, hidroxí-naftoátok, glicerofoszfátok, keto-glutarátok és más, hasonlóak. A gyógyászatilag elfogadható szervesen és szerves savakkal képzett savaddíciós sók további példái a J. Pharm. Sci 66, 2. (1977) alatti közleményben felsorolt, gyógyászatilag elfogadható sók, az említett közleményt utalásképpen belefoglaljuk a jelen bejelentésbe. A fémsók például lítiumsók, nátriumsók, káliumsók, magnéziumsók, cinksók, kalciumsók és más, hasonlóak. Az aminok és szerves aminok például az ammónia, metil-amin, dimetil-amin, trimetil-amin, etil-amin, dietil-amin, propil-amin, butil-amin, tetrametil-amin, etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, meglumin [(N-metil)-glükóz-amin], etilén-diamin, kolin, N,N'-dibenzil-etilén-diamin, N-benzil-fenil-etil-amin, N-metil-D-glükamin, guanidin és más, hasonlóak. Kationos aminosavak például a lizin, arginin, hisztidin és más, hasonlóak.

A gyógyászatilag elfogadható sókat úgy állítjuk elő, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet egy oldószerben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban, metanolban, tercier-butanolban, dioxánban, izopropanolban, etanolban vagy más, hasonlóban valamely bázis, például nátrium-hidroxid, nátrium-metilát, nátrium-hidrid, kálium-tercier-butilát, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid vagy más, hasonlók 1-4 egyenértéknyi mennyiségével reagáltatunk. Használhatjuk oldószerek elegyeit is. Alkalmazhatunk

szerves bázisokat, például lizint, arginint, dietanol-amint, kolint, guanidint és ezek származékait is. Másrészt, a savaddíciós sókat, ahol ez lehetséges, úgy állítjuk elő, hogy az adott vegyületet valamely oldószerben, például etil-acetátban, dietil-éterben, egy alkoholban, acetonban, tetrahidrofuránban, dioxánban vagy más, hasonlóknak valamely savval, például sósavval, bróm-hidrogénsavval, salétromsavval, kénsavval, foszforsavval, p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval, ecetsavval, citromsavval, maleinsavval, szalicilsavval, hidrox-naftoesavval, aszkorbinsavval, palmitinsavval, borostyánkőssavval, benzoessavval, benzolszulfonsavval, borkőssavval vagy más hasonlókkal kezeljük. Használhatjuk oldószerek elegyeit is.

A jelen találmány szerinti vegyületek sztereoizomerjeit, amelyek szintén beletartoznak a találmány oltalmi körébe, vagy úgy állíthatjuk elő, hogy - ahol ez lehetséges - egyes reagenseket azok tiszta enantiomer formájában használunk, vagy egyes reakciókat tiszta enantiomer formájú reagensek vagy katalizátorok jelenlétében végzünk, vagy pedig a sztereoizomerek keverékét önmagában ismert módszerekkel resolváljuk. Néhány előnyös módszer például a mikrobiológiai resolválás, az enzimes resolválás, és - ahol ez lehetséges - a királis savakkal, például mandulasavval, kámforszulfonsavval, borkőssavval, tejsavval és más, hasonlókkal, vagy pedig királis bázisokkal, például brucinával, (R)- vagy (S)-fenil-etil-aminnal, cinkona-alkaloidokkal vagy ezek származékaival képzett diasztereomer sók resolválása. Általános használatos módszereket állított össze Jaques az "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Enantiomerek, racémátok és a resolválás) című műben (Wiley Interscience, 1981). Részletesebben, az (I) általános képletű vegyületeket királis aminokkal, aminosavakkal vagy aminosavakból leszármaztatható amino-alkoholokkal kezelve átalakíthatjuk a diasztereomer amidok 1:1 arányú keverékeivé; a savak amidokká való átalakításához a szokásos, önmagában ismert reakciókörülményeket alkalmazhatjuk; a diasztereomereket vagy frakcionált kristályosítással, vagy kromatográfiás módszerrel választhatjuk szét, és az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerjeit a tiszta diasztereomer amidok hidrolízise útján állíthatjuk elő.

A jelen találmány szerinti vegyületek különböző polimorf módosulatait, amelyek

szintén beletartoznak a találmány oltalmi körébe, úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket különböző körülmények között kristályosítjuk. Például alkalmazhatunk az átkristályosításhoz különböző, szokásosan használt oldószereket vagy ezek elegyeit; kristályosíthatunk különböző hőmérsékleteket; és a kristályosítások során alkalmazhatunk különböző hűtési módszereket, a nagyon gyors hűtéstől a nagyon lassúig. Polimorf módosulatokat kaphatunk úgy is, hogy az adott vegyületet felmelegítjük vagy megolvasztjuk, majd fokozatosan vagy gyorsan lehűtjük. A polimorf módosulatok jelenlétét szilárd fázisú NMR-spektroszkópiával, infravörös spektroszkópiával, differenciális pásztázó kalorimetriával, röntgen pordiffrakciós módszerrel vagy más, hasonló módszerekkel mutathatjuk ki.

A találmány oltalmi körébe beletartoznak a jelen találmány szerinti vegyületek prodrug formái is, amelyek a szervezetbe adagolva metabolikus folyamatok révén kémiai átalakuláson mennek át, és így alakulnak át a farmakológiailag aktív anyagokká. Az ilyen prodrugok általában a jelen találmány szerinti vegyületek módosított jellemző csoportokat tartalmazó származékai, amelyek in vivo (az élő szervezetben) könnyen átalakulhatnak a kívánt (I) általános képletű vegyületekké. Az alkalmas prodrug származékok kiválasztásának és előállításának a szokásos módszereit például a "Design of Prodrugs" (A prodrugok tervezése) című mű (szerkesztette: H. Bundgaard, Elsevier, 1985) írja le.

A találmány oltalmi körébe beletartoznak a jelen találmány szerinti vegyületek aktív metabolitjai is.

A jelen találmány tárgyát képezik azon gyógyszerkészítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ennek bármely optikai vagy geometriai izomerjét vagy tautomerjét (beleértve e vegyületek keverékeit és gyógyászatilag elfogadható sóit is) tartalmazzák, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal vagy hígítószerrel együtt.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomer formái, sztereoizomerjei, polimorf módosulatai, gyógyászatilag elfogadható sói vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátjai alkalmazására a nukleáris (sejtmagbéli) receptorok, és különösen a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok által me-



diált, például a fentiekben említett állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításánál.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegség kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen találmány tárgya még továbbá eljárás egy vagy több (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazására az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegség kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításánál.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak a glükóztűrési zavarok kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak a glükóztűrési zavaroknak a 2-es típusú cukorbetegséggé való átalakulási folyamatának késleltetésére vagy megakadályozására.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak az inzulinkezelést nem-igénylő 2-es típusú cukorbetegségnek az inzulinkezelést igénylő 2-es típusú cukorbetegséggé való átalakulási folyamatának késleltetésére vagy megakadályozására.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek csökkentik a vér glükózsztintjét és trigliceridsztintjét, és ennek megfelelően alkalmasak olyan betegségek és rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére, mint például a cukorbetegség és/vagy az elhízás.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak az inzulin-rezisztencia (2-es típusú cukorbetegség), glükóztűrési zavarok, a rendellenes lipidszint, az X-tünetegyüttessel kapcsolatos rendellenességek, például magas vérnyomás, elhízás, inzulin-rezisztencia, magas vércukor-



szint, ateroszklerózis, magas lipidszint, szívkoszorúér-betegség, szívizom-infarktus és más szív- és érrendszeri rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek hatékonyan csökkentik az apoptózist (programozott sejthalált) olyan emlőssejtekben, mint például a Langerhans-szigetek béta-sejtjei.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak bizonyos vesebetegségek, például a glomerulonefritisz (a vesegomolyagok nem-bakteriális eredetű gyulladása), a glomeruloszklerózis (vesezsugorodás), a nefrotikus tünetegyüttes és a magas vérnyomással járó vesezsugorodás kezelésére.

A jelen találmány egy még további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak lehetnek a kognitív funkciók (észlelőképesség) javítására demenciában (elbutulásban), a cukorbetegséggel járó szövődmények, a pikkelysömör, a petefészket érintő policisztás tünetegyüttes kezelésére, valamint a csontállomány csökkenésének, például a csontritkulásnak a kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk egy vagy több további, farmakológiailag aktív anyaggal együtt is, ilyen anyagok például az elhízásellenes szerek, cukorbetegség ellenes szerek, vérnyomáscsökkentő szerek, a cukorbetegségből eredő vagy ezzel kapcsolatos szövődmények kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló szerek és/vagy az elhízásból eredő vagy ezzel kapcsolatos szövődmények és rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló szerek.

Így, a jelen találmány egy további jellemző vonása az, hogy a jelen találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk egy vagy több elhízás-ellenes szerrel vagy étvágy-szabályozó szerrel kombinálva is.

Ilyen szerek például a kokain és amfetamin által szabályozott transzkripció fehérje agonistái, a neuropeptid Y antagonisták, a melanokortin 4 agonisták, az orexin antagonisták, a tumor nekrozis faktor antagonisták, a kortikotropin felszabadulását elősegítő faktor agonistái, a kortikotropin felszabadulását elősegítő faktort kötő fehérje antagonistái, az urokortin antagonisták, $\beta 3$ -agonisták, a melanocita stimuláló hormon ago-

nisták, a melanocita koncentráció hormon antagonisták, a kolecisztochinin agonisták, a szerotonin újrafelvétel inhibitorai, a szerotonin és a noradrenalin újrafelvétel inhibitorai, a vegyes szerotoninergerg és noradrenerg vegyületek, a szerotonin agonisták, a bombesin agonisták, a galenin antagonisták, a növekedési hormon, a növekedési hormon felszabadulását elősegítő anyagok, a tiroid hormon felszabadulását elősegítő faktor agonistái, a 2-es vagy 3-as jelzésű szétkapcsoló fehérje (uncoupling protein) modulátorai, a leptin agonisták, a dopamin agonisták (bromokriptin, doprexin), a lipáz/amiláz inhibitorok, a retinoid X-receptor modulátorai és a tiroid hormon β -receptor agonisták.

A jelen találmány egyik megjelenési formájában az elhízásellenes szer a leptin.

A jelen találmány egy további megjelenési formájában az elhízásellenes szer a dexamfetamin vagy az amfetamin.

A jelen találmány egy további megjelenési formájában az elhízásellenes szer a fenfluramin vagy a dexfenfluramin.

A jelen találmány egy még további megjelenési formájában az elhízásellenes szer a szibutramin.

A jelen találmány egy további megjelenési formájában az elhízásellenes szer az orlisztat.

A jelen találmány egy további megjelenési formájában az elhízásellenes szer a mazindol vagy a fentermin.

Alkalmas cukorbetegség-ellenes szerek például az inzulin, az 1-es jelzésű glukagonszerű peptidek származékai, például a Novo Nordisk A/S cég által a WO 98/08,871 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyületek (e bejelentést utalásképpen belefoglaljuk a jelen bejelentésbe), valamint az orálisan (szájon át) hatásos vércukorszintcsökkentő szerek.

Az orálisan hatásos vércukorszintcsökkentő szerek előnyösen szulfonil-karbamidok, biguanidok, meglitinidek, glükózidáz inhibitorok, glukagon antagonisták, például a Novo Nordisk A/S és az Agouron Pharmaceuticals, Inc. cégek által a WO 99/01,423 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyületek, az 1-es jelzésű glukagonszerű peptidek agonistái, a kálium-csatorna nyitó vegyületek, például a

Novo Nordisk A/S cég által a WO 97/26,265 és a WO 99/03,861 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésekben ismertetett vegyületek (e bejelentést utalásképpen belefoglaljuk a jelen bejelentésbe), a dipeptidil-peptidáz-IV enzim inhibitorai, a glükoneogenezis (a glükóz újraképzése) és/vagy a glikogenolízis (a glikogén hidrolízise) serkentésében szerepet játszó májenzimek inhibitorai, a glükózfelvétel modulátorai, a lipidmetabolizmust módosító vegyületek, például a magas lipidszint-ellenes szerek és a lipidszintcsökkentő szerek, mint például a hidroximetil-glutaril-koenzim A inhibitorok (sztatinok), a táplálékfelvételt mérséklő vegyületek, a retinoid X receptor agonisták és a β -sejtek adenosin-trifoszfát-függő kálium-csatornáira ható szerek.

A jelen találmány szerinti eljárás egyik kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket inzulinnal kombinálva adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket egy szulfonil-karbamiddal, például tolbutamiddal, glibenklamiddal, glipiziddal vagy glikaziddal kombinálva adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket egy biguaniddal, például metforminnal kombinálva adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket egy meglitiniddal, például repagliniddal vagy szenagliniddal kombinálva adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket egy α -glükozidáz inhibitorral, például miglitollal vagy akarbozzal kombinálva adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket valamely, a β -sejtek adenosin-trifoszfát-függő kálium-csatornáira ható szerrel, például tolbutamiddal, glibenklamiddal, glipiziddal, glikaziddal vagy repagliniddal kombinálva adagoljuk.

Továbbá, adagolhatjuk a jelen találmány szerinti vegyületeket nategliniddal kombinálva is.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket valamely, magas lipidszint-ellenes szerrel vagy lipidszint-csökkentő szerrel, például kolesztiraminnal, kolesztipollal, klofibráttal, gemfibrozillal, lovasztatinnal, pravasztatinnal, szimvasztatinnal, probukollal vagy dextrotiroxinnal kombinálva adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további kivitelezési változatában a jelen találmány szerinti vegyületeket egynél több, a fentiekben említett vegyülettel kombinálva, például egy szulfonil-karbamiddal és metforminnal, egy szulfonil-karbamiddal és akarbózzal, repagliniddal és metforminnal, inzulinval és egy szulfonil-karbamiddal, inzulinval és metforminnal, inzulinval és lovasztatinnal, és más, hasonlókkal kombinálva adagoljuk.

Továbbá, adagolhatjuk a jelen találmány szerinti vegyületeket egy vagy több, antihipertenzív (a magas vérnyomást csökkentő) szerrel kombinálva is. Antihipertenzív szerek például a β -blokkolók, mint például az alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol és a metoprolol; az angiotenzint átalakító enzim inhibitorai, mint például a benazepril, kaptopril, enalapril, foszinopril, lizinopril, kinapril és a ramipril; a kalcium-csatorna gátlók, mint például a nifedipin, felodipin, nikardipin, izrapidin, nimodipin, diltiazem és a verapamil; és az α -blokkolók, mint például a doxazoszin, urapidil, prazoszin és a terazoszin. További utalásokat tartalmaz Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (A gyógyszerészet elmélete és gyakorlata) című műve, 19. kiadás, szerkesztette: Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok, 1995.

Úgy kell tekintenünk, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek bármely alkalmas kombinációja egy vagy több, a fentiekben említett vegyülettel és adott esetben egy vagy több további, farmakológiailag aktív vegyülettel szintén beletartozik a jelen találmány oltalmi körébe.

A jelen találmány tárgyához tartozik továbbá a fent említett új vegyületek, ezek származékai, analógjai, tautomer formái, sztereoizomerjei, polimorf módosulatai, gyógyászati lag elfogadható sói és gyógyászati lag elfogadható szolvátjai előállítására szol-

gáló eljárás is.

A jelen találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal vagy töltőanyagokkal kombinálva, akár egyszeri, akár többszöri dózisban. A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítményeket formázhatjuk gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal vagy hígítószerekkel, továbbá bármely más ismert adalékanyaggal vagy töltőanyaggal együtt a szokásos, önmagában ismert módszerekkel, például a Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (A gyógyszerészet elmélete és gyakorlata) című műve 19. kiadásában (szerkesztette: Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok, 1995) leírt módszerekkel. A készítmények lehetnek valamely szokásos, önmagában ismert formában, például kapszulák, tabletták, aeroszolok, oldatok vagy szuszpenziók formájában, vagy pedig helyileg alkalmazható formákban.

A jellemző készítmények tartalmazznak valamely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját, egy gyógyászatilag elfogadható töltőanyag kíséretében, amely lehet egy vivőanyag vagy hígítószer, vagy lehet egy hígítószerrel meghígított formában, vagy bele lehet foglalva egy vivőanyagba, amely lehet egy kapszula, tasak vagy papírból vagy más anyagból készült tok. A készítmények előállítása során alkalmazhatjuk a gyógyszerkészítmények előállításához szokásosan használt, önmagában ismert módszereket. Például a hatóanyagot általában összekeverjük a vivőanyaggal vagy meghígítjuk a vivőanyaggal vagy belefoglaljuk egy vivőanyagba, amelynek a formája lehet ampulla, kapszula, tasak vagy papírból vagy más anyagból készült tok. Ha a vivőanyag hígítószerként szolgál, akkor ez lehet valamely szilárd, fél-szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú anyag, amely szolgálhat vivőanyagként, töltőanyagként vagy a hatóanyagot hordozó közegként. Megköthetjük a hatóanyagot például egy tokban lévő szemcsés szilárd hordozón. Néhány alkalmas vivőanyag például a víz, a só-oldatok, alkoholok, polietilén-glikolok, polihidroxi-etoxilezett ricinusolaj, földimogyoró-olaj, olivaolaj, zselatin, laktóz, fehéragyag, szacharóz, ciklodextrin, amilóz, magnézium-sztearát, talkum, zselatin, agar, pektin, gumiarábikum, sztearinsav vagy a cellulóz rövidszénláncú alkil-éterei, a kovasav, a zsírsavak, zsírsav-amidok, zsírsav-monoglicer-

dek és -trigliceridek, pentaeritrit-zsírsav-észterek, polioxietilén, hidroximetil-cellulóz és a polivinil-pirrolidon. Hasonló módon, a vivőanyag vagy hígítószer tartalmazhat bármely, az elnyújtott hatóanyag-felszabadulást szolgáló, önmagában ismert anyagot, például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot, mégpedig önmagában vagy egy viaszszal összekeverve. Tartalmazhatnak a készítmények nedvesítőszereket, emulgeálószerket és szuszpendálószerket, tartósítószereket, édesítőszereket és ízesítő anyagokat is. Formázhatjuk a jelen találmány szerinti készítményeket olyan, önmagában ismert módon, hogy a hatóanyag a betegnek való beadást követően gyorsan, elnyújtva vagy késleltetve szabaduljon fel.

A gyógyszerkészítményeket sterilizálhatjuk (csíramentesíthetjük), és kívánt esetben összekeverhetjük segédanyagokkal, emulgeálószerekkel, az ozmózisnyomást befolyásoló sókkal, pufferoló anyagokkal és/vagy színezőanyagokkal és olyan más, hasonló anyagokkal, amelyek nem reagálnak káros módon a hatóanyagokkal.

Az adagolás módja lehet bármely olyan mód, amely hatékonyan eljuttatja a hatóanyagot a hatás megfelelő vagy kívánt helyére, így adagolhatjuk a készítményeket orálisan (szájon át), nazálisan (orron át), pulmonálisan (tüdőbe), transzdermálisan (bőrön át) vagy parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), például rektálisan (végbélbe), depó-(raktározott)-készítményként, szubkután (bőr alá), intravénásan (vénába), intrauretrálisan (húgyvezetékbe), intramuszkulárisan (izomba), intranazálisan (orrba), vagy szemészeti oldat vagy kenőcs formájában; előnyös az orális adagolás.

Ha az orális adagolás céljára egy szilárd vivőanyagot használunk, akkor a készítményt tablettázhatjuk, por vagy pellet (szemcsésített anyag) formájában kemény zselatin kapszulába tehetjük, vagy lehet pirula vagy szögletes tablettá formájú. Ha cseppfolyós halmazállapotú vivőanyagot használunk, akkor a készítmény formája lehet szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula vagy steril, injektálható oldat, például vizes vagy nem-vizes, cseppfolyós halmazállapotú szuszpenzió vagy oldat.

Egy nazális adagolásra szánt készítmény tartalmazhat valamely (I) általános képzetű vegyületet egy cseppfolyós halmazállapotú vivőanyagban, és különösen egy vizes vivőanyagban feloldva vagy szuszpendálva, amelyet aeroszol formájában alkalmazunk.

A vivőanyag tartalmazhat olyan adalékanyagokat, mint például oldásközvetítő anyagokat, például propilén-glikolt, felületaktív anyagokat, a felszívódást elősegítő anyagokat, például lecitint (foszfatidil-kolint) vagy ciklodextrint, vagy pedig tartósítószeret, például parabeneket (p-hidroxi-benzoosav-észtereket).

Parenterális adagolás céljára különösen alkalmasak az injektálható oldatok és szuszpenziók, előnyösen a vizes oldatok, amelyekben a hatóanyag egy polihidroxilezett ricinusolajban feloldott formában van jelen.

A talkumot és/vagy egy szén-hidrátot mint vivőanyagot vagy kötőanyagot és más, hasonlókat tartalmazó tabletták, drazsék és kapszulák különösen alkalmasak orális adagolásra. A tabletták, drazsék és kapszulák előnyös vivőanyagai például a laktóz, kukoricakeményítő és/vagy a burgonyakeményítő. Ha édesített vivőanyagot használhatunk, akkor alkalmazhatunk egy szirupot vagy elixirt (édesített, alkoholtartalmú oldatot).

Egy jellemző tabletta, amelyet a szokásos, önmagában ismert tablettázási módszerrel készíthetünk el, a következőket tartalmazhatja:

Tablettamag:

Hatóanyag (szabad vegyület vagy sója formájában)	5 mg
Kolloid szilícium-dioxid (Aerosil)	1,5 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel)	70 mg
Módosított cellulózmézga (Ac-Di-Sol)	7,5 mg
Magnézium-sztearát	a szükséges mennyiség

Bevonat:

Hidroxi-propil-metil-cellulóz, körülbelül	9 mg
Mywacett 9-40 T*, körülbelül	0,9 mg

*A filmbevonat készítése során lágyítószerként használt acilezett monoglicerid

Kívánt esetben a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmazhatják az (I) általános képletű vegyületeket további, farmakológiailag aktív vegyületekkel, például a fentiekben leírtakkal kombinálva is.

A jelen találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk egy ilyen kezelésre szoruló

emlősnek, és különösen embernek, akinek (amelynek) szüksége van valamely, a vércukorszint szabályozásával kapcsolatos betegség kezelésére, megelőzésére, megszüntetésére, enyhítésére vagy állapota javítására.

Egy ilyen emlős lehet egy állat is, mégpedig akár háziállat, például a háztartásban tartott kedvenc állat, akár nem háziállat, például vadállat.

A jelen találmány szerinti vegyületek széles dózistartományban hatásosak. Egy jellemző orális dózis naponta és a testtömeg 1 kg-jára számítva a körülbelül 0,001 mg és körülbelül 100 mg közötti, előnyösen a körülbelül 0,01 mg és körülbelül 50 mg közötti, és még előnyösebben a körülbelül 0,05 mg és körülbelül 10 mg közötti tartományba esik, ezt a dózis egyszerre vagy több, például 1-3 részre osztva adjuk be. A pontos dózis az adagolás gyakoriságától és módjától, a kezelt egyed nemétől, életkorától, testtömegétől és általános állapotától, a kezelt állapot jellegétől és súlyosságától, az adott esetben kezelendő egyéb, járulékos betegségektől és más, a szakemberek előtt ismeretes tényezőktől függ.

A készítményeket célszerűen egységnyi dózist tartalmazó formában készíthetjük el, a szakemberek előtt ismert módszerekkel. Egy napi egyszeri vagy többszöri, például 1-3-szori orális adagolásra szánt, egységnyi dózist tartalmazó jellemző forma 0,05 mg és körülbelül 1000 mg közötti, előnyösen körülbelül 0,1 mg és körülbelül 500 mg közötti, és még előnyösebben körülbelül 0,5 mg és körülbelül 200 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.

A jelen leírásban ismertetett bármely új tulajdonságot vagy tulajdonságok kombinációját lényegesnek tekintünk a jelen találmány szempontjából.

A jelen találmányt a továbbiakban, a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül, példákkal szemléltetjük.

A kiindulási anyagokként használt vegyületek vagy ismertek, vagy olyan vegyületek, amelyeket önmagában ismert módszerekkel egyszerűen elő lehet állítani. A vegyületek szerkezetét elemi analízissel, mágneses magrezonancia spektroszkópiával (NMR), tömegspektroszkópiával és/vagy az optikai forgatóképesség mérésével határozzuk meg. Az NMR kémiai eltolódásokat a δ -skálán ppm (milliomodrész) egységekben

adjuk meg, és csak egyes kiválasztott csúcsokat tüntetünk fel. Az olvadáspont (op.) értékeket Celsius-fokokban adjuk meg. Az oszlop-kromatográfiás szétválasztást Merck-féle szilikagél 60 (cikkszám: 9385) hordozón, a W. C. Still és munkatársai közleményében [J. Org. Chem. 43, 2923-2925. (1978)] leírt módon végezzük. Az optikai forgatóképességet egy Advanced Laser Polarimeter-rel mérjük.

A jelen leírásban használt egyes kifejezések rövidítései az angol nyelvű irodalomban:

ACE	angiotenzint átalakító enzim
ACS	acil-koenzim-A szintetáz enzim
ATP	adenozin-trifoszfát
CART	kokain és amfetamin által szabályozott transzkripció(s fehérje)
CCK	kolecisztokinin
CDCl ₃	deutero-kloroform
CRF	kortikotropin felszabadulását előidéző faktor
CRF BP	kortikotropin felszabadulását előidéző faktort kötő fehérje
DA	dopamin
DBD	dezoxi-ribonukleinsavat kötő tartomány
DMEM	Dulbecco-féle módosított Eagle-tápközeg
DMF	N,N-dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DNA	dezoxi-ribonukleinsav
DPP-IV	dipeptidil-peptidáz-IV enzim
FATP	zsírsavat szállító fehérje
FCS	borjúmagzat szérum
GAL4	galaktozidáz-4 enzim
GLP-1	glukagonszerű peptid-1
HDL	nagysűrűségű lipoprotein
HMG CoA	hidroxi-metil-glutaril-koenzim-A
5HT	szerootonin

IGT	glükóztűrési zavar
LDL	kis sűrűségű lipoprotein
LPL	lipoprotein-lipáz enzim
MC4	melanokortin-4
MCH	melanocitákat koncentráló hormon
MSH	melanocita serkentő hormon
NPY	neuropeptid-Y
PCOS	policisztás petefészek tünetegyüttes
PCR	polimeráz láncreakció
PPAR	peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok
RXR	retinoid X receptor
THF	tetrahidrofurán
TNF	tumor nekrozis faktor
TR	tiroid hormon
TRH	tiroid hormon felszabadulását előidéző hormon
UCP	szétkapcsoló fehérje
VLDL	nagyon kis sűrűségű lipoprotein

A) általános módszer

a) lépés

Valamely (II) általános képletű, ahol

X és Y jelentése a fenti,

vegyületet egy bázis, például nátrium-hidrid, nátrium-etilát vagy más, hasonlók jelenlétében Wittig-szerű reakcióban például egy $(\text{EtO})_2\text{PO}(\text{CHR}_1)\text{COOR}_6$ általános képletű, ahol

R_6 jelentése alkilcsoport,

vegyülettel reagáltatunk, és így (III) általános képletű, ahol

X, Y, R_1 és R_6 jelentése a fenti,

vegyületet állítunk elő.

b) lépés

Valamely (III) általános képletű, ahol
X, Y, R₁ és R₆ jelentése a fenti,
vegyületet egy alkalmas reagenssel, például diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatunk,
és így (IV) általános képletű, ahol
X, Y és R₁ jelentése a fenti,
vegyületet állítunk elő.

c) lépés

Valamely (IV) általános képletű, ahol
X, Y és R₁ jelentése a fenti,
(kivéve, ha X vagy Y jelentése hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal, 1-6 szénatomos alkil-
-amino-csoporttal vagy di(2-6 szénatomos alkil)-amino-csoporttal helyettesített csoport,
ebben az esetben az említett csoportokat meg kell védenünk)
vegyületet egy (V) általános képletű, ahol
Z, Ar, Q és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy
R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő,
vegyülettel reagáltatunk a Mitsunobu-reakció körülményei között, olyan reagenseket al-
kalmazva, mint például a trifenil-foszfin és az azodikarbonsav-dietil-észter vagy más, ha-
sonlók, és így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol
X, Y, Z, Ar, Q, R₁ és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy
R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő.

B) általános módszer

a) lépés

Valamely (IV) általános képletű, ahol
X, Y és R₁ jelentése a fenti,
vegyület hidroxilcsoportját egy alkalmas L-jelzésű lehasadó csoporttá, például p-toluol-
szulfoniloxi-csoporttá, metánszulfoniloxicsopottá, halogénatommá, trifluor-metánszulfo-

niloxi-csoporttá vagy más hasonlókká alakítjuk [például a Houben-Weyl: "Methoden der organischen Chemie" (A szerves kémia módszerei) című sorozat 6/1b. számú, "Alkoholok III" című kötetének (Thieme-Verlag, 4. kiadás, 1984) 927-939. oldalán; a "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" (Szerves kémiai átalakítások összefoglalása. Útmutató a funkciós csoportok előállításához) című mű (VCH Publishers, 1. kiadás, 1989) 353-363. oldalán; és a J. Org. Chem. 36(20), 3044-3045. (1971) alatti közleményben leírt módszerekkel], és így (VI) általános képletű, ahol

X, Y, R₁ és L jelentése a fenti,
vegyületet állítunk elő.

b) lépés

Valamely (VI) általános képletű, ahol

L jelentése lehasadó csoport, például p-toluolszulfoniloxi-csoport, metánszulfoniloxi-csoport, halogénatom, trifluor-metánszulfoniloxi-csoport vagy más, hasonló, és

X, Y és R₁ jelentése a fenti,

vegyületet egy (V) általános képletű, ahol

Z, Ar, Q és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy

R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő,

vegyülettel reagáltatunk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

X, Y, Z, Ar, Q, R₁ és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy

R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő.

C) általános módszer

a) lépés

Valamely (I) általános képletű, ahol

X, Y, Z, Ar, Q, R₁ és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy

R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő,

vegyületet kémiai vagy enzimatis módszerrel elhidrolizálunk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

X, Y, Z, Ar, Q, R₁ és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy

R₂ jelentése hidrogénatom.

1. példa [(A) általános módszer]

3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter [(VII) képletű vegyület]

a) lépés

4,8 g (120,0 mmól) nátrium-hidrid (60%-os, olajos készítmény) 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten, keverés közben 25 perc alatt hozzáadjuk 26,8 g (120,0 mmól) foszfonoecetsav-trietil-észter 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az elegyet 30 percig 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadjuk 20,4 g (60,0 mmól) 4,4'-dibróm-benzofenon 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Ezután az elegyet lassan szobahőmérsékletre melegítjük, és a keverést 48 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 400 ml 1 normál sósav-oldattal és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves részt elválasztjuk, és a vízes részt további kétszer 300 ml etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket háromszor 300 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A terméket egy szilika-géllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és n-heptán 15:85 arányú elegyét használjuk. Ily módon majdnem fehérszínű, amorf szilárd anyag formájában 24,5 g (hozam: 99%) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-akrilsav-etil-észtert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,15 (3H, t), 4,05 (2H, q), 6,34 (1H, s), 7,10 (4H, dd), 7,48 (4H, dd).

b) lépés

24,5 g (59,7 mmól) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-akrilsav-etil-észter 400 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldathoz -70 °C hőmérsékleten, keverés közben 30 perc alatt hozzácsepegtetünk 150 ml (150 mmól) 1 mólos, toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-ol-

datot, és az elegyet 30 percig keverjük. Utána az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 1,5 órán át keverjük. Ezután erélyes keverés közben 700 ml 1 normál sósav-oldatra öntjük, és a terméket úgy különítjük el, hogy az elegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk, így majdnem fehérszínű, szilárd anyag formájában kapjuk a nyersterméket. Ezt a nyersterméket egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és n-heptán 15:85 arányú elegyét használjuk. A tisztított terméket forró heptánnal hígítjuk, az oldatot megszűrjük, és a szűrletet lehűtjük. Ily módon kristályos, szilárd anyag formájában 15,8 g (hozam: 72%) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-olt kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,45 (1H, t), 4,18 (2H, t), 6,23 (1H, t), 7,06 (4H, dd), 7,45 (4H, dd).

c) lépés

1) 20,0 g (120 mmól) 3-(3-hidroxi-fenil)-propionsav etanollal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzácepegtetünk 8,8 ml (120 mmól) tionil-kloridot. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetát és toluol 10:90 arányú elegyét használjuk. Ily módon 23,3 g 3-(3-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észtert kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,25 (3H, t), 2,60 (2H, t), 2,88 (2H, t), 4,13 (2H, q), 6,65-6,75 (3H, m), 7,05-7,15 (1H, m).

2) 455 mg (2,25 mmól) tributil-foszfín, 291 mg (1,5 mmól) 3-(3-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter és 552 mg (1,5 mmól) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-ol 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 567 mg (2,25 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 48 órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz 30 ml vizet és 30 ml etil-

-acetátot adunk. A vizes részt elválasztjuk, és további kétszer 30 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Utána a nyersterméket egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként toluolt használunk. Ily módon 756 mg (hozam: 93%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,23 (3H, t), 2,57 (2H, t), 2,88 (2H, t), 4,10 (2H, q), 4,52 (2H, d), 6,30 (1H, t), 6,62-6,70 (2H, m), 6,77 (1H, d), 7,03-7,18 (5H, m), 7,48 (2H, d), 7,52 (2H, d).

2. példa [(C) általános módszer]

3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav [(VIII) képletű vegyület]

a) lépés

755 mg (1,4 mmól), az 1. példa szerinti 3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észtert 5,6 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldat és 15 ml etanol elegyében 16 órán át szobahőmérsékleten hidrolizálunk. Utána 5 ml vizet adunk hozzá, és az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ezután az elegyet 6 normál sósav-oldattal semlegesítjük, és a nyersterméket úgy különítjük el, hogy az elegyet etil-acetáttal háromszor kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk toluolban, és a cím szerinti vegyületet petroléterrel kicsapjuk. Ily módon 430 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CH_3OD , δ , ppm): 2,55 (2H, t), 2,85 (2H, t), 4,55 (2H, d), 6,35 (1H, t), 6,60-6,73 (2H, m), 6,78 (1H, d), 7,08-7,18 (5H, m), 7,45 (2H, d), 7,58 (2H, d).

3. példa [(A) általános módszer]

{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter [(IX) képletű vegyület]

a) és b) lépés

A 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-olt az 1. példa a) és b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

c) lépés

1) 21,0 g (138 mmól) 3-hidroxi-fenil-ecetsav etanollal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzácepegtetünk 10,1 ml (138 mmól) tionil-kloridot. Az elegyet éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetát és toluol 10:90 arányú elegyét használjuk. Ily módon 23,8 g 3-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észtert kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,27 (3H, t), 3,55 (2H, s), 4,15 (2H, q), 6,11 (1H, s), 6,68-6,85 (3H, m), 7,15 (1H, t).

2) 455 mg (2,25 mmól) tributil-foszfin, 270 mg (1,5 mmól) 3-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észter és 552 mg (1,5 mmól) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-ol 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 567 mg (2,25 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 48 órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz 30 ml vizet és 30 ml etil-acetátot adunk. A vizes részt elválasztjuk, és további kétszer 30 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Utána a nyersterméket egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként toluolt használunk. Ily módon 701 mg (hozam: 88%) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,23 (3H, t), 3,53 (2H, s), 4,13 (2H, q), 4,52 (2H, d), 6,32 (1H, t), 6,70-6,78 (2H, m), 6,87 (1H, d), 7,05-7,13 (5H, m), 7,20 (2H, t), 7,42 (2H, d), 7,52 (2H, d).

4. példa [(C) általános módszer]

{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav [(X) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet 701 mg (1,3 mmól), a 3. példa szerinti {3-[3,3-bisz(4-

-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 3,55 (2H, s), 4,53 (2H, d), 6,30 (1H, t), 6,75 (2H, bs), 6,84 (1H, d), 7,10 (4H, t), 7,20 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,52 (2H, d).

5. példa [(A) általános módszer]

3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter [(XI) képletű vegyület]

a) és b) lépés

A 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-olt az 1. példa a) és b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

c) lépés

1) 8,3 g (50,0 mmól) 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav 100 ml etanollal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzácepegtetünk 3,7 ml (50,7 mmól) tionil-kloridot. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy úgy nevezett "kugelrohr" (golyós-csőves) készülékben desztillálva tisztítjuk. Ily módon színtelen olaj formájában 9,6 g (hozam: 99%) 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észtert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,21 (3H, t), 2,58 (2H, t), 2,86 (2H, t), 4,12 (2H, q), 6,75 (2H, d), 6,90 (1H, bs), 7,01 (2H, d).

2) 404 mg (2,0 mmól) tributil-foszfín, 388 mg (2,0 mmól) 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter és 736 mg (2,0 mmól) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-ol 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 504 mg (2,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 4 órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz 75 ml vizet és 75 ml etil-acetátot adunk. A vizes részt elválasztjuk, és további kétszer 75 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk,

és az oldószert ledesztilláljuk. Utána a nyerste­r­mé­ket egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és heptán 25:75 arányú elegyét használjuk. Ily módon 1,0 g (hozam: 92%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,23 (3H, t), 2,58 (2H, t), 2,88 (2H, t), 4,12 (2H, q), 4,52 (2H, d), 6,32 (1H, t), 6,76 (2H, d), 7,04-7,15 (6H, m), 7,42 (2H, d), 7,53 (2H, d).

6. példa [(C) általános módszer]

3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav [(XII) képletű vegyület]

a) lépés

1,0 g (2,0 mmól), az 5. példa szerinti 3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter 20 ml toluollal és 50 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 10,0 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot, és a reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz 1 normál sósav-oldatot adunk. A terméket úgy különítjük el, hogy az elegyet etil-acetáttal háromszor kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml meleg etanolból úgy kristályosítjuk át, hogy az oldatot 60 ml térfogatra betöményítjük, majd lehűtjük. Ily módon 600 mg (hozam: 56%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 2,65 (2H, t), 2,90 (2H, t), 4,53 (2H, d), 6,32 (1H, t), 6,76 (2H, d), 7,03-7,15 (6H, m), 7,42 (2H, d), 5,52 (2H, d).

7. példa [(A) általános módszer]

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter [(XIII) képletű vegyület]

a) és b) lépés

A 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-olt az 1. példa a) és b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

c) lépés

404 mg (2,0 mmól) tributil-foszfín, 250 mg (1,5 mmól) 4-hidroxi-fenil-ecetsav-metil-észter és 552 mg (1,5 mmól) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-ol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 504 mg (2,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, az elegyet 1 órán át keverjük, majd megszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyersteget egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként toluolt használunk. A tisztított terméket petroléterben szuszpendáljuk, majd kiszűrjük. Ily módon 480 mg (hozam: 62%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 3,55 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,52 (2H, d), 6,32 (1H, t), 6,78 (2H, d), 7,03-7,20 (6H, m), 7,42 (2H, d), 7,53 (2H, d).

8. példa [(C) általános módszer]

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav [(XIV) képletű vegyület]

a) lépés

473 mg (0,9 mmól), a 7. példa szerinti {4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter 5 ml tetrahidrofuránnal és 3 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 3 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot, és a reakcióelegyet 1 órán át 60 °C hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A cím szerinti vegyületet - nátriumsója formájában - úgy különítjük el, hogy kiszűrjük és etanollal kimossuk. Ily módon 375 mg (hozam: 81%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CH₃OD, δ, ppm): 3,40 (2H, s), 4,53 (2H, d), 6,35 (1H, t), 6,73 (2H, d), 7,08-7,25 (6H, m), 7,47 (2H, d), 5,57 (2H, d).

9. példa [(A) általános módszer]

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter [(XV) képletű vegyület]

a) és b) lépés

A 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-olt az 1. példa a) és b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

c) lépés

1) 10 g (53,0 mmól) 3-klór-4-hidroxi-fenil-ecetsav etanollal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzácsepegtetünk 3,9 ml (53,5 mmól) tionil-kloridot. Az elegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot flash-kromatográfiás módszerrel, gradiens elúcióval tisztítjuk. Az elúciót tiszta toluollal kezdjük, majd 5%-ig fokozatosan növekvő mennyiségben etil-acetátot adunk hozzá. Ily módon 11,0 g 3-klór-4-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észtert kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,27 (3H, t), 3,53 (2H, s), 4,15 (2H, q), 5,65 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,26 (1H, d).

2) 955 μl (3,0 mmól) tributil-foszfin, 472 mg (2,2 mmól) 3-klór-4-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észter és 736 mg (2,0 mmól) 3,3-bisz(4-bróm-fenil)-2-propén-1-ol 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát 30 percig nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 756 mg (3,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, az elegyet 2 órán át 0-5 °C hőmérsékleten, és utána éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet megszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Utána a nyersterméket egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva, gradiens elúcióval tisztítjuk. Az elúciót heptánnal kezdjük, majd ezt fokozatosan toluolra cseréljük. Ily módon 1,0 g (hozam: 89%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,25 (3H, t), 3,52 (2H, s), 4,14 (2H, q), 4,58 (2H, d), 6,34 (1H, t), 6,72 (1H, d), 7,03-7,14 (5H, m), 7,30 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,53 (2H, d).

10. példa [(C) általános módszer]

{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav [(XVI) képletű vegyület]

a) lépés

1,0 g (1,8 mmól), a 9. példa szerinti {4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter 8 ml tetrahidrofuránnal és 5 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 4,0 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahő-

mérsékleten keverjük. Utána a reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és a cím szerinti vegyületet - nátriumsója formájában - szűrés útján különítjük el. Ily módon 817 mg (hozam: 82%) terméket kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CH_3OD , δ , ppm): 3,37 (2H, s), 4,57 (2H, d), 6,40 (1H, t), 6,79 (1H, d), 7,07-7,20 (5H, m), 7,35 (1H, d), 7,45 (2H, d), 7,58 (2H, d).

11. példa [(A) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4-Bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter [(XVII) képletű vegyület]

a) lépés

200 ml etanolhoz 20 °C hőmérsékleten hozzáadunk 5,29 g (230 mmól) nátriumot, és az elegyet mindaddig keverjük, míg a fém teljesen el nem reagál. Hozzáadunk 30,7 ml (153 mmól) foszfonoecetsav-trietil-észtert, az elegyet 20 percig keverjük, majd hozzáadjuk 20,0 g (76,6 mmól) 4-bróm-benzofenon oldatát. Ezután az elegyet 17 órán át 70 °C hőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az oldatot lehűtjük, az etanolt ledesztilláljuk, és a maradékot megosztjuk 4 normál sósav-oldat és etil-acetát között. A vizes részt elválasztjuk, és további kétszer 200 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, ily módon fehérszínű, kristályos anyag formájában 11,1 g (Z)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-akrilsav-etil-észtert

[^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1,17 (3H, t), 4,07 (2H, q), 6,37 (1H, s), 7,08 (2H, d), 7,20-7,42 (5H, m), 7,50 (2H, d)]; és

tiszta olaj formájában 12,0 g (E)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-akrilsav-etil-észtert

[^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1,10 (3H, t), 4,05 (2H, q), 6,34 (1H, s), 7,10-7,22 (4H, m), 7,34-7,48 (5H, m)] kapunk.

b) lépés

6,0 g (18,1 mmól) (E)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-akrilsav-etil-észter 80 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához -15 °C hőmérsékleten, keverés közben 20 perc alatt hozzásepegtetünk 45 ml (42 mmól) 1,2 mólos, toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, és az elegyet 30 percig keverjük. Utána óvatosan kálium-nátrium-tartarátot és vizet adunk hozzá, és a kapott elegyet etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 5,2 g (E)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-2-propén-1-olt kapunk.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,40 (1H, br s), 4,22 (2H, d), 6,23 (1H, t), 7,06-7,18 (4H, m), 7,32-7,45 (5H, m).

c) lépés

0,94 ml (786 mg, 3,0 mmól) tributil-foszfín, 332 mg (2,0 mmól) 4-hidroxi-fenil-ecetsav-metil-észter és 578 mg (2,0 mmól) (E)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 0,756 g (3,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, és az elegyet 1 órán át keverjük. Utána az elegyet megszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként toluolt használunk. Ily módon 710 mg (hozam: 81%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 3,54 (2H, s), 3,67 (3H, s), 4,55 (2H, d), 6,30 (1H, t), 6,78 (2H, d), 7,10-7,22 (6H, m), 7,35-7,43 (5H, m).

12. példa [(C) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4-Bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav [(XVIII) képletű vegyület]

a) lépés

700 mg (1,6 mmól), a 11. példa szerinti (E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter 5 ml tetrahidrofuránnal és 5 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 5,0 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot, és a reakcióelegyet 1 órán át 60 °C

hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána vizet adunk az elegyhez, és a szerves oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz körülbelül pH = 1-2-ig 1 normál sósav-oldatot adunk, és a terméket diklór-metán és izopropanol 19:1 arányú elegyébe átrázzuk. Az egyesített szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot toluol és petroléter 1:1 arányú elegyében szuszpendáljuk, majd szűrés útján 490 mg (hozam: 70%) cím szerinti vegyületet különítünk el.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 3,57 (2H, s), 4,5 (2H, d), 6,30 (1H, t), 6,79 (2H, d), 7,08-7,22 (6H, m), 7,35-7,45 (5H, m).

13. példa [(A) általános módszer]

(Z)-{4-[3-(4-Bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter [(XIX) képletű vegyület]

a) lépés

A (Z)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-akrilsav-etil-észtert a 11. példa a) lépésében leírt módon állítjuk elő.

b) lépés

11,1 g (33,5 mmól) (Z)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-akrilsav-etil-észter 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához $-15\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten, keverés közben 20 perc alatt hozzácepegtetünk 84 ml (100 mmól) 1,2 mólos, toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, és az elegyet 30 percig keverjük. Utána óvatosan kálium-nátrium-tartarátot és vizet adunk hozzá, és a kapott elegyet etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 9,3 g (Z)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-2-propén-1-olt kapunk.

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1,40(1H, br s), 4,22 (2H, d), 6,23 (1H, t), 7,06-7,18 (4H, m), 7,32-7,45 (5H, m).

c) lépés

0,94 ml (786 mg, 3,0 mmól) tributil-foszfín, 332 mg (2,0 mmól) 4-hidroxi-fenil-ecetsav-metil-észter és 578 mg (2,0 mmól) (Z)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 0,756 g (3,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, és az elegyet 1 órán át keverjük. Utána az elegyet megszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként toluolt használunk. Ily módon 650 mg (hozam: 74%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 3,55 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,54 (2H, d), 6,33 (1H, t), 6,80 (2H, d), 7,10 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,20-7,32 (5H, m), 7,53 (2H, d).

14. példa [(A) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4-Bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter [(XX) képletű vegyület]

a) és b) lépés

Az (E)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-2-propén-1-olt a 11. példa a) és b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

c) lépés

1) 10,0 g (53 mmól) 3-klór-4-hidroxi-fenil-ecetsav etanollal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzácsepegtetünk 3,9 ml (53,5 mmól) tionil-kloridot. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot flash-kromatográfiás módszerrel, gradiens elúcióval tisztítjuk. Az elúciót etil-acetát és toluol 10:90 arányú elegyével kezdjük, majd az etil-acetát mennyiségét fokozatosan csökkentve tiszta toluollal fejezzük be. Ily módon 11 g 3-klór-4-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észtert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 5,75 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,25 (1H, s).

2) 786 mg (3,0 mmól) tributil-foszfín, 537 mg (2,5 mmól) 3-klór-4-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észter és 578 mg (2,0 mmól) (E)-3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 756 mg (3,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, és az elegyet 2 órán át keverjük. Utána a reakcióelegyet megsűrjűk, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen, flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként toluolt használunk. Ily módon 640 mg (hozam: 66%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 3,50 (2H, s), 4,14 (2H, q), 4,53 (2H, d), 6,33 (1H, t), 6,70 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,13 (2H, d), 7,15-7,22 (2H, m), 7,30 (1H, d), 7,35-7,45 (5H, m).

15. példa [(C) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4-Bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav [(XXI) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet 640 mg (1,3 mmól), a 14. példa szerinti (E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 12. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 3,53 (2H, s), 4,63 (2H, d), 6,33 (1H, t), 6,68 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,08-7,22 (4H, m), 7,30 (1H, d), 7,35-7,45 (5H, m).

16. példa [(A) általános módszer]

(E)-{4-[3-(9H-Fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter [(XXII) képletű vegyület]

a) lépés

Az (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észtert 2-acetil-fluorénből és foszfonoecetsav-trietil-észterből kiindulva, és a 11. példa a) lépésében leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,32 (3H, t), 2,63 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,23 (2H, q),

6,22 (2H, d), 7,28-7,42 (4H, m), 7,54 (4H, dt), 7,68 (2H, d), 7,78 (4H, t).

b) lépés

2,0 g (7,2 mmól) (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához -70 °C hőmérsékleten, keverés közben 30 perc alatt hozzácepegtetünk 15 ml (15 mmól) 1 mólos, toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, és az elegyet 30 percig keverjük. Utána szobahőmérsékletre melegítjük, és 1,5 órán át keverjük. Ezután a reakciót 2 ml metanol hozzáadásával befagyasztjuk, az elegyhez 30 ml 1 normál sósav-oldatot adunk, és a terméket úgy különítjük el, hogy az elegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon nyers (E)-3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-olt kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 2,13 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,40 (2H, s), 6,05 (1H, t), 7,22-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,75 (2H, dd).

c) lépés

378 mg (1,5 mmól) azodikarbonsav-dipiperidid, 304 mg (1,5 mmól) tributil-foszfin, és 236 mg (1,0 mmól) (E)-3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-ol 30 ml vízmentes benzollal készült oldatához hűtés és keverés közben hozzáadunk 183 mg (1,1 mmól) 4-hidroxi-fenil-ecetsav-metil-észtert, az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 17 órán át keverjük. Utána a reakcióelegyet 100 ml vízzel és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és további kétszer 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyersterméket egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és toluol 15:85 arányú elegyét használjuk. Ily módon 240 mg (hozam: 62%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 2,19 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,76 (2H, d), 6,11 (1H, t), 6,92 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,45 (1H,

d), 7,54 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,73 (2H, dd).

17. példa [(C) általános módszer]

(E)-{4-[3-(9H-Fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav [(XXIII) képletű vegyület]

a) lépés

193 mg (0,5 mmól), a 16. példa szerinti (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észtert 5,0 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatban és 5 ml metanolban szuszpendálunk, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ekkor az 1 normál nátrium-hidroxid-oldat újabb részletét adjuk hozzá, és a keverést 24 órán át folytatjuk. Utána az elegyet 10 ml térfogatra betöményítjük, majd 50 ml 1 normál sósav-oldattal és 150 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 50 ml etil-acetátból átkristályosítjuk, ily módon halványsárga színű, porszerű anyag formájában 140 mg (hozam: 75%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (DMSO, δ, ppm): 2,17 (3H, s), 3,49 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,78 (2H, d), 6,11 (1H, s), 6,94 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,31 (1H, dt), 7,38 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,87 (2H, t).

18. példa [(A) általános módszer]

(E)-{4-[3-(9H-Fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter [(XXIV) képletű vegyület]

a) és b) lépés

Az (E)-3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-olt a 16. példa a) és b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

c) lépés

A cím szerinti vegyületet 213 mg (1,1 mmól), az 5. példa c) lépésének 1) pontja szerinti 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észterből és 235 mg (1,0 mmól) (E)-3-(9H-fluo-

rén-2-il)-2-butén-1-olból kiindulva, és a 16. példa c) lépésben leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 2,18 (3H, s), 2,60 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,90 (2H, s), 4,12 (2H, q), 4,75 (2H, d), 6,10 (1H, t), 6,89 (2H, d), 7,13 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,75 (2H, dd).

19. példa [(C) általános módszer]

(E)-{4-[3-(9H-Fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav [(XXV) képletű vegyület]

a) lépés

220 mg (0,53 mmól), a 18. példa szerinti (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észtert 5,5 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatban és 20 ml metanolban szuszpendálunk, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 50 ml 1 normál sósav-oldattal és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 20 ml forró etanolból átkristályosítjuk, így módon 150 mg (hozam: 73%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (DMSO, δ, ppm): 2,16 (3H, s), 2,76 (2H, t), 3,93 (2H, s), 4,76 (2H, d), 6,10 (1H, s), 6,91 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,28-7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,58 (2H, d), 7,69 (1H, s), 7,87 (2H, t).

20. példa [(A) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4-Fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter [(XXVI) képletű vegyület]

a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet 12,0 g (0,056 mól) 4-fenoxi-acetofenonból kiindulva, és a 22. példa a)-c) lépéseiben leírttal analóg reakciósort követve állítjuk elő. Így módon 168 mg (hozam: 44%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 2,12 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,72 (2H, d),



6,02 (1H, t), 6,9-7,5 (13H, m).

21. példa [(C) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4-Fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav [(XXVII) képletű vegyület]

a) lépés

150 mg (0,4 mmól), a 20. példa szerinti (E)-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észtert 1 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatban és 5 ml etanolban szuszpendálunk, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 1 ml 1 normál sósav-oldattal és 10 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és 20 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 116 mg (hozam: 80%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (DMSO, δ, ppm): 2,10 (3H, s), 3,57 (2H, s), 4,74 (2H, d), 6,01 (1H, t), 6,9-7,2 (9H, m), 7,35-7,5 (4H, m).

22. példa [(A) általános módszer]

(E)-{3-[3-(4'-Bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter [(XXVIII) képletű vegyület]

a) lépés

Az (E)-3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-buténsav-etil-észtert 12,0 g (0,044 mól) 4-(4-bróm-fenil)-acetofenonból kiindulva, 1,25 g (0,052 mól) nátrium és 11,73 g (0,052 mól) foszfonoecetsav-trietil-észter felhasználásával, és a 11. példa a) lépésében leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő, hozam: 11,97 g (80%).

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,32 (3H, t), 2,61 (3H, d), 4,23 (2H, q), 6,19 (1H, d), 7,40-7,58 (8H, m).

b) lépés

Az (E)-3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-olt 3,45 g (10,0 mmól) (E)-3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-buténsav-etil-észterből kiindulva, 40 ml (40 mmól) 1 mólos, toluolos diizobutil-



-alumínium-hidrid-oldat felhasználásával, és a 11. példa b) lépésében leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő, hozam: 1,68 g (55%).

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2,14 (3H, d), 4,4 (2H, t), 6,05 (1H, dt), 7,45-7,55 (8H, m).

c) lépés

0,4 ml (1,4 mmól) tributil-foszfín, 120 mg (0,7 mmól) 3-hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észter és 200 mg (0,7 mmól) (E)-3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-ol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 353 mg (1,4 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, és az elegyet 16 órán át keverjük. Utána a reakcióelegyet megsűrjűk, és a szűrletről az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyersterméket egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és heptán 20:80 arányú elegyét használjuk. Ily módon 168 mg (hozam: 44%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,25 (3H, t), 2,17 (3H, s), 3,59 (2H, s), 4,14 (2H, q), 4,77 (2H, d), 6,11 (1H, t), 6,85-8,90 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,45-7,57 (8H, m).

23. példa [(C) általános módszer]

(E)-{3-[3-(4'-Bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav [(XXIX) képletű vegyület]

a) lépés

150 mg (0,32 mmól), a 22. példa szerinti (E)-{3-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észtert 0,82 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatban és 5 ml etanolban szuszpendálunk, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 0,82 ml 1 normál sósav-oldattal és 10 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és 20 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megsűrítjük, és az oldószer ledesztilláljuk. Ily módon 138 mg (hozam: 98%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO, δ , ppm): 2,13 (3H, s), 3,54 (2H, s), 4,78 (2H, d), 6,12 (1H, t), 6,83-6,9 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,56-7,68 (8H, m).

24. példa [(A) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4'-Bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter [(XXX) képletű vegyület]

c) lépés

0,4 ml (1,4 mmól) tributil-foszfín, 110 mg (0,7 mmól) 4-hidroxi-fenil-ecetsav-metil-észter és 200 mg (0,7 mmól), a 22. példa a) és b) lépésben leírt módon előállított (E)-4-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-ol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0-5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 353 mg (1,4 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet, és az elegyet 16 órán át keverjük. Utána a reakcióelegyet megszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyersterméket egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és heptán 20:80 arányú elegyét használjuk. Ily módon 264 mg (hozam: 84%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 2,12 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,76 (2H, d), 6,12 (1H, t), 6,8-6,9 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,56-7,68 (8H, m).

25. példa [(C) általános módszer]

(E)-{4-[3-(4'-Bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav [(XXXI) képletű vegyület]

a) lépés

210 mg (0,58 mmól), a 24. példa szerinti (E)-{4-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észtert 1,16 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatban és 5 ml etanolban szuszpendálunk, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 1,16 ml 1 normál sósav-oldattal és 10 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és 30 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 141 mg (hozam: 55%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (DMSO, δ, ppm): 2,14 (3H, s), 3,53 (2H, s), 4,78 (2H, d), 6,10 (1H, t), 6,8-6,9 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,53-7,72 (8H, m).

26. példa [(A) általános módszer]

(E)-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter

[(XXXII) képletű vegyület]

a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet (4-fluor-fenil)-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-metanonból kiindulva, és a 14. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,53 (2H, d), 6,40 (1H, t), 6,70 (1H, d), 7,03-7,20 (3H, m), 7,24-7,38 (4H, m), 7,40-7,48 (3H, m), 7,93 (2H, dd).

27. példa [(C) általános módszer]

(E)-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav [(XXXIII) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet a 26. példa szerinti (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CH₃OD, δ, ppm): 3,50 (2H, s), 5,53 (2H, d), 6,43 (1H, t), 6,78 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,13-7,23 (2H, m), 7,25-7,38 (4H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,85-7,95 (2H, m).

28. példa [(A) általános módszer]

(Z)-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter

[(XXXIV) képletű vegyület]

a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet (4-fluor-fenil)-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-metanonból kiindulva, és a 14. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,85 (2H, d), 6,35 (1H, t), 6,84 (1H, d), 7,0-7,18 (3H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,40-7,48 (3H, m), 7,90-

-7,98 (2H, m).

29. példa [(C) általános módszer]

(Z)-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav [(XXXV) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerinti (Z)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CH₃OD, δ, ppm): 3,53 (2H, s), 6,40 (1H, t), 6,98 (1H, d), 7,03-7,25 (3H, m), 7,28-7,50 (7H, m), 7,88-7,95 (2H, m).

30. példa [(A) általános módszer]

(E)-{3-Klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter [(XXXVI) képletű vegyület]

a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet 1-(2-fenil-tiazol-5-il)-etanonból kiindulva, és a 14. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 2,19 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,78 (2H, d), 6,17 (1H, t), 6,90 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,38-7,48 (3H, m), 7,75 (1H, s), 7,88-7,80 (2H, m).

31. példa [(C) általános módszer]

(E)-{3-Klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav [(XXXVII) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet a 30. példa szerinti (E)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 2,18 (3H, s), 3,55 (2H, s), 4,78 (2H, d), 6,15 (1H, t), 6,90 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,38-7,47 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,85-7,93 (2H, m).

32. példa [(A) általános módszer]

(Z)-{3-Klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter

[(XXXVIII) képletű vegyület]

a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet 1-(2-fenil-tiazol-5-il)-etanonból kiindulva, és a 14. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 1,25 (3H, t), 2,25 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,80 (2H, d), 5,95 (1H, t), 6,82 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,40-7,50 (3H, m), 7,75 (1H, s), 7,90-7,98 (2H, m).

33. példa [(C) általános módszer]

(Z)-{3-Klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav [(XXXIX) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet a 32. példa szerinti (Z)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 2,25 (3H, s), 3,55 (2H, s), 4,79 (2H, d), 5,96 (1H, t), 6,83 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,40-7,50 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,88-7,97 (2H, m).

34. példa [(A) általános módszer](E)-{4-[3-(Bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter[(XL) képletű vegyület]a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet (1,1'-bifenil-4-il)-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-metanonból kiindulva, és a 14. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,63 (2H, d), 6,43 (1H, t), 6,75 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,35-7,54 (9H, m), 7,64-7,70 (4H, m), 7,88-7,98 (2H, m).

35. példa [(C) általános módszer](E)-{4-[3-(Bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav [(XLI) képletű vegyület]a) lépés

A cím szerinti vegyületet a 34. példa szerinti (E)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 3,54 (2H, s), 4,63 (2H, d), 6,42 (1H, t), 6,73 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,35-7,53 (9H, m), 7,62-7,79 (4H, m), 7,87-7,93 (2H, m).

36. példa [(A) általános módszer](Z)-{4-[3-(Bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter[(XLII) képletű vegyület]a), b) és c) lépés

A cím szerinti vegyületet (1,1'-bifenil-4-il)-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-metanonból kiindulva, és a 14. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 3,52 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,87 (2H, d), 6,44 (1H, t), 6,85 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,40-7,52 (8H, m), 7,53-7,65 (4H, m), 7,90-7,98 (2H, m).

37. példa [(C) általános módszer]

(Z)-{4-[3-(Bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav [(XLIII) képletű vegyület]

a) lépés

A cím szerinti vegyületet a 36. példa szerinti (Z)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észterből kiindulva, és a 2. példában leírttal analóg módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 3,55 (2H, s), 4,88 (2H, d), 6,44 (1H, t), 6,87 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,40-7,50 (7H, m), 7,55-7,65 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,90-7,97 (2H, m).

FARMAKOLÓGIAI MÓDSZEREK

In vitro PPAR α , PPAR γ és PPAR δ aktiválásra gyakorolt hatás

A peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok (PPAR) átmeneti transz-aktivációjának meghatározása két plazmidnak, mégpedig egy kiméra (kétféle tulajdonságot hordozó) tesztfehérjét, illetve egy reporter (jelző) fehérjét kódoló plazmidnak humán (emberi) HEK293 jelzésű sejtekbe való átmeneti transzfektálásán (a plazmidnak a sejtekbe való bevitelén) alapul. A kiméra tesztfehérje a GAL4 jelzésű, élesztő eredetű transzkripció (genetikai átírási) faktor dezoxi-ribonukleinsavat kötő tartományát (DBD) a humán peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorfehérjék ligandumot kötő tartományához (LBD) kapcsolva tartalmazó fúziós fehérje. A peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorfehérjék ligandumot kötő tartománya (PPAR-LBD) a ligandumot kötő zseben kívül tartalmazza a natív (eredeti), AF2 jelzésű, 2-es számú aktiválási tartományt is, ez lehetővé teszi, hogy a fúziós fehérje a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok ligandumától függő transzkripció faktorként működjön. A GAL4 jelzésű, élesztő eredetű transzkripció faktor dezoxi-ribonukleinsavat kötő tartománya (GAL4-DBD) a kiméra fehérjét úgy irányítja, hogy az csak (a HEK293 jelzésű sejtekben nem jelenlévő) Gal4 enhancer tartományokhoz kötődjön. A reporter plazmid tartalmaz egy Gal4 enhancer (a gén egyik végéhez kapcsolódó, a fehérje expresszálat elősegítő és egy

fehérje kötődése által aktiválódó) szakaszt, amely a szentjánosbogár luciferáz-fehérjének expresszálasát vezérli. A transzfektálás után a HEK293 sejtek a GAL4-DBD-PPAR-LBD összetételű fúziós fehérjét expresszálják. A fúziós fehérje viszont a luciferázt expresszáló Gal4 enhancerhez kötődik, és ez ligandum nélkül nem működik. Ha a sejtekhez peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptor ligandumot adunk, akkor a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorfehérje aktiválásának megfelelő mennyiségű luciferáz fehérje fog termelődni. A luciferáz fehérje mennyiségét a megfelelő szubsztrát hozzáadása után megjelenő fénykibocsátás mérésével határozzuk meg.

Sejtenyésztés és transzfektálás

A HEK293 jelzésű sejteket 10% borjúmagzat-szérumot tartalmazó, Dulbecco-féle módosított Eagle-tápközegen tenyésztjük. A transzfektálás előtti napon a sejteket 96 mélyedést tartalmazó mikrotitráló lemezekre oltjuk, így a transzfektálás idejére a konfluencia (egymással érintkező sejtekből álló réteg) 50-80%-os mértékben alakul ki. Mélyedésenként 0,64 μg pM1 α/γ LBD jelzésű, 0,1 μg pCMV β Gal jelzésű, 0,08 μg pGL2(Gal4)₅ jelzésű és 0,02 μg pADVANTAGE jelzésű plazmidot tartalmazó, összesen 0,8 μg tömegű dezoxi-ribonukleinsavat transzfektálunk FuGene jelzésű transzfektációs reagenst használva, a gyártó cég (Roche) útmutatása szerint. 48 órán át hagyjuk, hogy a sejtek fehérjét expresszáljanak, majd ezután adjuk a tenyészetekhez a vegyületeket.

Plazmidok: a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú, γ -altípusú és a δ -altípusú humán receptorokat a humán májból, zsírszövetből, illetve méhlepényből nyert messenger-ribonukleinsav reverz transzkripciójával szintetizált komplementer dezoxi-ribonukleinsavnak a polimeráz láncreakcióval végzett sokszorozása útján nyerjük. A megsokszorozott komplementer dezoxi-ribonukleinsavakat pCR2.1 jelzésű plazmidba klónozzuk, és meghatározzuk szekvenciájukat (bázis-sorrendjüket). A peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok egyes izoformáinak ligandumkötő tartományait (LBD) polimeráz láncreakcióval képezzük (α -izoforma: a 167-es hely és a C-terminális közötti aminosavak; γ -izoforma: a 165-ös hely és a C-terminális közötti aminosavak; δ -izoforma: a 128-as hely és a C-terminális közötti aminosavak), majd ezeket oly módon fuzionáljuk

a GAL4 jelzésű, élesztő transzkripció faktorának a dezoxi-ribonukleinsavat kötő tartományához, hogy a fragmenseket a bázisriplettek által adott kereten belül szubklónozzuk a pM1 jelzésű vektorba [Sadowski és munkatársai, *Gene* **118**, 137. (1992)], és így a pM1 α LBD, pM1 γ LBD és a pM1 δ jelzésű plazmidokat képezzük. Az ezután elvégzett fúziók eredményességét a szekvenciák meghatározásával ellenőrizzük. A reporter plazmidot úgy állítjuk össze, hogy a GAL4 transzkripció faktor felismerő szekvenciájának ötszöri ismétlését kódoló oligonukleotidot [5 x CGGAGTACTGTCCTCCG(AG)]; Webster és munkatársai, *Nucleic Acids Res.* **16**, 8192. (1988)] beillesztjük a pGL2 jelzésű promoter vektorba (Promega) (a promoter a dezoxi-ribonukleinsav azon része, amelyhez a transzkripciót elindító messenger ribonukleinsav kötődik), és így alakítjuk ki a pGL2(GAL4)₅ jelzésű plazmidot. A pCMV β Gal jelzésű plazmidot a Clontech cégtől, míg a pADVANTAGE jelzésű plazmidot a Promega cégtől vásároljuk.

In vitro transzaktiválás meghatározása

A vegyületek: minden vegyületet dimetil-szulfoxidban oldunk, és 1:1000 arányban hígítva adjuk a sejtekhez. Minden vegyületet négyszeresen vizsgálunk a 0,001 μ mól és 300 μ mól közötti koncentráció-tartományban. A sejteket 24 órán át kezeljük a vegyületekkel, és ezt követően végezzük el a luciferáz meghatározást. Minden vegyületet legalább két külön kísérletben vizsgálunk.

Luciferáz meghatározás: A vizsgált vegyületeket tartalmazó közeget kilevegőztetjük, és minden mélyedésbe 100 μ l, 1 mmól magnézium(II)-vegyületet és kalcium(II)-vegyületet tartalmazó, foszfáttal pufferolt fiziológiás só-oldatot mérünk. A luciferáz meghatározást a LuciLite kit (reagenseket és eszközöket tartalmazó csomag) alkalmazásával, a gyártó cég (Packard Instruments) útmutatása szerint végezzük. A fénykibocsátást egy Packard LumiCounter számlálóval mennyiségileg mérjük. A β -galaktozidáz aktivitás meghatározásához minden transzfekciós lizátumból (a sejtek feltárása után kapott elegyből) 25 μ l térfogatú részletet átviszünk egy másik mikrotitráló lemezre. A β -galaktozidáz meghatározást a mikrotitráló lemezen egy, a Promega cégtől vásárolt kit segítségével végezzük, az értékek leolvasásához egy Labsystems Ascent Multiscan berende-

zést használunk. A β -galaktozidáz meghatározásban nyert adatokat a luciferáz mérés adatainak normalizálására használjuk (a transzfektálás hatékonysága, a sejtnövekedés és más, hasonlók vonatkozásában).

Statisztikai módszerek

A vegyületek aktivitását mint az indukciónak a kezeletlen mintákhoz képest mért megsokszorozását számítjuk ki. Az egyes vegyületek hatékonyságát (maximális aktivitását) a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, α -altípusú receptorok esetében a WY14,643 jelzésű vegyületre vonatkoztatott relatív aktivitásként, a γ -altípusú receptorok esetében a roziglitazonra vonatkoztatott relatív aktivitásként, és a δ -altípusú receptorok esetében a karbaciklinre vonatkoztatott relatív aktivitásként adjuk meg. Az EC_{50} -érték a megfigyelt maximális aktivitás 50%-át eredményező koncentráció. Az EC_{50} -értékeket nem-lineáris regresszióval, GraphPad PRISM 3.02 programmal (GraphPad Software, San Diego, Kalifornia) számítjuk ki. Az eredményeket "átlag $\pm$ standard szórás" formában fejezzük ki.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű, ahol
- X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-amino-csoport és/vagy karboxilcsoport; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsop-
port, 3-6 szénatomos cikloalkoxicsop-
port, 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-
-csoport és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfanil-csoport, amelyek bár-
melyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicsop-
port, aril-szulfanil-csoport, acilcsoport, aralkilcsoport, aral-
koxicsop-
port, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicsop-
port és/vagy heteroaralkoxicsop-
port, amelyek bármelyike adott esetben halogén-
atommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal
és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet;
- Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-amino-csoport és/vagy karboxilcsoport; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsop-
port, 3-6 szénatomos cikloalkoxicsop-
port, 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-
-csoport és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfanil-csoport, amelyek bár-
melyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicsop-
port, aril-szulfanil-csoport, acilcsoport, aralkilcsoport, aral-

koxicsoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicsoport és/vagy heteroaralkoxicsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal és/vagy perhalogén-metoxi-csoporttal helyettesített lehet; vagy

- Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport vagy 4-6 szénatomos alkeninilcsoport;
- Ar jelentése ariléncsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet;
- Z jelentése oxigénatom vagy kénatom;
- Q jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, ahol n jelentése 0, 1, 2 vagy 3;
- R_1 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; vagy
- R_1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkoxicsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több csoporttal, például halogénatommal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, aminocsoporttal és/vagy cianocsoporttal helyettesített lehet; és
- R_2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 4-6 szénatomos alkeninilcsoport vagy arilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy X és Y jelentése egymástól függetlenül piridilcsoporttól csak eltérő lehet;

vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói, gyógyászatilag elfogadható szolvátjai, bármely tautomer formájuk, sztereoizomerjeik, a sztereoizomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, és/vagy polimorf módosulataik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol

X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike

adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például

- halogénatom; és/vagy
- 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport és/vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
- arilcsoport, ariloxics csoport, aril-szulfanil-csoport, aralkilcsoport, aralkoxics csoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxics csoport és/vagy heteroaralkoxics csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet,

vegyületek.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol

- X jelentése arilcsoport, fluorenilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxics csoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet,

vegyületek.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol

- X jelentése arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxics csoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet,

vegyületek.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
X jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- brómatom; és/vagy
- fenilcsoport és/vagy fenoxicssoport,
vegyületek.
6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol
X jelentése heteroarilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
- arilcsoport és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet,
vegyületek.
7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
X jelentése heteroarilcsoport, amely adott esetben arilcsoporttal helyettesített lehet,
vegyületek.
8. A 7. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
X jelentése tiazolilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített lehet,
vegyületek.
9. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol
X jelentése fluorenilcsoport,
vegyületek.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport és/vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-csoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal helyettesített lehet; és/vagy
 - arilcsoport, ariloxicssoport, aril-szulfanil-csoport, aralkilcsoport, aralkoxicssoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heteroariloxicssoport és/vagy heteroaralkoxicssoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet,
- vegyületek.
11. A 10. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt viselhet, ahol a helyettesítő például
- halogénatom; és/vagy
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport; és/vagy
 - arilcsoport, és/vagy heteroarilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben halogénatommal, perhalogén-metil-csoporttal, perhalogén-metoxi-csoporttal és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet,
- vegyületek.
12. Az 10. vagy 11. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet,
- vegyületek.

13. Az 12. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet,
vegyületek.
14. Az 10. vagy 11. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése heteroarilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet,
vegyületek.
15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
vegyületek.
16. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
Y jelentése metilcsoport,
vegyületek.
17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol
Ar jelentése ariléncsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet,
vegyületek.
18. Az 17. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol
Ar jelentése feniléncsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet,
vegyületek.

19. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol Z jelentése oxigénatom, vegyületek.
20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol n jelentése 1 vagy 2, vegyületek.
21. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, vegyületek.
22. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol R_1 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, vegyületek.
23. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol R_1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxics csoport, vegyületek.
24. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű, ahol R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vegyületek.
25. A 24. igénypont szerinti (I) általános képletű, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport, vegyületek.

26. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mégpedig a
 3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter,
 3-{3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 {3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 {3-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav-etil-észter,
 3-{4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 {4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 {4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 {4-[3,3-bisz(4-bróm-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{4-[3-(4-bróm-fenil)-3-fenil-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

27. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mégpedig a
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(9H-fluorén-2-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-propionsav,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

28. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mégpedig a
 (E)-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{3-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,

(E)-{3-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-metil-észter,
 (E)-{4-[3-(4'-bróm-bifenil-4-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenil)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (Z)-{3-klór-4-[3-(2-fenil-tiazol-5-il)-2-butén-1-il-oxi]-fenil}-ecetsav,
 (E)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (E)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 (Z)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav-etil-észter,
 (Z)-{4-[3-(bifenil-4-il)-3-(2-fenil-tiazol-5-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

29. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mégpedig a

{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,

{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-3-klór-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-3-bróm-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-3-jód-alliloxi]-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,
 {4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-ecetsav,

3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-klór-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
 3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,

3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-bróm-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-fluor-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-klór-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-jód-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-trifluor-metil-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-ciano-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(bifenil-4-il)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-(furán-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-2-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
3-{4-[3,3-bisz(4-(tiofén-3-il)-fenil)-alliloxi]-3-jód-fenil}-propionsav,
valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

30. Az 1-29. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok agonistái.

31. A 30. igénypont szerinti vegyületek, amelyek a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált, δ -altípusú receptorok szelektív agonistái.

32. Eljárás az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazására gyógyszerkészítmények formájában.

33. Gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként legalább egy, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaznak, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal és/vagy töltőanyaggal együtt.

34. A 33. igénypont szerinti, egységnyi dózist tartalmazó formájú gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy napi dózisként az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyület körülbelül 0,05 mg és körülbelül 1000 mg közötti, előnyösen körülbelül 0,1 mg

és körülbelül 500 mg közötti, és különösen előnyösen körülbelül 0,5 mg és körülbelül 200 mg közötti mennyiségét tartalmazzák.

35. A nukleáris receptorok, és különösen a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok által mediált állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazznak, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal és/vagy töltőanyaggal együtt.

36. Az 1-es típusú cukorbetegség, a 2-es típusú cukorbetegség, a glükóztűrés zavarai, az inzulin-rezisztencia és/vagy az elhízás kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazznak, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal és/vagy töltőanyaggal együtt.

37. A 33-36. igénypontok bármelyike szerinti, orális, nazális, transzdermális, pulmonális vagy parenterális adagolásra szánt gyógyszerkészítmények.

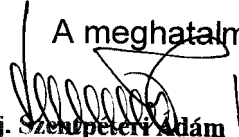
38. Eljárás az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazására a nukleáris receptorok, és különösen a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok által mediált állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításánál.

39. Eljárás az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazására az 1-es típusú cukorbetegség, a 2-es típusú cukorbetegség, a rendellenes lipidszint, az X-tünetegyüttes (beleértve a metabolikus tünetegyüttest, vagyis a glükóztűrés zavarait, az inzulin-rezisztenciát, a kórosan magas trigliceridszintet és/vagy az elhízást) és/vagy szív- és érrendszeri betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításánál.

40. Eljárás a nukleáris receptorok, és különösen a peroxiszóma-proliferátorok által aktivált receptorok által mediált állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelésre szoruló egyednek valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy az ezt tartalmazó gyógyszerkészítménynek a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét adagoljuk.

41. Eljárás az 1-es típusú cukorbetegség, a 2-es típusú cukorbetegség, a glükóztűrészavarai, az inzulin-rezisztencia és/vagy az elhízás kezelésére és/vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelésre szoruló egyednek valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy az ezt tartalmazó gyógyszerkészítménynek a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét adagoljuk.

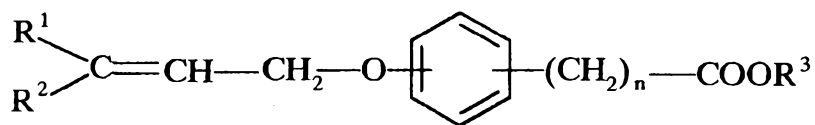
42. A 40. vagy 41. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek a hatás kifejtéséhez szükséges napi mennyisége körülbelül 0,05 mg és körülbelül 1000 mg között, előnyösen körülbelül 0,1 mg és körülbelül 500 mg között, és különösen előnyösen körülbelül 0,5 mg és körülbelül 200 mg között van.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Adám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

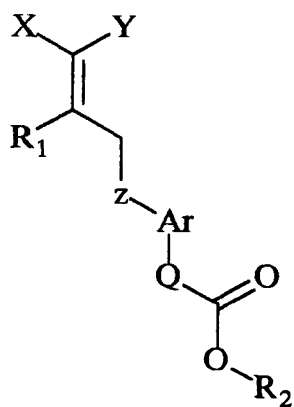
11 oldal sz. 22-01

2017. 05. 21.
PK

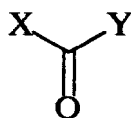
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



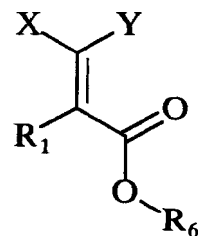
(A)



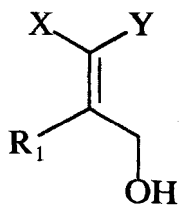
(I)



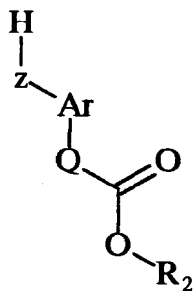
(II)



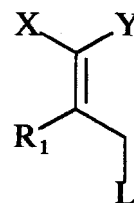
(III)



(IV)

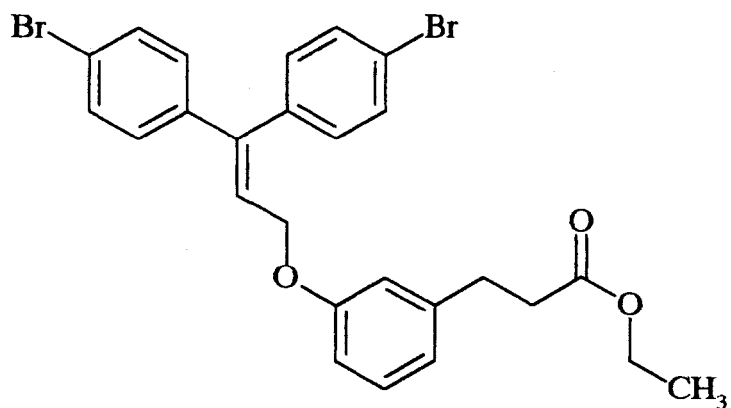


(V)

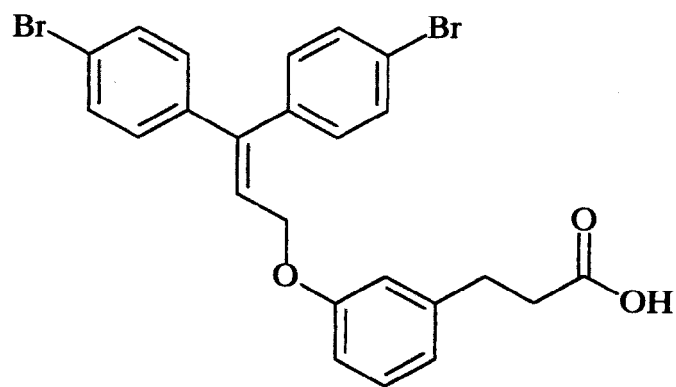


(VI)

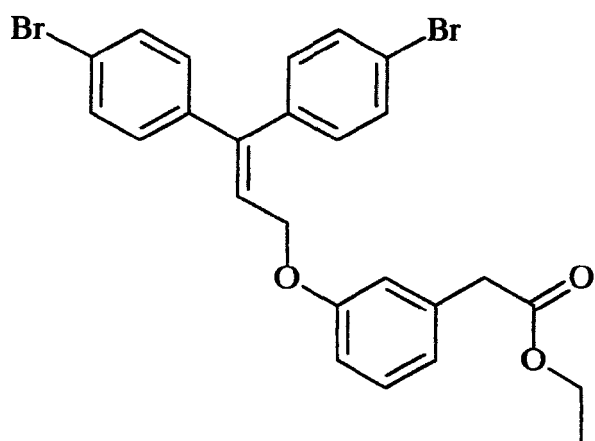
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



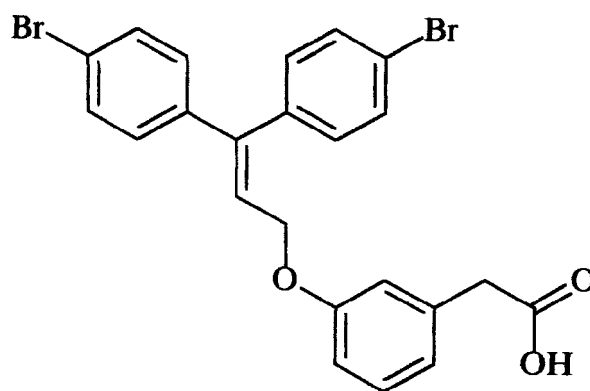
(VII)



(VIII)

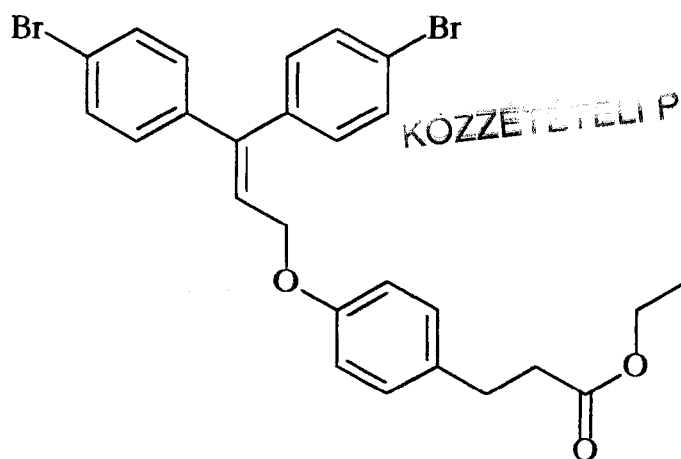


(IX)

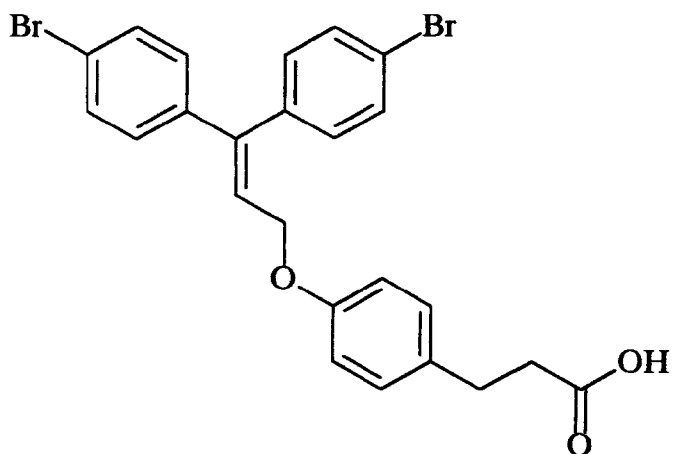


(X)

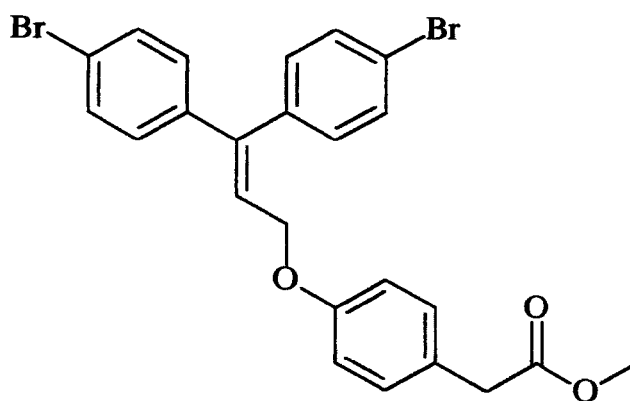
KOZZETETELI PÉLDÁNY



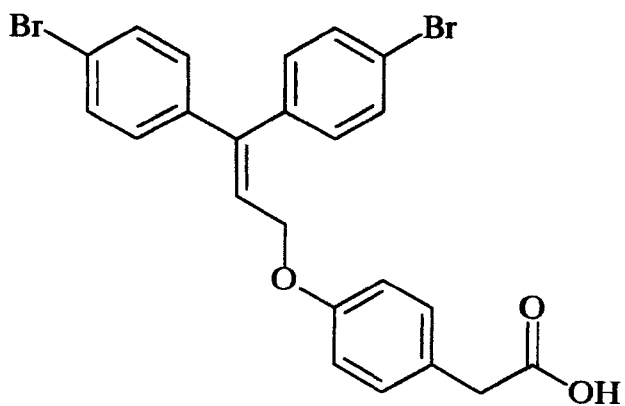
(XI)



(XII)

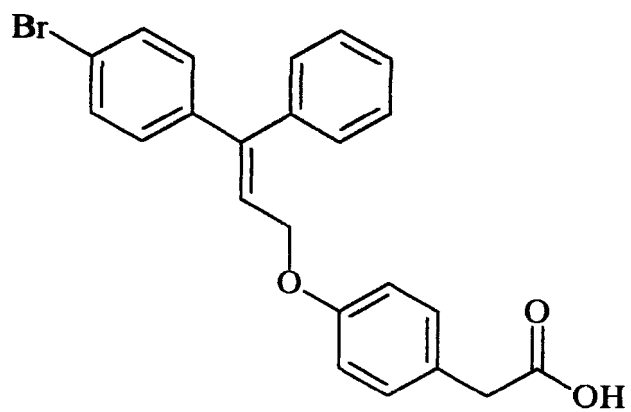
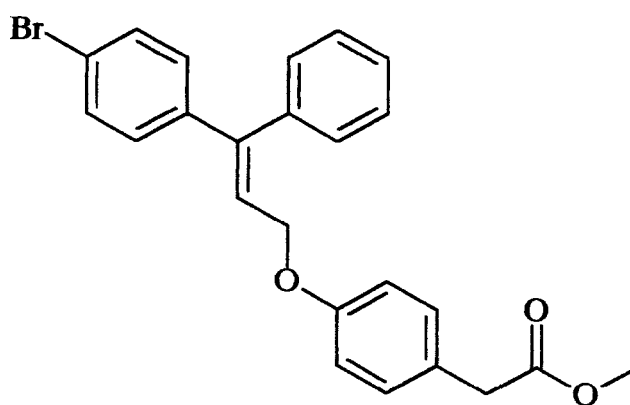
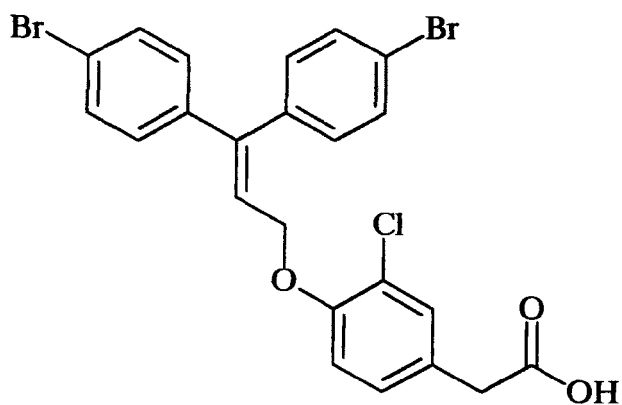
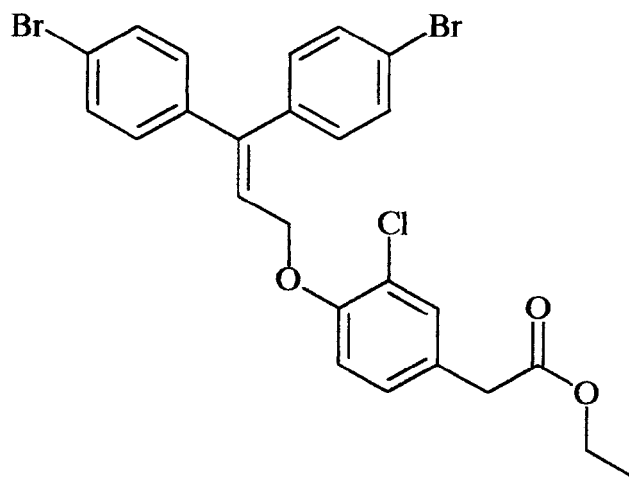


(XIII)

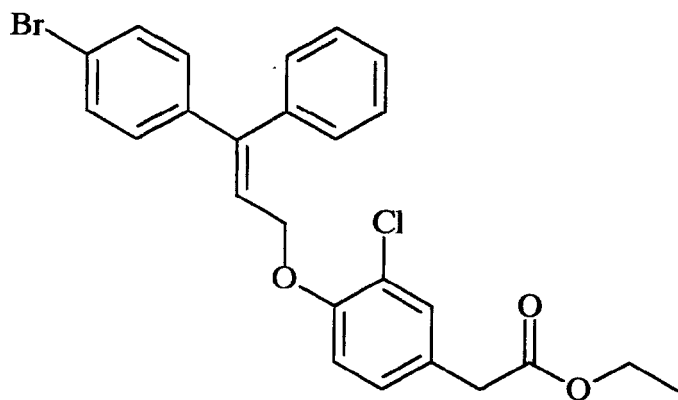


(XIV)

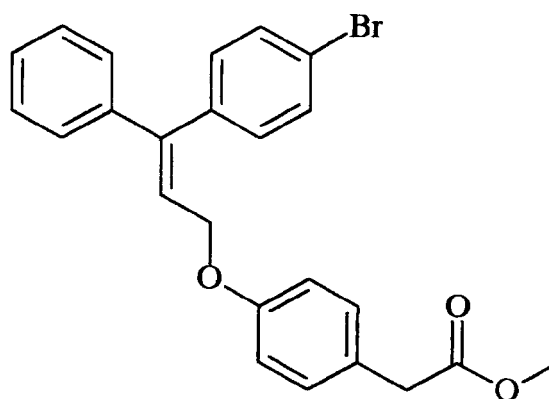
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



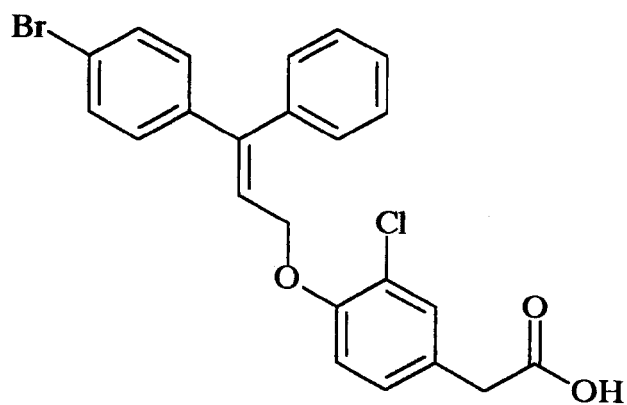
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



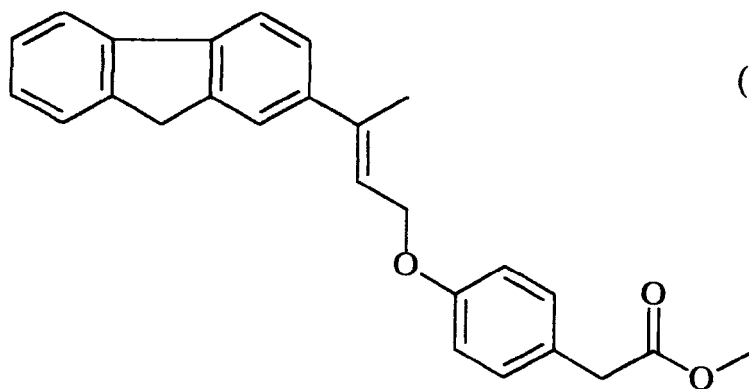
(XX)



(XIX)

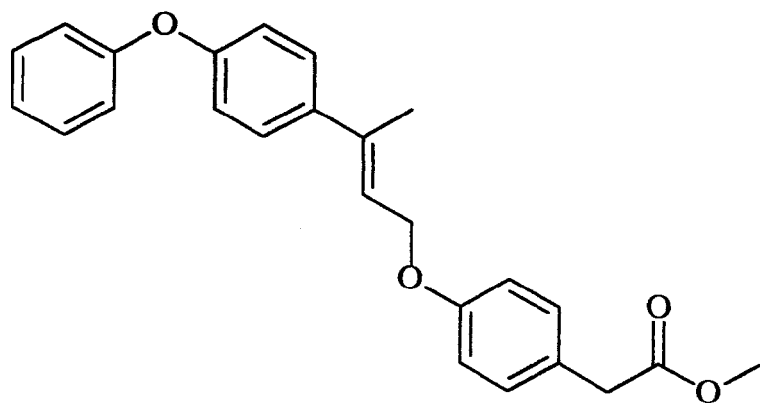
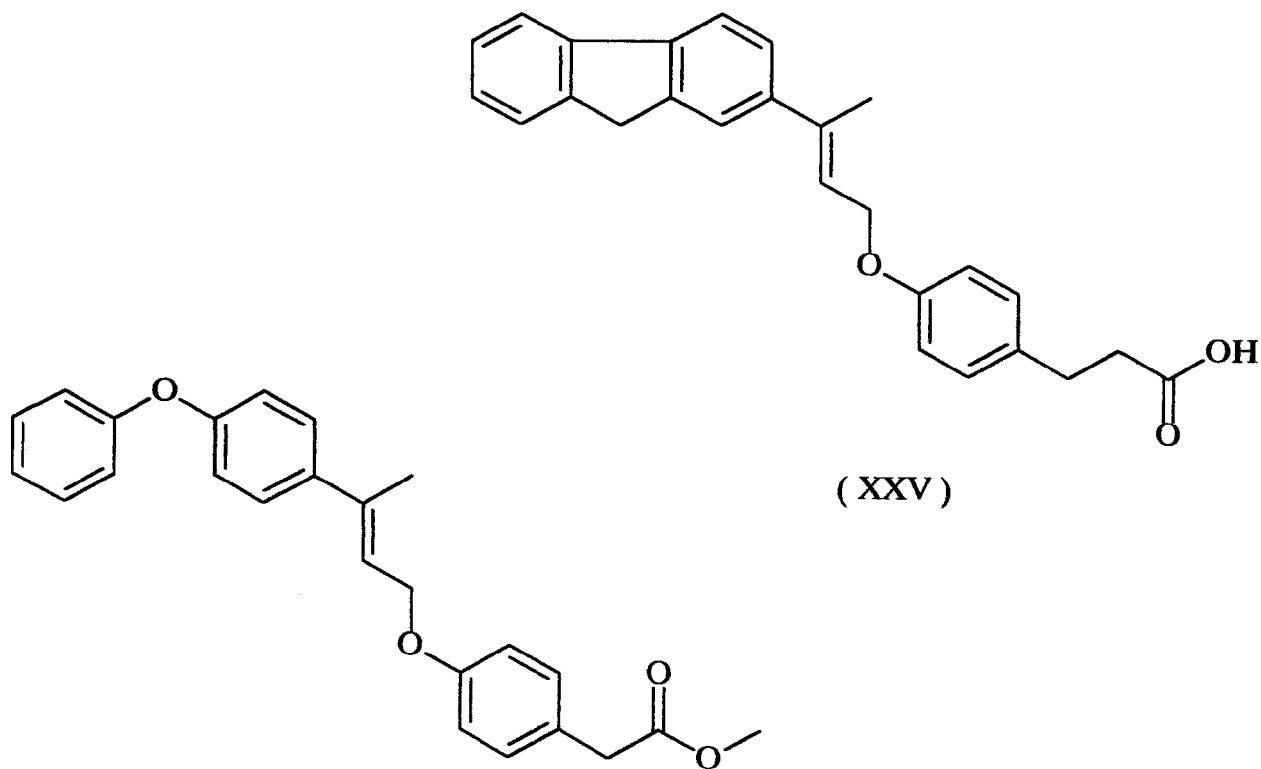
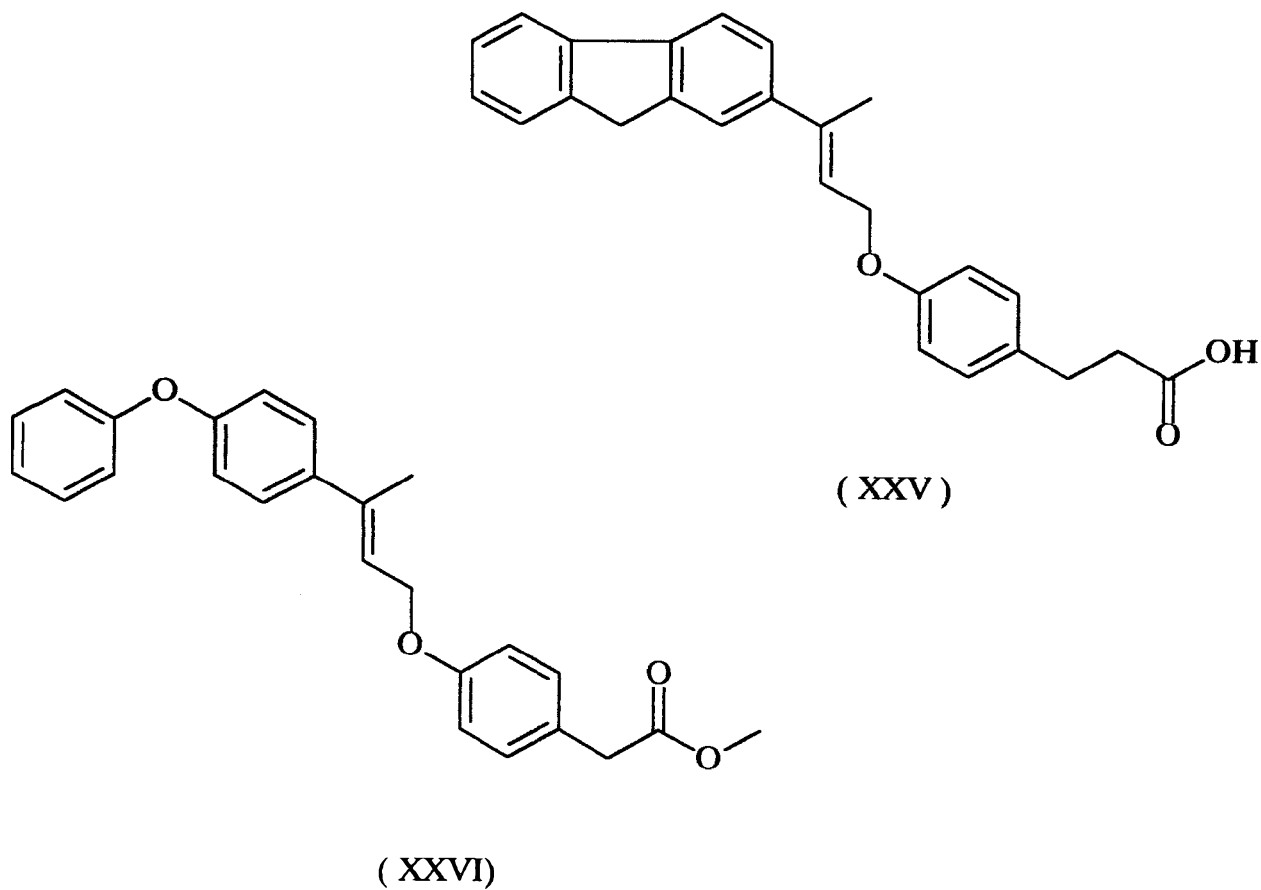
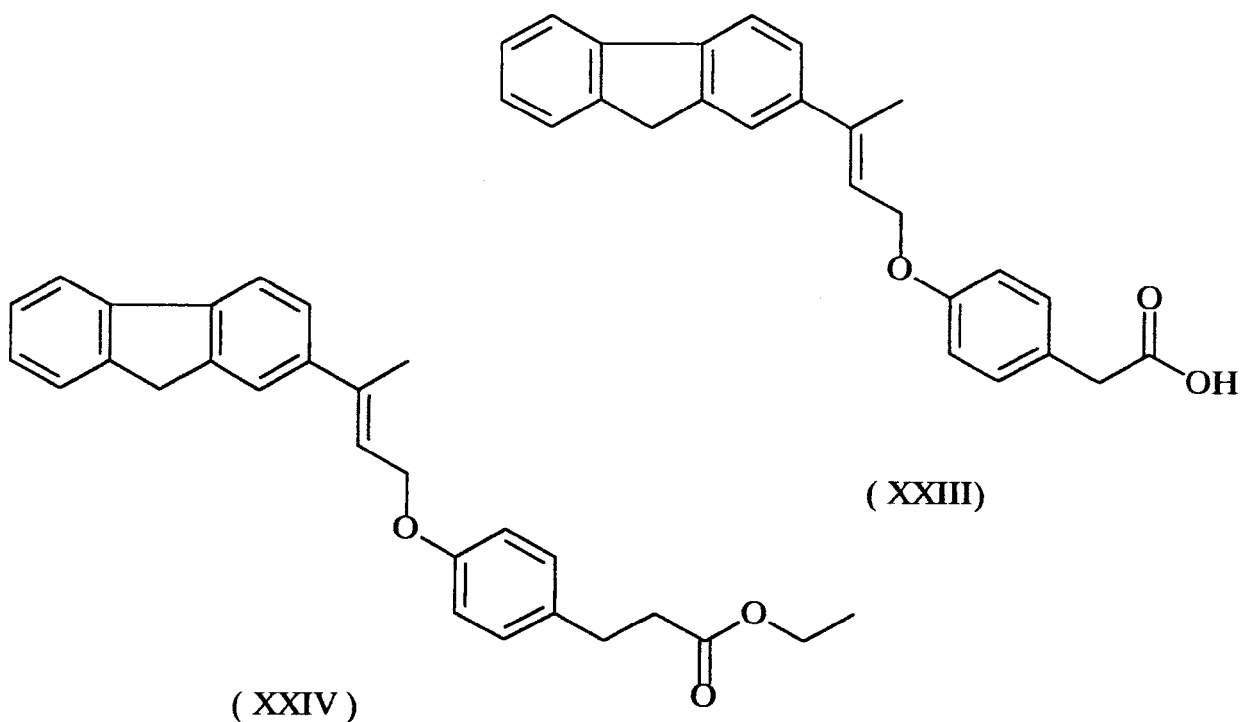


(XXI)

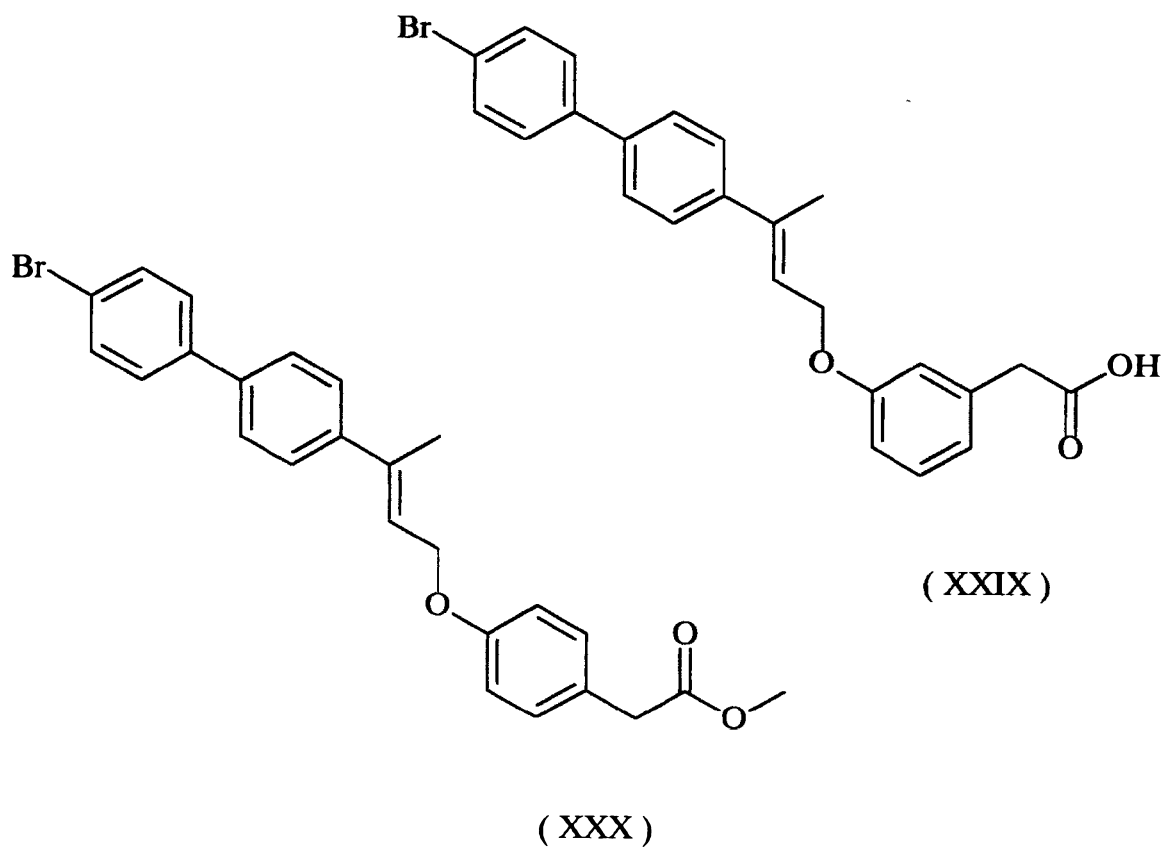
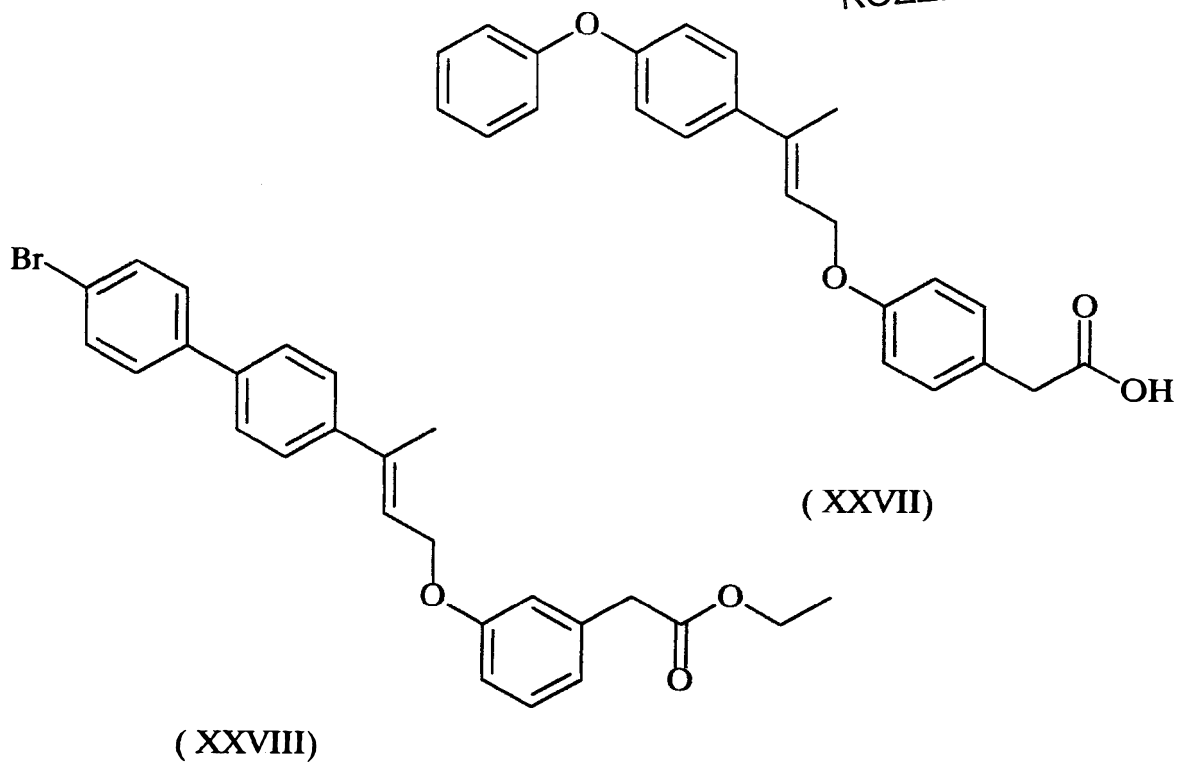


(XXII)

KÖZZETÉTELI PÉLDANY

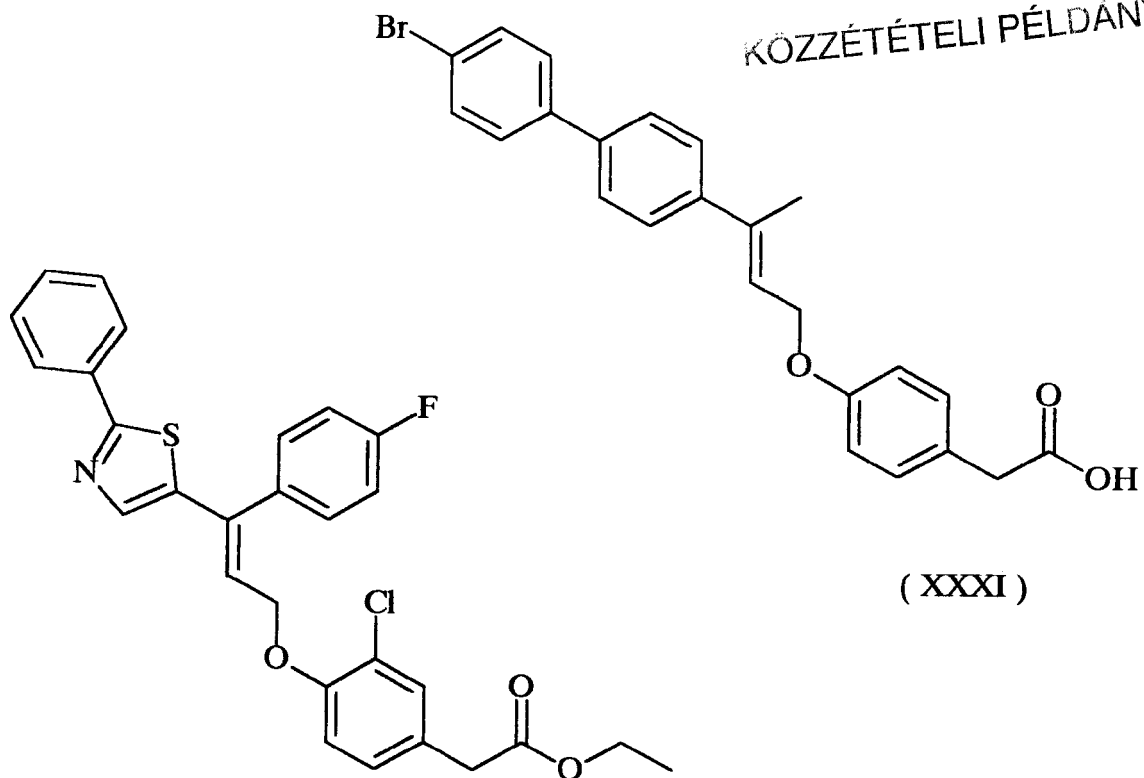


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



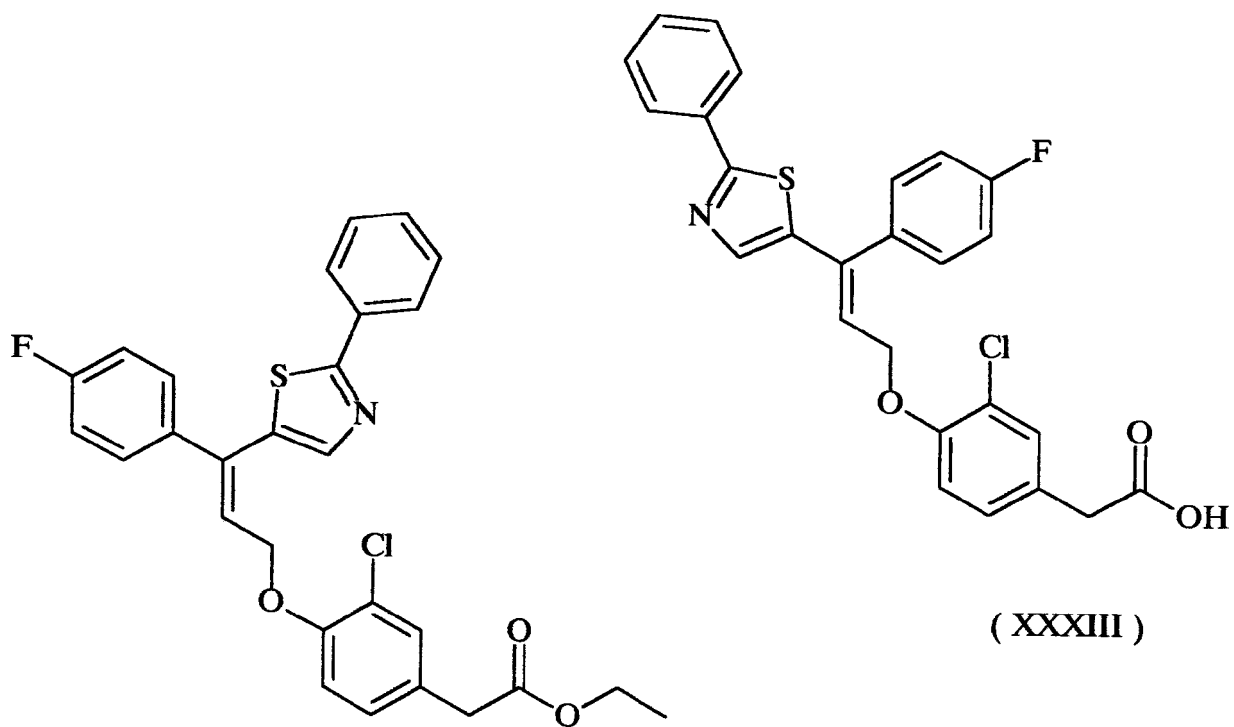
P04 1575

KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XXXI)

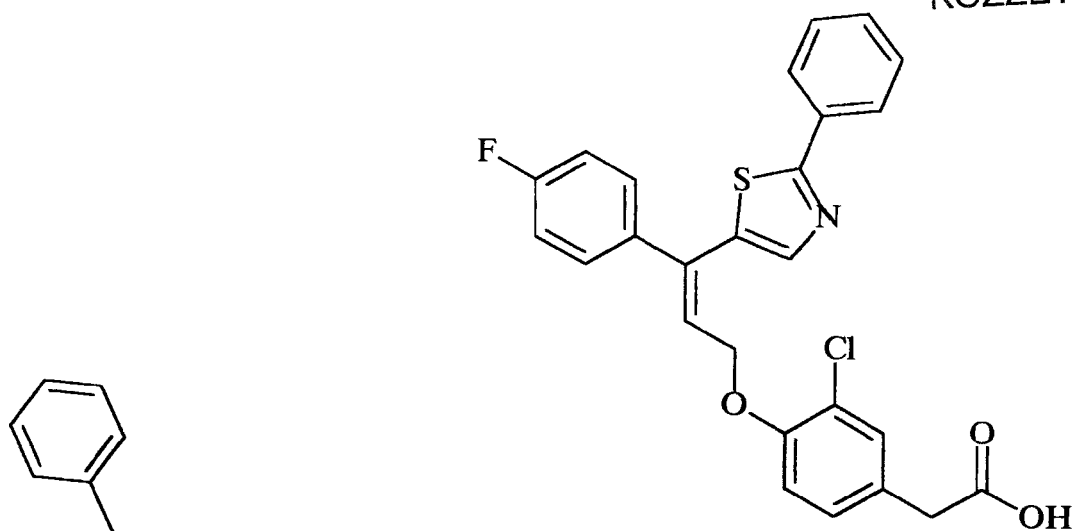
(XXXII)



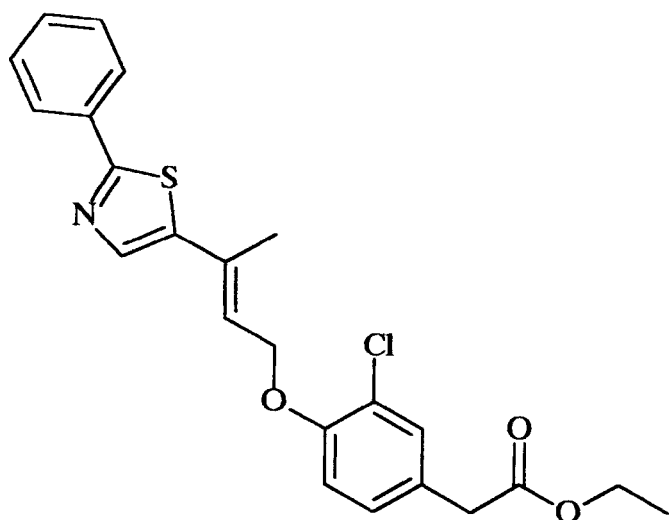
(XXXIII)

(XXXIV)

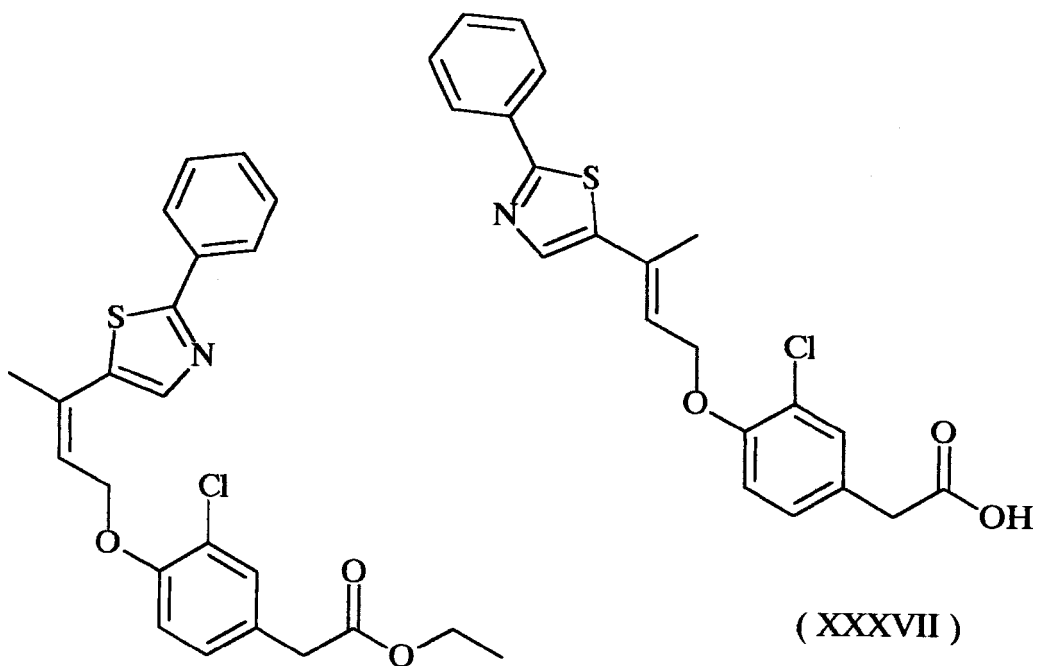
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



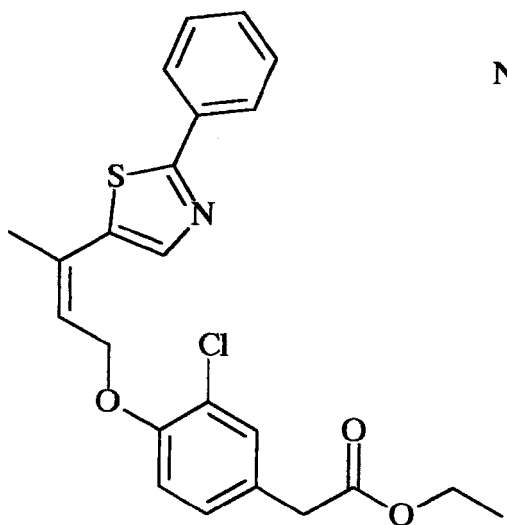
(XXXV)



(XXXVI)

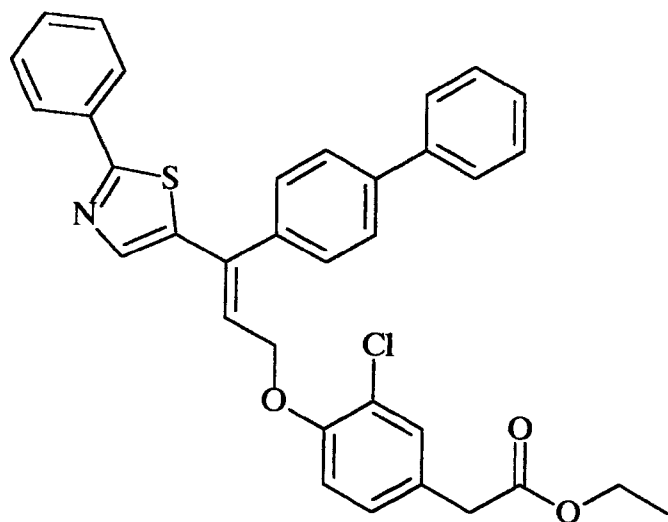


(XXXVII)

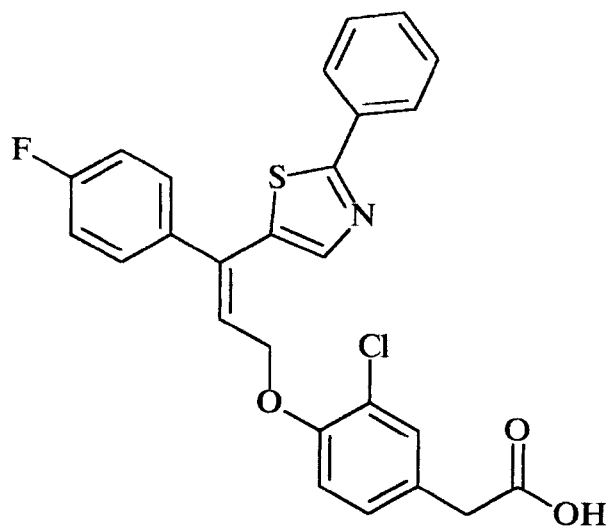


(XXXVIII)

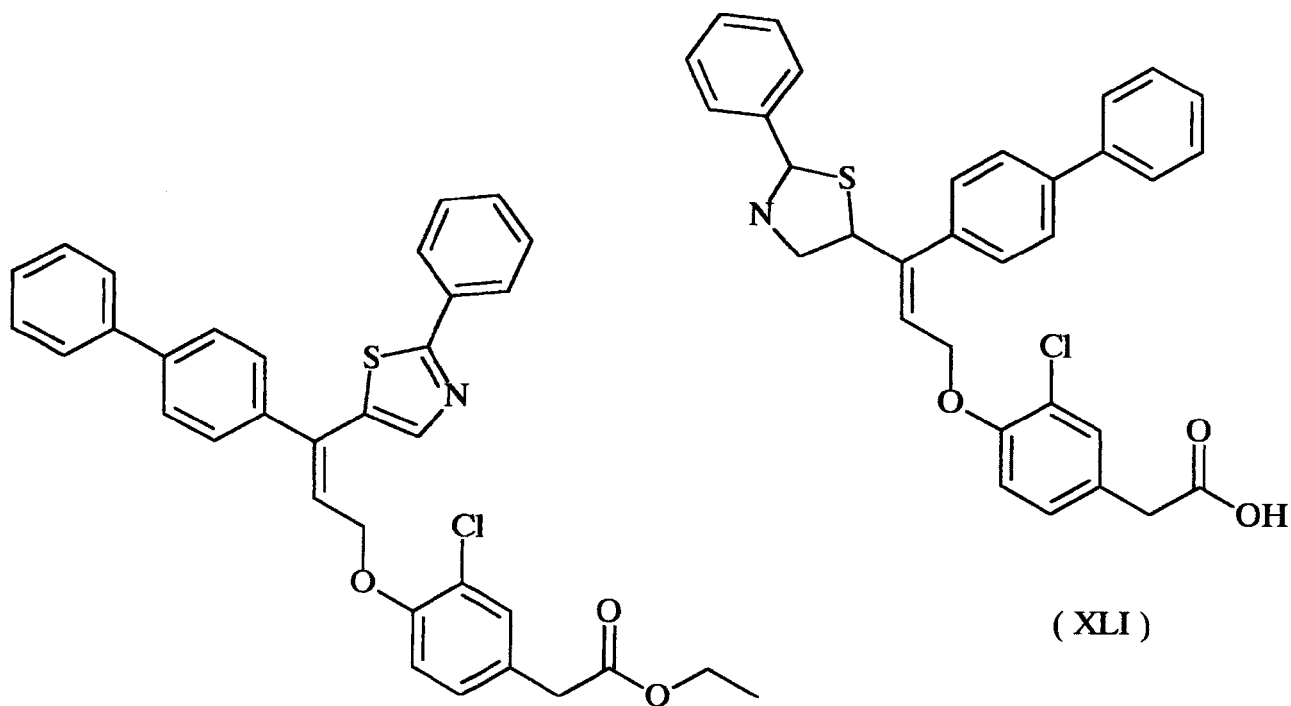
KÖZZÉTÉTELI FELDÁNY



(XL)



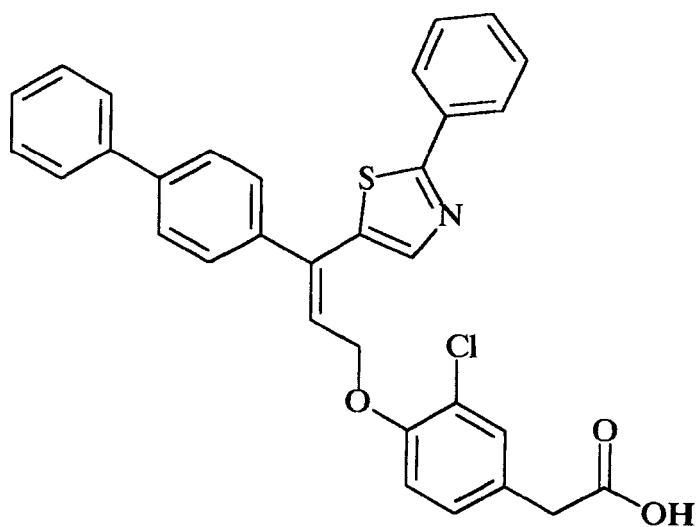
(XXXIX)



(XLI)

(XLII)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XLIII)