

HIPOKOLESZTERINÉMIÁS HATÁSÚ SZUBSZTITUÁLT
PIRROLSZÁRMAZÉKOK, AZOKAT TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA,
KÖZTITERMÉKEK ÉS ALKALMAZÁSUK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az új (I) általános képletű szubsztituált pirrolszármazékokra, azok származékaira, analógiaira, tautomer formáira, sztereoizomereire, polimorf formáira, gyógyszerészetileg elfogadható sóira, gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjaira, azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, előállításukra szolgáló eljárásra, az előállításuk során kapott köztitermékekre és gyógyászatban történő alkalmazásukra vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 jelentése egymástól függetlenül szerves csoport; vagy a szomszédos R^2 és R^3 együtt adott esetben egy vagy több kettős kötést tartalmazó öt- vagy hattagú gyűrűt képezhet; n is értéke 1 és 8 közötti egész szám; W jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^9 általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése alkil- vagy arilcsoport; Ar jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, kétvegyértékű, egyedüli vagy fuzionált aromás, heteroaromás vagy heterociklusos csoport; R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom vagy együtt egy kötést képez; vagy R^5 és R^6 jelenthet még hidroxil-, alkil-, alkoxycsoportot, halogénatomot, acilcsoportot, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkilcsoport; X jelentése oxigén- vagy kénatom; R^7 jelentése valamilyen szerves csoport; Y jelentése oxigén- vagy kénatom; Z jelentése oxigén vagy NR^{10} általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált szerves csoport; R^8 jelentése szerves csoport.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak hiperglikémia, hiperlipidémia, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek és bizonyos étkezési rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére.

**HIPOLIPIDÉMIÁS ÉS HIPOKOLESZTERINÉMIÁS HATÁSÚ SZUBSZTITUÁLT
PIRROLSZÁRMAZÉKOK, AZOKAT TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA,
KÖZTITERMÉKEK ÉS ALKALMAZÁSUK**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új hipolipidémiás és hipokoleszterinémiás vegyületekre, azok származékaira, analógiaira, tautomer formáira, sztereoizomereire, polimorf formáira, gyógyszerészetileg elfogadható sóira, gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjaira és azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

Közelebbről a találmány új (I) általános képletű β -aril- α -szubsztituált propán-savakra, azok származékaira, analógiaira, tautomer formáira, sztereoizomereire, polimorf formáira, gyógyszerészetileg elfogadható sóira, gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjaira, azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, előállításukra, az előállításuk során kapott intermedierekre és gyógyászatban történő alkalmazásukra vonatkozik.

A találmány tárgya még a fenti vegyületeknek, azok származékainak, analógiáinak, tautomer formáiknak, sztereoizomereiknek, polimorf formáiknak, gyógyszerészetileg elfogadható sóiknak, gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjaiknak, az intermedierek és azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek csökkentik a teljes koleszterinszintet (TC, total cholesterol), az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL), a trigliceridek és a szabad zsírsavak szintjét, továbbá fokozzák a magas sűrűségű lipoproteinek szintjét. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmasak anyagcsere rendellenességekre, így X szindróma kezelésére. Az X szindróma jellegzetes ismertetőjelei a hiperinzulinémiához vezető kezdeti inzulin rezisztencia, diszlipidémia és a csökkent glükóz tolerancia, amely nem inzulin dependens diabetes mellitushoz (2. típusú diabéteszhez) vezethet, amelyet további diabetikus szövődményekhez vezető hiperglikémia jellemez.



A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmasak elhízás, hiperlipidémia, hiperglikémia, különösen 2. típusú diabétesz, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek, különösen érelmeszesedés kezelésére és/vagy megelőzésére. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmasak továbbá olyan a 2. típusú diabétesz mellitus-szal társítható vesebetegségek kezelésére, mint például diabeteses nefropátia, glomerulonefritisz glomerulus szklerózis, nefrotisz szindróma, hipertenzív nefroszklerózis és veseelégtelenség kezelésére, valamint a mikroalbuminuria albuminuriává való súlyosbodásának megelőzésére vagy megakadályozására. A találmány szerinti vegyületek alkalmasak pszoriázis, policisztás ovarium szindróma, csonttritkulás, gyulladásos bélbetegség, érelmeszesedés, xantóma, hasnyálmirigy rendellenességek, disztrofia myotonica, endotélsejt aktivációnak tulajdonítható rendellenességek vagy hiperlipidémia kezelésére és/vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy egy vagy több hipoglikémiás, antihiperglikémiás, hipolipidémiás vagy lipoproteinémiás szerrel, így valamely sztatín-, glitazon-, szulfonilkarbamid-, fibrinsavszármazékkal, α -glikozidáz inhibitorral vagy antioxidánsal együtt alkalmasak a fenti betegségek kezelésére.

A találmány tárgya hipokoleszterinémiás, hipolipidémiás, lipoproteinémiás, elhízás elleni és hiperglikémiás szerekként alkalmazható (I) általános képletű vegyületek, előállításukra szolgáló eljárás, alkalmazásukra szolgáló módszerek és azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények.

Ismeretes, hogy a hiperlipidémia magas kockázati tényező az érelmeszesedéshez vezető szív-érrendszeri betegségek előidézésében. Az érelmeszesedés és egyéb perifériás érbetegségek a lakosság nagy részének életminőségét érinti. Az érrendszeri betegségek előfordulásának megelőzésének egy fontos szakaszában a kezelés alatt hangsúlyt helyeznek a magas vér koleszterinszint, alacsony sűrűségű lipoproteinek szintje és vér trigliceridszint csökkentésére. Az érelmeszesedés és a koronáriás artéria betegség kóroktanát Ross és Glomset [New. Engl. J. Med. 295, 369-377 (1976)] részletesen ismertették. A vér koleszterin általában különböző szérum lipoproteinnel észterezett és számos vizsgálat azt sugallja, hogy a szérum

HDL-koleszterin koncentráció és az érrendszeri betegség között fordított összefüggés lehet. Számos vizsgálat jelezte, hogy a növekedett LDL- és VLDL-koleszterin szinteknek köszönhetően a koronáriás artéria betegségek előfordulásának veszélye megnő [Stampfer et. al. New. Engl. J. Med. 325, 373-381 (1991)]. Más vizsgálatokban a HDL védelmező hatását ismertették az érlelmeszesedés előrehaladásában. Így a HDL döntő tényező a fokozott koleszterinszinttel járó betegségek kezelésében [Miller et. al. Br. Med. J. 282, 1741-1744 (1981); Picardo et al., Arteriosclerosis, 6, 434-441 (1986); Macikinnon et al., J. Biol. Chem. 261, 2548-2552 (1986)].

A diabétesz a lakosság nagy részét érinti és az állapot számos, egyéb szövődménnyel társul. Általában a betegség más beteg állapotokkal, így elhízással, hiperlipidémiával, magas vérnyomással vagy anginával társul. Elfogadott tény, hogy a nem megfelelő kezelés a megrendült glükóz tolerancia és inzulin rezisztencia súlyosbodásához, így a nyilvánvaló diabéteszhez vezet. Mindeztáig az inzulin mellett szulfonamid- és biguanidin-származékokat alkalmaztak a diabétesz kezelésére. Az említett kezelések korlátozottak, mivel a nem megfelelő glikémiás kontrollnak köszönhetően az enyhétől a súlyos hipoglikémiához, így kómához vagy néhány esetben halálhoz vezethet. Az utóbbi időben inzulinérzékeny hatású tiazolidion-származékokat javasoltak más antidiabetikumokkal, így troglitazonnal, rosiglitazonnal vagy pioglitazonnal történő kombinációs alkalmazásra. Ezek a kombinációk hatásosak a diabétesz kezelésében és befolyásolják a zsír-anyagcserét. Az inzulinrezisztenciával és a 2.-es típusú diabéteszsel rendelkező betegeknél gyakran a trigliceridszint és az alacsony HDL-koleszterin koncentráció megemelkedett, ezért megnőtt az érrendszeri betegségek kockázata. Továbbá ismertté vált, hogy a tiazolidindion-származékok feltételezhetően tumort előidéző hatással rendelkeznek, valamint májelégtelenséget okozó májgyulladásos rendellenességhez vezethetnek. Ennek megfelelően fennáll az igény olyan biztonságos és hatásos gyógyszeralapanyagra, amellyel kezelhető az inzulinrezisztencia, a diabétesz és a hiperlipidémia.

Az elhízás egy másik fő egészségügyi probléma, és magas morbiditással és halálozási arányszámmal társítható. Az elhízás egy anyagcserezavar, amelynek fo-

lyamán a zsír felhalmozódik a szervezetben. Annak ellenére, hogy az elhízás kórköze még nem tisztázott, a bevitt és az elfogyasztott kalória közötti felesleg az egyik általánosan elfogadott ok. Az elhízás leküzdésére különböző kezeléseket, így például diétát, fizikai gyakorlatozást, zsírfelszívódás gátlását, stb. javasoltak. Mindezek mellett, továbbra is fennáll az igény ennek a rendellenességnek a kezelésére alkalmas hatékonyabb módszerre, mivel az elhízás különböző betegségekkel, így például koronáriás szívbetegséggel, stroke-kal, diabétesszel, köszvéennyel, oszteoartritiszsel, hiperlipidémiával és csökkent nemzőképességgel társítható. Az elhízás továbbá társadalmi és pszichológiai problémákhoz vezethet.

A peroxim osztódást aktiváló receptor (PPAR, Peroxisome Proliferator Activated Receptor) a szteroid-/retinoid-/tiroidhormon-receptor családkhoz tartozó receptor. A PPAR-receptorok PPAR α , PPAR γ és PPAR δ altípusait azonosították. Azt találták, hogy a PPAR γ -receptor aktivációja központi szerepet játszik az adipocita differenciálódás kezdeményezésében és szabályozásában [Endocrinology 135, 798-800, (1994)], valamint az energia homeosztázisban [Cell 83, 803-812, (1995)]. Az adipocita differenciálódás alatt számos olyan magasan specializált protein indukálódik, amelyek a zsírraktározással és anyagcserével járnak együtt. Mindezek mellett a PPAR γ -receptor aktivációja és a glükóz-anyagcsere változása, valamint az inzulin rezisztencia csökkenése közötti pontos kapcsolat még nem teljesen tisztázott. A PPAR α -receptor a zsírsavak β -oxidációjában játszik szerepet [Trends Endocrine Metabolism, 4, 291-296 (1993)], ami a plazmában közlekedő szabad zsírsavak redukálásához vezet [Current Biol. 5, 618-621, (1995)]. Nemrég a PPAR γ -receptor aktivációjának szerepét az adipocita prekursorok végső differenciálódásában alkalmazták rák kezelésében [Cell, 79, 1147-1156 (1994); Cell, 79, 377-389 (1996); Molecular Cell, 4, 465-470, (1998); Carcinogenesis, 19, 237-241 (1997); Cancer Research, 58, 3344-3352, (1998)]. Mivel a PPAR γ -receptor bizonyos sejtekben rendszeresen expresszálódik, a PPAR γ -antagonisták nem toxikus kemoterápiás kezelésekben alkalmazhatók.

A leptin olyan fehérje, amely a leptinreceptorokhoz kötődve közreműködik a



hipotalamuszhoz történő jóllakottság jelek elküldésében. Ennek megfelelően a leptinrezisztencia mértéktelen étel bevitelhez, csökkentett energia felhasználáshoz, elhízáshoz, gyengített glükóztoleranciához és diabéteszhez vezethet. Ismertté vált, hogy az inzulinérzékelők csökkentik a plazma leptinkoncentrációját [Proc. Natl. Acad., Sci., 95, 5796, (1996); WO 98/02159].

PPAR α -agonistákat elhízás kezelésében alkalmazták (WO 97/36579). A duális PPAR α - és γ -agonistákat javasolták X szindróma kezelésére (WO 97/25042). PPAR γ -agonisták és HMG-Co-A-reduktáz inhibitorok szinergizmust mutattak, és kombinációjukat érelmeszesedés és xantóma kezelésében való alkalmazásra javasolták (EP 0753298).

Számos vegyületet javasoltak hiperlipidémia, hiperkoleszterinémia és hiperglikémia kezelésében történő alkalmazásra (ld. US 5306726; US 5985884; US 6054453; EP 903343 szabadalmi iratok; WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451 nemzetközi közrebocsátási iratok).

Néhány β -aril- α -hidroxipropánsav, ezek származékai és analógjai alkalmas hiperglikémia és hiperkoleszterinémia kezelésére. Néhány ilyen vegyületet az alábbiakban részletezett technika állásában ismertettek:

1. Az US 5306726 szabadalmi leírásban és a WO 91/19702 közrebocsátási iratban számos, hipolipidémias és hipoglikémiás hatású (II) és (III) általános képletű 3-aril-2-hidroxipropionsav-származékot ismertettek. Ilyenek a (IV) és (V) képletű vegyületek.

2. A WO 95/03038 és WO 96/04260 közrebocsátási iratokban olyan (VI) általános képletű vegyületeket ismertettek, amelyek képletében R^a jelentése 2-benzoxazolil- vagy 2-piridilcsoport és R^b jelentése CF₃, CH₂OCH₃ vagy CH₃ csoport. Az ilyen vegyületek tipikus példája a (VII) képletű (S)-3-(4-{2-[N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino]etoxi}fenil)-2-(2,2,2-trifluoretoksi)propánsav.

3. A WO 94/13650, WO 94/01420 és WO 95/17394 közrebocsátási iratokban olyan (VIII) általános képletű vegyületeket ismertettek, amelyek képletében A^1 jelentése aromás heterociklusos csoport, A^2 jelentése szubsztituált benzolgyűrű és A^3 jelentése $(CH_2)_m$ -CH-(OR¹), ahol R¹ jelentése alkilcsoport, m értéke 1 és 5 közötti egész szám; X jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan nitrogénatom; Y jelentése C=O vagy C=S csoport, R² jelentése OR³ ahol R³ jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil- vagy arilcsoport és n jelentése 2 és 6 közötti egész szám. Az ilyen vegyületek tipikus példája a (IX) képletű vegyület.

4. A WO 00/23445, WO 00/23417 és WO 00/23451 közrebocsátási iratokban olyan (X) általános képletű vegyületeket ismertettek, amelyek alkalmasak diabétesz és elhízás kezelésére. Az ilyen vegyületek tipikus példái a (XI) és (XII) képletű vegyületek.

5. A WO 00/540414, WO 99/16758 és WO 99/19313 közrebocsátási iratokban olyan (XIII), (XIV), (XV), illetve (XVI) általános képletű vegyületeket ismertettek, amelyek glükóz-, koleszterin- és trigliceridszint csökkentő hatással rendelkeznek.

A találmány célkitűzése olyan (I) általános képletű vegyületek kifejlesztése, amelyek amellet, hogy hipokoleszterinémiás, hipolipidémiás, hipolipoproteinémiás, elhízás ellenes és hiperglikémiás szerként alkalmazhatók, testtömeg csökkentő hatással is rendelkeznek, és kedvező hatásúak a hiperlipidémia által előidézett betegségek, koronáriás artériás betegségek, az X szindróma alá sorolt betegségek és érmeleszesedés kezelésében és/vagy megelőzésében.

A találmány legfőbb célkitűzése új (I) általános képletű β -aril- α -szubsztituált propánsavaknak, azok származékainak, analógiainak, tautomer formáinak, polimorf formáinak, gyógyászatilag elfogadható sóinak, gyógyászatilag elfogadható szolvátjának, valamint azokat vagy azok fokozott hatással rendelkező keverékeit tartalmazó olyan gyógyszerkészítmények biztosítása, amelyek nem toxikusak vagy csökkentett toxicitással rendelkeznek.

A találmány másik célkitűzése olyan új (I) általános képletű β -aril- α -szubsztituált propánsavaknak, azok származékainak, analógiainak, tautomer formái-

nak, sztereoizomereinek, polimorf formáinak, gyógyászatilag elfogadható sóinak, gyógyászatilag elfogadható szolvátjának, valamint azokat vagy azok fokozott hatással rendelkező keverékeit tartalmazó olyan gyógyszerkészítmények biztosítása, amelyek nem toxikusak vagy csökkentett toxicitással rendelkeznek.

A találmány további célkitűzése az új (I) általános képletű β -aril- α -szubsztituált propánsavaknak, azok származékainak, analógiainak, tautomer formáinak, sztereoizomereinek, polimorf formáinak, gyógyászatilag elfogadható sóinak, gyógyászatilag elfogadható szolvátjának előállítására szolgáló eljárás biztosítása.

A találmány még további célkitűzése olyan gyógyszerkészítmény biztosítása, amely valamely új (I) általános képletű β -aril- α -szubsztituált propánsavat, annak származékát, analógját, tautomer formáját, sztereoizomerét, polimorf formáját, gyógyászatilag elfogadható sóját, gyógyászatilag elfogadható szolvátját vagy azok keverékét tartalmazza megfelelő hordozó anyagokkal, oldószerekkel vagy más ilyen készítmények előállítására szokásosan alkalmazott közeggel kombinációban.

A találmány további célkitűzése új intermedierek és ezek előállítására szolgáló eljárás biztosítása.

A találmány tárgya tehát az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 közül egy vagy több jelentése egyaránt vagy egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, perhaloalkil-, hidroxil-, tio-, amino-, nitro-, ciano-, formil-, amidino-, guanidino-, vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport: egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkenil-, bicikloalkil-, bicikloalkenil-, 1-12 szénatomos alkoxi-, ciklo(3-7 szénatomos)alkoxi-, aril-, ariloxi-, aralkil-, aralkoxi-, heterociklil-, heteroaril-, heterociklilalkil-, heteroaralkil-, heteroariloxi-, heteroaralkoxi-, heterociklilalkiloxi-, acil-, aciloxi-, acilamino-, monoalkilamino-, dialkilamino-, arilamino-, aralkilamino-, alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, heterocikloalkoxikarbonil-, heteroariloxikarbonil-, heteroaralkoxikarbonil-, hidroxialkil-, aminoalkil-, monoalkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxialkil-, ariloxialkil-, aralkoxialkil-, alkiltio-, tioalkil-, alkoxikarbonil-



amino-, ariloxikarbonilamino-, aralkiloxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, alkilaminokarbonilamino-, alkilamidino-, alkilguanidino-, dialkilguanidino-, hidrazino-, hidroxilaminocsoport, karbonsav és származékai, szulfonsav és származékai, foszfonsav és származékai; vagy

a szomszédos R^2 és R^3 együtt egy olyan öt- vagy hattagú gyűrűt képezhet, amely adott esetben egy vagy több kettős kötést tartalmazhat és adott esetben egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatomból kiválasztott heteroatomot tartalmazhat;

n értéke 1 és 8 közötti egész szám;

W jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^9 általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése alkil- vagy arilcsoport;

Ar jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, kétvegyértékű, egyedüli vagy fuzionált aromás, heteroaromás vagy heterociklusos csoport;

R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom vagy együtt egy kötést képez; vagy R^5 és R^6 jelenthet még hidroxil-, alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, acilcsoportot, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, perfluoralkilcsoport vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport: alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, heterociklil-, alkoxialkil-, ariloxialkil-, alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil-, cikloalkiloxikarbonil-, alkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil- vagy acilcsoport;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom;

Z jelentése oxigén vagy NR^{10} általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport: alkil-, aril-, aralkil-, hidroxialkil-, aminoalkil-, heteroaril- vagy heteroaralkilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport: alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, heterociklil-, heterociklilalkil-, hidroxialkil-, alkoxialkil- vagy alkilaminoalkilcsoport; vagy R^{10} és R^8 együtt egy olyan öt- vagy hattagú, szubsztituált vagy szubsztituálatlan ciklusos szerkezetet képezhet, amely szénatomokat vagy egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kén-



atomból kiválasztott heteroatomot tartalmazhat.

Megfelelő R^1 , R^2 , R^3 és R^4 csoport lehet például hidrogénatom, halogénatom, így fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom; perhalogénalkilcsoport, különösen perhalogén(1-6 szénatomos alkil)-csoport, így fluormetil-, difluormetil-, trifluormetil-, trifluoretil-, fluoretil-, difluoretilcsoport és más hasonló; hidroxil-, tio-, amino-, nitro-, ciano-, formil-, amidino-, guanidin-csoport; szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-12 szénatomos alkilcsoport, különösen egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport, így metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil-, izobutil-, *tert*-butil-, *n*-pentil-, izopentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, oktilcsoport és más hasonló; ciklo(3-7 szénatomos alkil)-csoport, így ciklopropil-, ciklobutil-, cikloheptil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ahol a cikloalkilcsoport szubsztituálva lehet; ciklo(3-7 szénatomos alkenil)-csoport, így ciklopentenil-, ciklohexenil-, cikloheptenil-, cikloheptadienil-, cikloheptatrienilcsoport és más hasonló csoport, ahol a cikloalkenilcsoport szubsztituálva lehet; 1-12 szénatomos alkoxics csoport, különösen 1-6 szénatomos alkoxics csoport, így metoxi-, etoxi-, propiloxi-, butiloxi-, izopropiloxics csoport és más hasonló, amely szubsztituálva lehet; ciklo(3-7 szénatomos alkoxi)-csoport, így ciklopropiloxi-, ciklobutiloxi-, ciklopentiloxi-, ciklohexiloxi-, cikloheptiloxics csoport és más hasonló csoport, ahol a cikloalkoxics csoport szubsztituálva lehet; arilcsoport, így fenil- vagy naftilcsoport, ahol az arilcsoport szubsztituálva lehet; ariloxics csoport, így fenoxi- vagy naftoxics csoport, ahol az ariloxics csoport szubsztituálva lehet; aralkilcsoport, így benzil-, fenetil-, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2-$, naftilmetilcsoport és más hasonló, ahol az aralkilcsoport szubsztituálva lehet, és a szubsztituált aralkilcsoport például $CH_3C_6H_4CH_2-$, $Hal-C_6H_4CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2-$ -csoport és más hasonló; aralkoxics csoport, így benziloxi-, fenetiloxi-, naftilmetiloxi- vagy fenilpropiloxi-csoport és más hasonló, az aralkoxics csoport szubsztituálva lehet; heterociklilcsoport, így aziridinil-, pirrolidinil-, morfolinil-, piperidinil- vagy piperazinilcsoport és más hasonló, ahol a heterociklilcsoport szubsztituálva lehet; heteroarilcsoport, így piridil-, tienil-, furil-, pirrolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, oxadiazolil-, tetrazolil-, benzopiranil-, benzofuranilcsoport és más hasonló, ahol a heteroarilcsoport szubsztituálva lehet; heterociklo(1-6

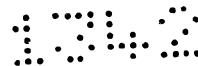


szénatomos alkil)-csoport, így pirrolidinalkil-, piperidinalkil-, morfolinalkil-, tiomorfolinalkil-, oxazolinalkilcsoport, és más hasonló, ahol a heterociklo(1-6 szénatomos alkil)-csoport szubsztituálva lehet; heteroaralkilcsoport, így furánmetil-, piridinmetil-, oxazolmetil-, oxazoletilcsoport és más hasonló, ahol a heteroaralkilcsoport szubsztituálva lehet; heteroariloxi-, heteroaralkoxi-, heterocikloalkoxi-, heterociklilalkoxicssoport, ahol a heteroaril-, heteroaralkil-, heterocikloalkil- és a heterociklilalkilcsoportok jelentése a fenti és szubsztituálva lehetnek; acilcsoport, így acetil-, propionil- vagy benzoilcsoport, ahol az acilcsoport szubsztituálva lehet; aciloxi-csoport, így MeCOO , EtCOO , PhOO - vagy más hasonló csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet; acilaminocsoport, így CH_3CONH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$ csoport, amely szubsztituálva lehet; mono(1-6 szénatomos alkil)aminocsoport, így CH_3NH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}$ vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; di(1-6 szénatomos alkil)aminocsoport, így $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)\text{N}$ vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; arilaminocsoport, így $\text{C}_6\text{H}_5\text{HN}$, $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{N}$, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{NH}$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; aralkilaminocsoport, így $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$ vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)csoport, amely szubsztituálva lehet; amino(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amely szubsztituálva lehet; mono(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)csoport, amely szubsztituálva lehet; alkoxialkilcsoport, így metoximetil-, etoximetil-, metoxietil-, etoxietilcsoport vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; ariloxialkilcsoport, így $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2$, naftoximetil- vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; aralkoxialkilcsoport, így $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; (1-6 szénatomos alkil)tio-, tio(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amely szubsztituálva lehet; alkoxikarbonilaminocsoport, így $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCONH}$, CH_3OCONH vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; ariloxikarbonilaminocsoport, így $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONCH}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONC}_2\text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)\text{OCONH}$ vagy más hasonló csoport,



amely szubsztituálva lehet; aralkoxikarbonilaminocsoport, így $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCON}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{OCONH}$ vagy más hasonló csoport, amely szubsztituálva lehet; aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomos alkil)aminokarbonilamino-, di(1-6 szénatomos alkil)aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomos alkil)amidino-, (1-6 szénatomos alkil)guanidin-, di(1-6 szénatomos alkil)guanidin-, hidrazino- vagy és hidroxilaminocsoport; karbonsav és származékai, így amidcsoport, azaz CONH_2 , alkilaminokarbonilcsoport, azaz MeNHCO , Me_2NCO , EtNHCO , Et_2NCO , arilaminokarbonilcsoport, azaz PhNHCO , NaftNHCO vagy más hasonló csoport, aralkilaminokarbonil, így PhCH_2NHCO , $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ vagy más hasonló csoport, heteroarilaminokarbonil- vagy heteroaralkilaminokarbonil-csoport, ahol a heteroaril-csoport jelentése a fenti, heterociklilaminokarbonilcsoport, ahol a heterociklilcsoport jelentése a fenti; karbonsavszármazék, így észtercsoport, ahol az észtermaradék lehet például alkoxikarbonil-csoport, így metoxikarbonil- vagy etoxikarbonilcsoport, amely szubsztituálva lehet; ariloxikarbonilcsoport, így szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenoxikarbonil-, naftoxi karbonilcsoport vagy más hasonló csoport; aralkoxikarbonilcsoport, így benziloxikarbonil-, fenetiloxikarbonil-, naftilmetoxikarbonil- vagy más hasonló csoport; heteroariloxikarbonil- vagy heteroaralkoxikarbonil-csoport, ahol a heteroarilcsoport jelentése a fenti, heterocikloxikarbonilcsoport, ahol a heterociklus jelentése a fenti és ezek a karbonsavszármazékok szubsztituálva lehetnek; szulfonsav vagy származékai, így SO_2NH_2 , SO_2NHMe , SO_2NMe_2 , SO_2NHCF_3 , $\text{SO}_2\text{NHCO}(1\text{-}6 \text{ szénatomos alkil})$ -, $\text{SO}_2\text{NHCOaril}$, ahol az arilcsoport jelentése a fenti és a szulfonsav-származékok szubsztituálva lehetnek; foszfonsav és származékai, így $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{O}-(1\text{-}6 \text{ szénatomos alkil}))_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{O-aril})_2$ vagy más hasonló csoport.

Amennyiben az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 csoport szubsztituált, a szubsztituens lehet: halogénatom, hidroxil-, nitrocsoport vagy valamely alábbi szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport: alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, cikloalkoxi-, aril-, aralkil-, aralkoxialkil-, heterociklil-, heteroaril-, heteroaralkil-, acil-, aciloxi-, hidroxialkil-, amino-, acilamino-,



acilamino-, aminoalkil-, ariloxi-, aralkoxi-, alkilamino, alkoxialkil-, alkiltio-, tioalkil-csoport, karbonsav vagy származékai, szulfonsav vagy származékai, foszfonsav vagy származékai.

Amennyiben az R^1 , R^2 , R^3 vagy R^4 csoport nevezetesen pirrolcsoportot jelent, előnyös szubsztituens lehet a halogénatom, így fluor-, klór-, brómatom; hidroxil-csoport, valamely alábbi, adott esetben halogénezett csoport: alkilcsoport, így metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil- vagy *n*-butilcsoport; cikloalkilcsoport, így ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, amely szubsztituálva lehet; arilcsoport, így fenilcsoport, amely szubsztituálva lehet; aralkilcsoport így benzilcsoport, amely szubsztituálva lehet; 1-3 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, acil- vagy aciloxics csoport; heteroaril-csoport, így tienil-, pirrolil-, furil-, piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, indolil-, oxazolilcsoport, amely szubsztituálva lehet; karbonsav és származékai.

A megfelelő ciklusos csoport, amelyet két szomszédos R^2 és R^3 a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt képeznek, olyan öt- vagy hattagú gyűrű lehet, amely adott esetben egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatomból kiválasztott heteroatomot, valamint adott esetben egy vagy több kettős kötést tartalmazhat. A ciklusos csoport adott esetben fenil-, piridil-, furanil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil-, pirimidinil-, pirazinil- vagy más hasonló csoporttal lehet szubsztituálva. A két szomszédos R^2 és R^3 és a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt alkotott ciklusos csoporton lévő megfelelő szubsztituens például oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, így klór-, bróm- vagy jódatom; nitro-, ciano-, amino-, formil-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, tioalkil-, alkiltio-, fenil- vagy benzilcsoport lehet.

n értéke 1 és 8 közötti egész szám. *n* előnyösen 1 és 4 közötti egész számot jelent.

Megfelelő *Ar* csoport lehet például valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport lehet kétvegyértékű fenilén-, naftilén-, piridil-, kinolinil-, benzofuril-, dihidrobenzofuril-, benzopiranil-, indolil-, indolinil-, azaindolil-, azaindolinil-, pirazolil-, benzotiazolil-, benzoxazolil- vagy más hasonló csoport. Az *Ar* csoport szubsztituense például halogénatom vagy valamely alábbi szubsztituált vagy



szubsztituálatlan csoport lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, haloalkil-, haloalkoxi-, acil-, amino-, acilamino-, tiocsoport, karbonsav vagy szulfonsav és származékai vagy foszfonsav és származékai.

Előnyösen az Ar csoport szubsztituált vagy szubsztituálatlan kétvegyértékű fenilén-, naftilén-, benzofuril-, indolil-, indolinil-, kinolinil-, azaindolil-, azaindolinil-, benztiazolil- vagy benzoxazolilcsoport lehet.

Még előnyösebben az Ar csoport olyan kétvegyértékű fenilén- vagy naftilén-csoport lehet, amely adott esetben halogénatommal, metil-, halogénmetil-, metoxi- vagy halogénmetoxicsoporttal lehet szubsztituálva.

Megfelelő R^5 csoport lehet például a hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, így metil-, etil- vagy propilcsoport; hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, így fluor-, klór-, bróm-, vagy jódatom; aralkilcsoport, így benzil-, fenetilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy R^5 és R^6 együtt egy kötést jelentenek.

Megfelelő R^6 csoport lehet például a hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, így metil-, etil- vagy propilcsoport; hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, így fluor-, klór-, bróm-, vagy jódatom; acilcsoport, így egyenes vagy elágazó láncú, 2-10 szénatomos acilcsoport, azaz acetil-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, benzoil- vagy más hasonló csoport; aralkilcsoport, így benzil-, fenetilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy R^5 és R^6 együtt egy kötést jelentenek.

Amennyiben vagy R^5 vagy R^6 jelentése szubsztituált aralkilcsoport a szubsztituens előnyösen halogénatom, hidroxil-, alkil- vagy alkoxicsoport lehet.

Előnyösen R^5 vagy R^6 hidrogénatomot vagy R^5 és R^6 együtt egy kötést jelentenek.

Megfelelő R^7 csoport lehet például a hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-16 szénatomos alkil-, előnyösen 1-12 szénatomos alkilcsoport, így metil-, etil-, *n*-propil-, *iz*opropil-, *n*-butil-, *iz*obutil-, pentil-, hexil-, oktilcsoport vagy más hasonló csoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, így ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy más hasonló csoport,



amely cikloalkilcsoport szubsztituálva lehet; arilcsoport, így fenil- vagy naftilcsoport, amely arilcsoport szubsztituálva lehet; heteroarilcsoport, így piridil-, tienil-, furil- vagy más hasonló csoport, ahol a heteroarilcsoport szubsztituálva lehet; heteroaralkilcsoport, így furánmetil-, piridinmetil-, oxazolmetil-, oxazoletil- vagy más hasonló csoport, ahol a heteroaralkilcsoport szubsztituálva lehet; aralkilcsoport, ahol az alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmazhat, így benzil- vagy fenetilcsoport stb., ahol az arilcsoport szubsztituálva lehet; heterociklilcsoport, így aziridinil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy más hasonló csoport, ahol a heterociklilcsoport szubsztituálva lehet; (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, így metoximetil-, etoximetil-, metoxietil-, etoxipropil- vagy más hasonló csoport, ahol az alkoxialkilcsoport szubsztituálva lehet; szubsztituált vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú 2-16 szénatomos acilcsoport, így acetil-, propanoil-, butanoil-, benzoil-, oktanoil-, dekanoil- vagy más hasonló csoport; 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, ahol az alkilcsoport szubsztituálva lehet; ariloxikarbonil-, így fenoxikarbonil-, naftoxi karbonil-, ahol az arilcsoport szubsztituálva lehet; 1-6 szénatomos alkilaminokarbonilcsoport, ahol az alkilcsoport szubsztituálva lehet; arilaminokarbonil, így PhNHCO , vagy naftilaminokarbonil-csoport, ahol az arilcsoport szubsztituálva lehet. A szubsztituens bármely alábbi csoport lehet halogénatom, hidroxil-, nitrocsoport vagy valamely alábbi szubsztituálatlan/szubsztituált csoport alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, cikloalkoxi-, aril-, aralkil-, aralkoxi-alkil-, heterociklil-, heteroaril-, heteroaralkil-, acil-, aciloxi-, hidroxialkil-, amino-, acilamino-, arilamino-, aminoalkil-, ariloxi-, alkoxikarbonil-, alkilamino-, alkoxialkil-, alkiltio-, tioalkil-csoport, karbonsav vagy származékai vagy szulfonsav vagy származékai.

Megfelelő R^8 csoport lehet például a hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-16 szénatomos alkil-, előnyösen 1-12 szénatomos alkilcsoport, így metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil-, izobutil-, pentil-, hexil-, oktilcsoport vagy más hasonló csoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, így ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy más hasonló csoport, amely cikloalkilcsoport szubsztituálva lehet; arilcsoport, így fenil- vagy naftilcsoport,



amely arilcsoport szubsztituálva lehet; heteroarilcsoport, így piridil-, tienil-, furil- vagy más hasonló csoport, ahol a heteroarilcsoport szubsztituálva lehet; heteroaralkilcsoport, így furánmetil-, piridinmetil-, oxazolmetil-, oxazoletil- vagy más hasonló csoport, ahol a heteroaralkilcsoport szubsztituálva lehet; aralkilcsoport, így benzil- vagy fenetilcsoport, ahol az aralkilcsoport szubsztituálva lehet; heterociklil-csoport, így aziridinil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy más hasonló csoport, ahol a heterociklilcsoport szubsztituálva lehet. Az R^8 csoporton levő szubsztituens bármely alábbi csoport lehet halogénatom, hidroxil-, nitrocsoport vagy valamely alábbi szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, cikloalkoxi-, aril-, aralkil-, aralkoxialkil-, heterociklil-, heteroaril-, heteroaralkil-, acil-, aciloxi-, hidroxialkil-, amino-, acilamino-, arilamino-, aminoalkil-, ariloxi-, aralkoxi-, alkoxikarbonil-, alkilamino-, alkoxialkil-, alkil-tio, tioalkilcsoport, karbonsav vagy származékai vagy szulfonsav vagy származékai.

Z jelentése oxigénatom vagy NR^{10} általános képletű csoport.

Megfelelő R^{10} csoport lehet például a hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-16 szénatomos alkil-, előnyösen 1-12 szénatomos alkilcsoport, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, arilcsoport, így fenil- vagy naftilcsoport; aralkilcsoport, így benzil- vagy fenetilcsoport; heterociklilcsoport, így aziridinil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy más hasonló csoport; heteroarilcsoport, így piridil-, tienil-, furil- vagy más hasonló csoport; heteroaralkilcsoport, így furánmetil-, piridinmetil-, oxazolmetil-, oxazoletil- vagy más hasonló csoport.

Az R^8 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt olyan szubsztituált vagy szubsztituálatlan, öt- vagy hattagú ciklusos szerkezetet alkotnak, amely szénatomokat és adott esetben vagy egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatomból kiválasztott heteroatomot tartalmaz. A ciklusos szerkezet adott esetben egy vagy több kettős kötést tartalmazhat.

Megfelelő R^8 és R^{10} által alkotott ciklusos csoport például pirrolidinil-, piperidinil-, morfolinil-, piperazinil-, oxazolinil-, diazolinil- vagy más hasonló csoport lehet. Az R^8 és R^{10} által alkotott ciklusos csoporton lévő megfelelő szubsztituens például halogénatom, hidroxil-, alkil-, oxo-, aralkil- és más hasonló csoport lehet.



Bármely szubsztituált R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és Ar esetében szubsztituensként bármely a leírásban szereplő szubsztituens szerepelhet.

Megfelelően n értéke 1 és 6 közötti egész szám, n előnyösen 2 és 4 közötti egész számot jelent.

A találmány oltalmi köréhez tartozó „gyógyászatiilag elfogadható sók” kifejezés nem korlátozó jelleggel a karbonsav-maradék sóira, így alkálifém-sókra, például Li-, Na- vagy K-sókra; alkáliföldfém-sókra, például Ca- vagy Mg-sókra; szerves bázisokkal képzett sókra, például lizin-, arginin-, guanidin-, dietanolamin-, kolin-, trometamin- és más hasonló sókra; ammónium- vagy szubsztituált ammóniumsókra vagy alumíniumsókra vonatkozik. A sók lehetnek még savaddíciós sók, így például – de nem csak ezekre korlátozódva – szulfát-, nitrát-, foszfát-, perklorát-, borát-, hidrogénhalogenid-, acetát-, tartarát-, maleát-, citrát-, szukcinát-, palmoát-, metánszulfonsav-, benzoát-, szalicilát-, hidroxinaftoát-, benzolszulfonát-, aszkorbát-, glicerofoszfát-, ketoglutarát- és más hasonló sók. A gyógyászatiilag elfogadható szolvátok lehetnek hidrátok, vagy pedig egyéb kristályosítási oldószert, így például alkoholokat tartalmazhatnak.

Különösen előnyös találmány szerinti vegyületek az alábbiak:

- (±)-Etil-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát



- (±)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-
-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-
-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-
-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-(4-{3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fe-
nil)-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-(4-{3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fe-
nil)-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-(4-{3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fe-
nil)-2-etoxipropanoát
- (±)-Etil-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-Etil-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-Etil-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-3-{4-[2-(Pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható
sói;



- (+)-3-{4-[2-(Pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-{4-[2-(Pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-{4-[2-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-{4-[2-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-{4-[2-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-{4-[2-(2,5-Diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-{4-[2-(2,5-Diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-{4-[2-(2,5-Diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-{4-[2-[2-Izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-{4-[2-[2-Izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-{4-[2-[2-Izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-{4-[2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-{4-[2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-{4-[2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-{4-[2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav



- és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-[4-[2-(2-Fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-[4-[2-(2-Fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-[4-[2-(2-Fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{2-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (±)-3-(4-{3-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (+)-3-(4-{3-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{3-[2-(4-Fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(±)-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetiileg elfogadható sói;

(+)-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetiileg elfogadható sói; és

(-)-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetiileg elfogadható sói.

A találmány tárgya még eljárás az új (I) általános képletű vegyületek, azok tautomer formáinak, származékainak, analógjainak, sztereoizomereinek, polimorf formáinak, gyógyászatiilag elfogadható sóinak, gyógyászatiilag elfogadható szolvátjának – ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W, X, Y, Z, Ar és n jelentése a fenti – előállítására, amelynek során bármely alábbi eljárást alkalmazhatjuk:

1. útvonal: 1. reakcióvázlat

Az (1a) általános képletű vegyület – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – és az (1b) általános képletű vegyület, amely lehet királis vagy racém – ahol a szimbólumok jelentése a fenti –, reagáltatásával az (I) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – kapjuk, a reakció Paal-Knorr ciklizáció néven ismert a szakirodalomban [Paal C. Ber., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ber., 18, 299, (1885)]. A reakciót szárazon vagy valamilyen oldószerben, így tetrahidrofuránban, hexánban, toluolban, etanolban, heptánban, petróleum-éterben, xilolban, benzolban, etilacetátban, terc-butilacetátban, 1,2-diklóretánban, izopropanolban, dioxánban, ciklohexánban vagy más hasonlóban, vagy azok elegyében hajthatjuk végre. A reakciót 0°C és az alkalmazott oldószer visszafolyató hűtő alatti forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakció alatt képződött vizet Dean Stark-féle víz elválasztóval vagy valamilyen víz megkötővel, így molekulaszűrővel távolíthatjuk el. A reakciót valamilyen inert atmoszférában, így nitrogéngázban, héliumgázban vagy argongázban hajthatjuk végre. A reakciót valamilyen sav, így ecet-, propán-, vaj-, izovaj-, pivaloil-, *p*-toluolszulfon-, kámforszulfon-, benzolszulfon-, trifluorecet-, klórecet-, klórpropán-, fenilecet-, fenilpropán-, malon-, borostyánkő-, benzoe-, halogénezett benzoe-, toluil- vagy más hasonló sav jelenlétében végezhetjük el. Alkalmazhatók még ásványi sa-

vak, így sósav vagy hidrogén-bromid. A reakció hossza 5 perc és 72 óra, előnyösen 1 és 48 óra között lehet.

2. útvonal: 2. reakcióvázlat

Az (1c) általános képletű vegyület – ahol a szimbólumok jelentése a fenti, és L^1 jelentése távozó csoport, így halogénatom, *p*-toluolszulfonát-, metánszulfonát-, trifluormetánszulfonát- vagy más hasonló csoport – és az (1d) általános képletű vegyület, amely lehet királis vagy racém – ahol a szimbólumok jelentése a fenti –, reagáltatásával az (I) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – kapjuk. A reakciót valamilyen oldószerben, így acetonban, THF-ben, DMSO-ban, dioxánban, DMF-ben, DME-ben vagy más hasonlóban vagy azok elegyében hajthatjuk végre. Bázisok, így alkálifém-karbonátok, például K_2CO_3 , Na_2CO_3 , vagy alkálifém-hidridek, például NaH, KH alkalmazhatók. A reakciót 0°C és 180°C közötti hőmérsékleten és 1 és 48 óra alatt végezhetjük el.

3. útvonal: 3. reakcióvázlat

Az (1e) általános képletű vegyület – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – és az (1d) általános képletű vegyület – amely lehet királis vagy racém és ahol a szimbólumok jelentése a fenti – közötti reakciót valamilyen kapcsolószer, így DCC, EDC, triaril-foszfin/dialkil-azadikarboxilát, például $PPh_3/DEAD$ vagy $PPh_3/DIAD$ vagy más hasonló jelenlétében hajthatjuk végre. Az inert reakcióközeget például nitrogéngáz, héliumgáz vagy argongáz atmoszférával biztosíthatjuk. Oldószerként például THF-t, dioxánt, DME-t, toluolt, CH_2Cl_2 -t, $CHCl_3$ -t, CCl_4 , acetonitrilt vagy más hasonlót alkalmazhatunk. Alkalmazhatunk 0,05 és 2 ekvivalensnyi olyan vegyületet, mint például a BMAP vagy HOBT-t. A reakciót 0°C és az oldószer visszafolyató hűtő alatti forráspontja, előnyösen 20°C és 80°C közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakció hossza 0,5 óra és 24 óra, előnyösen 0,5 és 12 óra között lehet.

4. útvonal: 4. reakcióvázlat

Az (1f) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – és az (1g) általános képletű vegyülettel – ahol R^7 jelentése a fenti, kivéve a hidrogénatomot – reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek

képletében a szimbólumok jelentése a fenti és X jelentése oxigénatom. A reakciót valamilyen ródiomsó, például ródium(II)-acetát jelenlétében hajthatjuk végre. Oldószerként például benzolt, toluolt, étert, THF-t, dioxánt vagy más hasonlót alkalmazhatunk. Az R^7OH általános képletű vegyület ugyancsak alkalmazható oldószerként. Az inert reakcióközeget például nitrogéngáz, héliumgáz vagy argongáz atmoszférával biztosíthatjuk. A reakció hossza 0,25 óra és 48 óra, előnyösen 0,25 és 8 óra között lehet.

5. útvonal: 5. reakcióvázlat

Az (1h) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – az (1i) általános képletű vegyülettel – ahol a szimbólumok jelentése a fenti és R jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport – reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében a szimbólumok jelentése a fenti, és R^5 és R^6 jelentése kötés. A reakciót Wittig Horner féle reakciókörülmények között, valamilyen bázis, például alkálifém-hidrid, így NaH vagy KH, alkálifém-alkoxid, így NaOMe, NaOEt, $K^+t\text{-BuO}^-$ vagy ezek keverékei, szerves lítium vegyületek, így CH_3Li , $BuLi$, $sec\text{-BuLi}$, LDA vagy más hasonló jelenlétében hajthatjuk végre. Aprotikus oldószereket, így THF-t, dioxánt, DMF-t, DMSO-t, DME-t vagy más hasonlót alkalmazhatunk. HMPA alkalmazása kedvez a reakciófejlődésnek. A reakciót $-80^\circ C$ és $50^\circ C$, előnyösen $0^\circ C$ és $30^\circ C$ közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakció leghatékonyabb vízmentes körülmények között.

Az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^5 és R^6 jelentése kötés, hidrogéngázzal, valamilyen katalizátor, így 5-10%-os csontszenes palládium, Rh/C, Pt/C, Raney nikkel vagy más hasonló vagy ezek 5-100% tömeg/tömeg keverékeinek jelenlétében olyan (I) általános képletű vegyületé redukálhatjuk, amelynek képletében R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom. $1,01 \times 10^5$ Pa és $5,516 \times 10^5$ Pa közötti hidrogéngáz nyomás alkalmazható. Megfelelő oldószerként valamilyen alkoholt, így etanolt, metanolt, vagy más hasonlót, etilacetátot, ecetsavat vagy más hasonlót használhatunk. Alkalmazhatunk még valamilyen fém-oldószert, így magnézium alkohollal készített oldatát vagy alkoholos nátrium-amalgámot.

A találmány egyik célkitűzésének megfelelően olyan (1h) általános képletű köztiterméket biztosítunk, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W, n és Ar jelentése a fenti.

A találmány másik célkitűzésének megfelelően a fenti, új (1h) általános képletű köztitermék előállítására szolgáló eljárást biztosítunk, amely szerint az (1c) általános képletű vegyületet – ahol a képletben R^1 - R^4 és n jelentése a fenti, és L^1 jelentése halogénatom, így klór-, bróm- vagy jódatom; vagy valamilyen távozó csoport, így metánszulfonát-, trifluormetánszulfonát-, p-toluolszulfonátcsoport vagy más hasonló csoport – olyan (1j) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelynek képletében Ar jelentése a fenti.

Az (1h) általános képletű vegyület előállítására szolgáló (1c) általános képletű vegyület és (1j) általános képletű vegyület közötti reakciót egy oldószer jelenlétében, így THF, DMF, DMSO, DME vagy más hasonló jelenlétében végezhetjük el. Az inert reakcióközeget inert gázokkal, így például nitrogéngáz, argongáz vagy héliumgáz atmoszférával biztosíthatjuk. A reakciót egy bázis, így K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH vagy ezek keverékeivel hatékonyabbá tehetjük. A reakciót $20^\circ C$ és $150^\circ C$, előnyösen $30^\circ C$ és $100^\circ C$ közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakció hossza 1 óra és 24 óra, előnyösen 2 és 6 óra közötti idő alatt megy végbe.

Más módszerként, az új (1h) általános képletű köztiterméket előállíthatjuk még az (1e) általános képletű vegyület – ahol a képletben R^1 - R^4 és n jelentése a fenti – és az (1k) általános képletű vegyület – ahol Ar jelentése a fenti, és L^2 jelentése halogénatom, így fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom – közötti reakcióval. Az (1h) általános képletű vegyület előállítására szolgáló (1k) általános képletű vegyület és (1e) általános képletű vegyület közötti reakciót egy oldószer jelenlétében, így THF, DMF, DMSO, DME vagy más hasonló jelenlétében végezhetjük el. Alkalmazhatunk még oldószer elegyeket is. Az inert reakcióközeget inert gázokkal, így például nitrogéngáz, argongáz vagy héliumgáz atmoszférával biztosíthatjuk. A reakciót egy bázis, így K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH vagy ezek keverékeivel hatékonyabbá tehetjük. A reakciót $20^\circ C$ és $150^\circ C$, előnyösen $30^\circ C$ és $100^\circ C$ közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A

reakció hossza 1 óra és 24 óra, előnyösen 2 és 6 óra közötti idő alatt megy végbe.

Más módszerként, az új (1h) általános képletű köztiterméket előállíthatjuk még a fenti (1e) általános képletű vegyület és a fenti (1j) általános képletű vegyület közötti reakcióval.

Az (1e) általános képletű vegyület és (1j) általános képletű vegyület közötti reakciót valamilyen kapcsolószer, így diciklohexil-karbamid, triarilfoszfin/dialkyl-azadikarboxilát, például PPh_3 /DEAD vagy más hasonló alkalmazásával hajthatjuk végre. A reakciót valamilyen oldószerben, például THF-ben, DME-ben, CH_2Cl_2 -ban, CHCl_3 -ban, toluolban, acetonitrilben, széntetrakloridban vagy más hasonlóban hajthatjuk végre. Az inert reakcióközeget például nitrogéngáz, argongáz vagy héliumgáz atmoszférával biztosíthatjuk. A reakciót 0,05 és 2 ekvivalensnyi közötti BMAP vagy HOBT alkalmazásával tehetjük hatékonyá. A reakciót 0°C és 100°C , előnyösen 20°C és 80°C közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakció hossza 0,5 óra és 24 óra, előnyösen 6 és 12 óra között lehet.

A találmány másik kiviteli módjában eljárást biztosítunk az (1c) és (1e) általános képletű vegyületek előállítására a 6. reakcióvázlat szerint, amelynek megfelelően az (1a) általános képletű vegyületet – ahol a képletben $\text{R}^1\text{-R}^4$ jelentése a fenti – az (1l) általános képletű aminoalkohol-származékkal – ahol a képletben n jelentése a fenti – vagy az (1m) általános képletű aminoszármazékkal – ahol a képletben L^1 és n jelentése a fenti – reagáltatjuk, így az (1c) vagy az (1e) általános képletű köztiterméket kapjuk. Az (1a) általános képletű vegyület és az (1l) vagy az (1m) általános képletű vegyület közötti reakciót szárazon vagy valamilyen oldószerben, így tetrahidrofuranban, hexánban, toluolban, etanolban, heptánban, petróleum-éterben, xilolban, benzolban, etilacetátban, terc-butilacetátban, 1,2-diklóretánban, izo-propanolban, dioxánban, ciklohexánban vagy más hasonlóban, vagy azok elegyében hajthatjuk végre. A reakciót 0°C és az alkalmazott oldószer visszafolyató hűtő alatti forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A reakció alatt képződött vizet Dean Stark-féle víz elválasztóval vagy valamilyen víz megkötővel, így molekulaszűrővel távolíthatjuk el. A reakciót valamilyen inert atmoszférában, így nitrogéngázban, héliumgázban

vagy argongázban hajthatjuk végre. A reakciót valamilyen sav, így ecet-, propán-, vaj-, izovaj-, pivaloil-, *p*-toluolszulfon-, kámforszulfon-, benzolszulfon-, trifluorecet-, klórecet-, klórpropán-, fenilecet-, fenilpropán-, malon-, borostyánkő-, benzoe-, halogénezett benzoe-, toluil- vagy más hasonló sav jelenlétében végezhetjük el.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több királis centrumot tartalmaznak, így sztereoizomer formában is előfordulhatnak. A találmány szerinti vegyületek sztereoizomereit egy vagy több alábbi eljárással állíthatjuk elő:

i. egy vagy több reagenst tiszta izomer formájában alkalmazhatunk, így például az (1b) vagy az (1d) általános képletű vegyületet tiszta sztereoizomerként alkalmazhatjuk;

ii. a redukálás során optikailag tiszta katalizátorokat vagy fémkatalizátorokat vagy királis ligandumokat alkalmazhatunk. A fémkatalizátor például ródium, ruténium, indium vagy más hasonló lehet. A királis ligandumok előnyösen királis foszfinok lehetnek [ld. Principles of Asymmetric synthesis J E Baldwin Ed., Tetrahedron series, volume 14, 311-316. o.];

iii. sztereoizomer elegyeket hagyományos módszerekkel, így például mikrobás rezolválással, vagy királis savakkal vagy királis bázisokkal képzett diasztereomer sókból történő rezolválással lehet elválasztani. Királis savként például borkő-, mandula-, tej-, kámforszulfonsav, valamely aminosav vagy más hasonló sav alkalmazható. Királis bázisként például valamely cinchona alkaloid, brucin, valamely bázikus aminosav, így lizin, arginin vagy más hasonló alkalmazható;

iv. egy sztereoizomer elegyet rezolválhatunk még kémiai úton, így a vegyületet egy királis vegyülettel, például királis aminokkal, királis savakkal, királis aminoalkoholokkal, aminosavakkal 1:1 arányú diasztereomer elegyekké alakíthatjuk, a kapott diasztereomereket frakcionált kristályosítási, kromatográfiás vagy más hasonló hagyományos módszerrel elválaszthatjuk, majd a kapott származékot megfelelően hasítjuk [ld. Jaques és mtsai., „Enantiomers, Racemates and Resolution”, Wiley Interscience (1981)].

A találmány oltalmi köréhez tartozó találmány szerinti vegyületek gyógyásza-



tilag elfogadható sóit úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet 1-6 ekvivalensnyi bázissal, így nátrium-hidriddel, nátrium-metoxiddal, nátrium-etoxiddal, nátrium-hidroxiddal, kálium-*terc*-butoxiddal, kalcium-hidroxiddal, kalcium-acetáttal, kalcium-kloriddal, magnézium-hidroxiddal, magnézium-kloriddal vagy más hasonlóval kezeljük. Oldószerként alkalmazhatunk például vizet, acetont, éter, THF-t, metanolt, etanolt, *terc*-butanolt, dioxánt, izopropanolt izopropilétert vagy ezek elegyét. Szerves bázisokat, például lizint, arginint, metil-benzilamint, etanolamint, dietanolamint, trometamint, kolint, guanidint vagy ezek származékait alkalmazhatjuk. A savaddíciós sókat – ahol az lehetséges – valamilyen savval, így borkő-, mandula-, hangya-, malein-, tej-, szalicil-, citrom-, aszkorbin-, benzolszulfon-, p-toluolszulfon-, hidroxinaftalin-, metánszulfon-, alma-ecet-, benzoe-, borostyánkő-, palmitin-, só-, kén-, salétromsavval vagy hidrogénbromiddal történő kezeléssel, valamilyen oldószerben, így vízben, alkoholban, éterben, etilacetátban, dioxánban, DMF-ben, rövid szénláncú alkilketonban, így acetonban vagy ezek elegyeiben állíthatjuk elő.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyület különböző polimorf formáit úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet különböző körülmények között, így különböző oldószerekből vagy oldószerelegyekből kristályosítjuk, eltérő átkristályosítási arányokkal, eltérő kristályosítási módszerek, így lassú hűtés, gyors hűtés vagy egy nagyon gyors hűtés vagy a kristályosítás alatti fokozatos hűtés alkalmazásával. A különböző polimorf formákat előállíthatjuk még a vegyület hevítésével, megolvasztásával, majd az olvadék fokozatos vagy gyors hűtésével, a vegyület vákuumban vagy inert atmoszférában történő hevítésével vagy olvasztásával, majd az olvadék vákuumban vagy inert atmoszférában történő hűtésével. A különböző polimorf formákat differenciálkaloriméterrel, porröntgendiffrakcióval, IR-spektroszkópiával vagy szilárd mintán elvégzett NMR-spektroszkópiával azonosíthatjuk.

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, annak származékát, analógját, tautomer formáját, sztereoizomerét, polimorf formáját, gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy gyógyszerészetileg elfogadható szolvátját, valamint a gyógyszeré-

szetben alkalmazott hordozóanyagokat, hígítószereket és más hasonlót.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt előállíthatjuk hagyományos módszerekkel, így például a Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19-ik kiadás, 1995, szakirodalmi hivatkozási helyen ismertetett valamely módszerrel. A készítmény hagyományos kiszerelésben lehet, így például kapszula, tabletta, por, oldat, szuszpenzió, szirup, aeroszol vagy helyi alkalmazású kiszerelési formában. A készítmény tartalmazhat megfelelő szilárd vagy folyadék hordozóanyagot vagy a megfelelő steril közegben lehet injektálható oldat vagy szuszpenzió készítéséhez. A készítmény a hatóanyag tömegére vonatkoztatva tartalmazhat 0,5 és 20 % között, előnyösen 0,5 és 10 % között gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot, adalékanyagot, hígítószert, oldószert vagy más hasonlót.

Az (I) általános képletű vegyületet vagy a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját és az azzal társuló gyógyszerészetileg elfogadható adalékanyagot, így hordozóanyagot vagy hígítószert tartalmazó tipikus készítmény valamely hordozóanyag segítségével hígított, vagy valamilyen hordozóban kapszulázott, ilyen hordozó a kapszula, tasak, papír vagy valamilyen tartály. Amennyiben a hordozóanyag hígítószerként is szolgál, az lehet szilárd, fél-szilárd vagy folyadék halmazállapotú, és így a hatóanyag vivőanyagaként, adalékanyagaként vagy közegeként működik. A hatóanyagot valamely granulált, szilárd tartályra, például egy tasakra abszorbeálható. Megfelelő hordozóanyagként például vizet, valamely sóoldatot, valamely alkoholt, valamely polietilénlikolt, polihidroxietoxilezett ricinusolajat, mogyoró olajat, olívaolajat, zselatint, laktózt, gipszet, szacharózt, ciklodextrint, amilózt, magnézium-sztearátot, talkumot, zselatint, agar-agart, pektint, gumiarábikumot, sztearinsavat vagy valamely (rövid szénláncú alkil)-celullóz-étert, kovasavat, valamely zsírsavat, valamely zsírsav-amint, valamely zsírsav-monogliceridet vagy -digliceridet, valamely pentaeritrol-zsírsav-észtert, polioxietilént, hidroximetilcellulózt vagy polivinilpirrolidont alkalmazhatunk. Hasonlóan a hordozóanyag vagy a hígítószer tartalmazhat még bármely a szakirodalomban ismert elnyújtott felszabadulást elősegítő anyagot, így például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot, önmagában vagy valamilyen

gyantával elegyítve. A találmány szerinti készítmény tartalmazhat továbbá síkosítóanyagot, emulgeáló- és/vagy szuszpendálószer, tartósítószerket, édesítőszerket vagy ízesítőszerket. A találmány szerinti készítmény a szakirodalomban ismert eljárások szerint eljárva úgy formázható, hogy a páciensnek történő adagolást követően gyors, elnyújtott vagy késleltetett hatóanyag felszabadulást biztosítsunk.

A találmány szerinti készítmény sterilizálható és kívánt esetben kiegészítő anyagokkal, emulgálószerekkel, pufferekkel és/vagy színezőanyagokkal és más hasonlóval elegyíthető, azzal a feltétellel, hogy a fenti adalékanyagok ne reagáljanak károsan a hatóanyaggal.

Az adagolási útvonal olyan útvonal lehet, amellyel a hatóanyag hatékonyan szállítható a kívánt hatáshelyre, ilyen útvonal például a szájon keresztüli, az orron keresztüli, a transzdermális, pulmonáris vagy parenterális, így rektális, depot, szubkután, intravénás, intrauretrális, intramuszkuláris, orron keresztüli adagolásra alkalmas dózisforma, szemészeti oldat vagy kenőcs, előnyösen szájon keresztüli adagolásra alkalmas dózisforma.

Amennyiben a szájon keresztüli adagoláshoz egy szilárd hordozóanyagot alkalmazunk a készítmény lehet tablettázva, kemény zselatin kapszulába helyezett por vagy pellet formában vagy pasztilla vagy szögletes tablettá. Amennyiben folyékony hordozóanyagot alkalmazunk a készítmény szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula vagy injektálható steril folyadék, így vizes vagy nem-vizes folyadék szuszpenzió vagy oldat formában lehet.

Orron keresztüli adagoláshoz a készítmény valamilyen folyékony hordozóanyagba oldva vagy szuszpendálva tartalmazhatja az (I) általános képletű vegyületet. A hordozóanyag további adalékanyagokat, így oldhatóságot elősegítő szereket, például propilén-glikolt, felületaktív anyagot, abszorpciót fokozó anyagot, például lecitint (foszfatidilkolin) vagy ciklodextrint vagy tartósítószerket, például valamely parabént tartalmazhat.

Parenterális alkalmazásra különösen megfelelők az injektálható oldatok vagy szuszpenziók, előnyösen az olyan vizes oldatok, amelyekben a hatóanyag poli-

hidroxilezett ricinusolajban van oldva.

Orális alkalmazásra különösen megfelelők az olyan tabletták, drazsék vagy kapszulák, amelyek hordozóanyagként vagy kötőanyagként talkumot és/vagy szénhidrátot tartalmaznak. A tabletták, drazsék és kapszulák esetében hordozóanyagként előnyösen laktózt, kukoricakeményítőt és/vagy burgonyakeményítőt alkalmazhatunk. A szirupokat és elixíreket olyan esetekben használhatjuk, amikor édesített vivőanyagot alkalmazhatunk.

Egy tipikus, hagyományos tablettázó módszerrel előállítható tabletta az alábbiakat tartalmazhatja:

Mag:

Hatóanyag (szabad vegyület vagy sója)	5,0 mg
Kolloid szilícium-dioxid (gyártó cég: Aerosil)	1,5 mg
Mikrokristályos cellulóz (gyártó cég: Avicel)	70,0 mg
Módosított cellulóz gumi (gyártó cég: Ac-Di-Sol)	7,5 mg
Magnézium-sztearát	ad

Bevonat

HPMC kb.	9,0 mg
*Mywacett 9-40 T kb.	0,8 mg

*Acilezett monoglicerid, amelyet lágyítószerként alkalmazunk a bevonatanyagban.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy az azokat tartalmazó készítmények alkalmasak anyagcserezavarok okozta betegségek, így hiperlipidémia, inzulin rezisztencia, leptin-rezisztencia, hiperglikémia, elhízás vagy gyulladás kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak hiperkoleszterinémia, családi hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia, 2. típusú diabétesz, diszlipidémia, X szindrómával társuló rendellenességek, így például magas vérnyomás, elhízás, inzulin rezisztencia, koronáriás szívbetegségek, érelmeszesedés, xantóma, szélütés, perifériás érbetegségek és társuló rendellenességek, diabeteszes szövődmények, bizo-

nyos vesebetegségek, így glomerulonefritisz, glomeruloszklerózis, nefrozis szindróma, magas vérnyomásos nefroszklerózis, retinopátia, nefropátia, psoriasis, policisztás ovarium szindróma, csontritkulás, gyulladásos bélbetegség, érlemeszesedés, xantóma, disztrofia myotonica, érlemeszesedés, xantóma, hasnyálmirigy gyulladás vagy rák kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket az ilyen kezelést, megelőzést, kiküszöbölést, csillapítást vagy enyhülés igénylő emlősnek, különösen embernek adagolhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek széles dózistartományban hatásosak, azonban a készítmény pontos dózisa, adagolási útvonala és formája a kezelendő egyedtől függ, és azt az egyed kezeléséért felelős orvos vagy állatorvos határozza meg. Általában körülbelül 0,025 mg és körülbelül 200 mg közötti, előnyösen körülbelül 0,1 mg és körülbelül 100 mg napi dózis adagolható. A dózisegység hatóanyagként valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt általában körülbelül 0,001 mg és körülbelül 100 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. Az orron keresztüli, szájon keresztüli, transzdermális vagy pulmonáris adagolásra alkalmas dózisformák általában hatóanyagként valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel együtt általában körülbelül 0,001 mg és körülbelül 100 mg, előnyösen körülbelül 0,01 mg és körülbelül 50 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A találmány további tárgya módszer a fenti betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány további tárgya egy vagy több (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóinak alkalmazása a fenti betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére használható gyógyszer előállítására.

A találmány tárgya még a találmány szerinti vegyületek alkalmazása sztatín-, glitazon-, szulfonilkarbamid-, fibrinsavszármazékokkal, α -glikozidáz inhibitorokkal vagy antioxidánsokkal együtt.

A találmány a továbbiakban az alábbi szemléltető, nem korlátozó jellegű példákkal illusztráljuk.

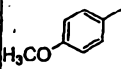
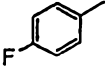
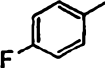
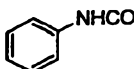
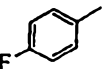
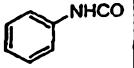
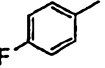
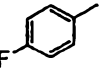
1. preparátum

1-(2-Hidroxietyl)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol [(2) képletű vegyület]

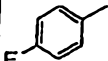
5 g hexán-2,5-dion, 26,7 g etanolamin és 23,26 g trimetilecetsav 5 ml n-heptán : tetrahidrofurán : toluol (4:1:1) oldószerkeleggyel készített oldatát keverés közben 110-120°C hőmérsékleten visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakció alatt képződött vizet azeotrop módon, 3-4 óra alatt eltávolítjuk. A kapott maradékot diklórmétánban (30 ml) oldjuk, 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, 30 ml vízzel, 30 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk (vízmentes Na₂SO₄-gyel), majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott, olajos masszaserű nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel (szilikagél 100-200), futtatószerként etilacetát:hexán (2:8) oldószerkeleggyet alkalmazva tisztítjuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

A fenti 1. előállítás szerinti eljárással azonos módon eljárva, a megfelelő szubsztituált diketonszármazékokból kiindulva állítjuk elő az alábbi (1a) általános képletű vegyületeket (amelyeket az 1. táblázatban mutatunk be). A kiindulási anyagként használt diketonszármazékokat a szakirodalomban ismert eljárásokkal állítjuk elő.

1. táblázat

Vegy. sz.	(1a) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm./ (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
1.	H	H	H	H	2	111	98	---
2.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	139	65	2,21 (6H, s); 3,70-3,72 (2H, m); 3,89 (2H, t, J = 5,8 Hz); 5,76 (2H, s).
3.	i-Pr		H	i-Pr	2	271	42	1,25 (12H, 4d, J=6,5 Hz); 2,97 (1H, sept, J = 6,7 Hz); 3,24 (1H, sep, J = 6,7 Hz); 3,85 (2H, m); 4,1 (2H, t, J = 7 Hz); 5,87 (1H, s); 7,19-7,32 (5H, m)
4.	i-Pr	H	H		2	259	84	1,27 (6H, d, J = 6,5 Hz); 2,99-3,04 (1H, m); 3,53 (2H, t, J = 6,15 Hz); 3,82 (3H, s); 4,09 (2H, t, J = 6,2 Hz); 5,96 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,67 (1H, d, J = 3,48 Hz); 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz); 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz)
5.	i-Pr	H	H		2	247	---	1,27 (6H, d, J = 6,0 Hz); 2,97-3,06 (1H, m); 3,53 (2H, t, J = 6,0 Hz); 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz); 5,99 (1H, d, J = 3,60 Hz); 6,10 (1H, d, J = 3,3 Hz); 7,05-7,1 (2H, t, J = 8,8 Hz); 7,34-7,37 (2H, m)
6.	i-Pr	H			2	323.2 (109°C)	55	1,34 (6H, d, J = 7 Hz); 3,09 (1H, sep, J = 7 Hz); 3,57 (2H, t, J = 4,5 Hz); 4,02 (2H, t, J = 4,5 Hz); 7,03-7,30 (9H, m)
7.	i-Pr				2	442 (175 - 178°C)	52	1,47 (6H, d, J = 7,2 Hz); 3,5 - 3,6 (1H, m); 3,59 (2H, t, J = 6,2 Hz); 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz); 6,79 (1H, s); 6,91 - 7,0 (3H, m) 7,08 - 7,19 (10H, m).
8.	i-Pr				3	456 (58 - 62°C)	50	---
9.		-H	H		2	281	79	1,55 (1H, s); 3,3 (2H, dd, J = 6,0 Hz); 4,2 (2H, t, J = 6,0 Hz); 6,25 (2H, dd, J = 3,6 Hz); 7,1 (2H, t, J = 7,0 Hz); 7,4 (1H, m, J = 9,0 Hz); 7,42 - 7,47 (6H, m)

1. táblázat folyt.

Vegy. sz.	(1a) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				N =	Mol. töm./ (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
10.		-COOEt	H		2	353	55	1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,60 (1H, s, OH); 3,35 (2H, t, J = 6,0 Hz); 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz); 4,10 (2H, t, J = Hz); 6,69 (1H, s); 7,10 (2H, t, J = 9,9 Hz); 7,39 – 7,46 (7H, m)
11.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	167	68	1,2 (6H, d, J = 8 Hz); 2,2 (3H, s); 2,94 (1H, septet); 3,77 (2H, t, J = 6,9 Hz); 3,97 (2H, t, J = 6,9 Hz)

2. preparátum

Más módszerként az 1. táblázat szerinti 8. vegyületet a megfelelő aldehid-származékból kiindulva jobb hozammal is előállíthatjuk. Ezt az eljárást az alábbiakban ismertetjük:

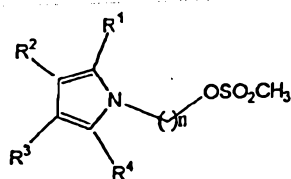
2 g megfelelő aldehidszármazék és 0,167 g nátrium-bórhidrid elegyét 20 ml abszolút etanolban oldunk. A kapott elegyet 2 óra hosszat 0 és 5°C közötti hőmérsékleten keverjük. A kapott szilárd anyagot 40 ml jéggel hűtött vízzel hígítjuk, 15 percig keverjük, szűrjük, majd 2 X 10 ml vízzel mossuk, vákuumozott szárítószekrényben, 2 g 100%-os foszfor-pentoxid felett szárítjuk.

3. preparátum

2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)etil-szulfonát [(3) képletű vegyület]

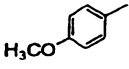
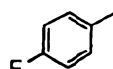
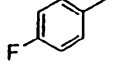
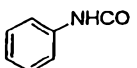
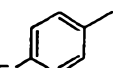
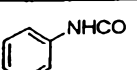
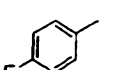
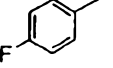
0°C hőmérsékleten 3,0 g 1. előállítás szerinti (2) képletű vegyület 11 ml trietilaminnal készített elegyéhez 5 g metán-szulfonilkloridot adagolunk, a kapott reakcióelegyet nitrogéngáz atmoszférában 1 óra hosszat keverjük 0°C hőmérsékleten. A kapott elegyet körülbelül 20 és 25°C közötti hőmérsékletre melegítjük, majd ezen a hőmérsékleten körülbelül 2 óra hosszat keverjük (TLC). A reakció befejezése után 30 ml vizet adagolunk, majd a szerves réteget elválasztjuk. A kapott elegyet 20 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, 20 ml vízzel, 20 ml telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk. A szerves réteget csökkentett nyomá-

son bepároljuk. A kapott nyersterméket tisztítás nélkül a következő lépésben használjuk. A 3. előállítás szerinti eljárással azonos módon eljárva, a megfelelő, az 1. táblázat szerinti (1a) képletű szubsztituált pirrol-származékokból kiindulva állítjuk elő az (1c) általános képletű vegyületeket (amelyeket az alábbi 2. táblázatban mutatunk be).



2. táblázat

(1c)

Vegy. sz.	(1c) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm./ (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
12.	H	H	H	H	2	189	26	2,7 (3H, s); 4,43 (2H, t, J = 5,2 Hz); 6,17 (2H, t, J = 2,1 Hz); 6,7 (2H, t, J = 2,1 Hz);
13.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	217	64	2,23 (6H, s); 2,68 (3H, s); 4,08 (2H, t, J = 5,8 Hz); 4,34 (2H, t, J = 5,8 Hz); 5,78 (2H, s)
14.	i-Pr		H	i-Pr	2	349	97	---
15.	i-Pr	H	H		2	337	99	---
16.	i-Pr	H	H		2	325	72	1,29 (6H, d, J = 6,0 Hz); 2,69 (3H, s); 2,92 – 2,99 (1H, m); 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz); 4,27 (2H, t, J = 6,0 Hz); 6,00 (1H, d, J = 3,4 Hz); 6,1 (1H, d, J = 3,4 Hz); 7,07 – 7,1 (2H, t, J = 6,0 Hz); 7,30 – 7,35 (2H, m)
17.	i-Pr	H			2	369	61	1,35 (6H, d, J = 7 Hz); 2,76 (3H, s); 3,0 – 3,05 (1H, m); 4,05 (2H, t, J = 6,2 Hz); 4,15 (2H, t, J = 6 Hz); 6,22 (1H, s); 7,07 – 7,30 (9H, m)
18.	i-Pr				2	520 (160 – 162 °C)	85	---
19.	i-Pr				3	534	100	---
20.		H	H		2	359	98	---

2. táblázat folyt.

Vegy. sz.	(1c) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm./ (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
21.		-COOEt	H		2	431	98,3	—
22.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	245	97,1	1,28 (6h, d, J = 7,7 Hz); 2,25 (3H, s); 2,83 – 2,92 (1H, m); 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz); 4,34 (2H, t, J = 6,9 Hz); 5,83 (2H, s).

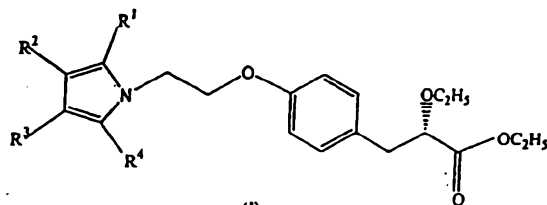
2. példa

Etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánát [(1a) képletű vegyület]

1,12 g 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropánát és 2,37 g kálium-karbonát 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát 10 percig 70-80°C hőmérsékleten keverjük, majd az elegyhez 2,3 g 13. számú mezilát-származék 10 ml dimetilformamiddal készített oldatát adagoljuk. A kapott reakcióelegyet 5 óra hosszat 70°C és 80°C közötti hőmérsékleten keverjük, majd egy éjszakán át (kb. 16 óra hosszat) hagyjuk 25°C és 30°C közötti hőmérsékleten állni. Ezután a reakcióelegyet 40 ml vízzel hígítjuk, és a terméket 2x100 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves réteget 65 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, 2x80 ml vízzel és 80 ml telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk. Az etilacetátot csökkentett nyomáson bepároljuk, így egy olajos terméket kapunk.

A kapott (3 g-nyi) nyersterméket szilikagélen, oszlopkromatográfiás módszerrel, futtatószerként kloroform:etilacetát (9:1) oldószerkeletet alkalmazva tisztítjuk, így 2,6 g tiszta, cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 89%).

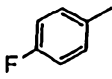
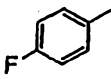
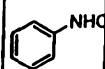
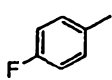
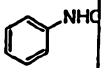
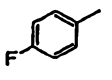
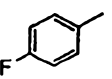
A fenti példa szerinti eljárással azonos módon eljárva, a 2. táblázat szerinti megfelelően szubsztituált pirrol-származékokból kiindulva állítjuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket (amelyeket a 3. táblázatban mutatunk be).



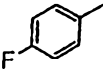
3. táblázat

Pl. sz.	(I) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm. / (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
1.	H	H	H	H	2	331	37	1,15 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J = 6,9 Hz); 2,94 (2H, dd); 3,33 – 3,38 (1H, m); 3,54 – 3,65 (1H, m); 3,95 (1H, dd); 4,12 – 4,26 (6H, m); 6,16 (2H, t, J = 2,1 Hz); 6,7 (2H, t, J = 2,1 Hz); 6,8 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz).
2.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	359	57	1,15 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,25 (3H, t, J = 6,9 Hz); 2,27 (6H, s); 2,91 – 2,94 (2H, m); 3,32 – 3,60 (2H, m); 3,97 – 4,2 (7H, m); 5,78 (2H, s); 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz).
3.	i-Pr		H	i-Pr	2	491	35	1,16 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,2 – 1,3 (15H, m); 2,94 – 2,96 (3H, m); 3,31 – 3,34 (2H, m); 3,96 (2H, t, J = 6,9 Hz); 4,1 – 4,2 (4H, m); 4,3 (2H, t, J = 6,9); 5,89 (1H, s); 6,8 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,2 – 7,33 (5H, m)
4.	i-Pr	H	H		2	479	33	1,1 (3H, t, J = 7 Hz); 1,2 (3H, t, J = 7 Hz); 1,31 (6H, d, J = 6 Hz); 3,0 – 3,1 (1H, m); 2,90 (2H, dd); 3,33 (2H, m); 3,8 (3H, s); 3,85 (2H, t); 3,92 (1H, t); 4,12 – 4,16 (2H, q, J = 7,14 Hz); 4,28 (2H, t, J = 6,8 Hz); 5,98 (1H, d, J = 3,4 Hz); 6,07 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,56 (2H, d, J = 8,6 Hz); 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz);

3. táblázat folyt.

Pl. sz.	(I) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm./ (op. °C)	Hoz. töm. %	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
5.	i-Pr	H	H		2	467	51	1,15 (3H, t, J=6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz); 1,31 (6H, d, J=6 Hz); 2,90 (2H, dd); 3,33-3,35 (1H, m); 3,84 (2H, t, J=6,6 Hz); 3,33 - 3,58 (2H, m); 3,91 - 3,95 (1H, dd); 4,12-4,19 (2H, q, J= 7,0 Hz); 4,29 (2H, t, J=6,6 Hz); 6,55 (2H, d, J=8,6 Hz); 6,10 (1H, d, J=3,5 Hz); 5,98 (1H, d, J=3,4 Hz); 7,0 - 7,1 (4H, m); 7,3 - 7,38 (2H, m)
6.	i-Pr	H			2	543	48	1,1 (3H, t, J = 6,99 Hz); 1,2 (3H, t, J = 7,1 Hz); 1,36 (6H, d, J = 7 Hz); 2,9 (2H, d, J= 6,29 Hz); 3,0 - 3,1 (1H, m); 3,3 - 3,58 (2H, m); 3,8 (2H, t, J = 6,8 Hz); 3,9 (2H, t, J = 7 Hz); 4,1 - 4,2 (4H, m); 6,2 (1H, s); 6,5 - 7,3 (13H, m).
7.	i-Pr				2	662	44	1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,49 (6H d, J = 7 Hz); 2,85 (2H, dd) 3,26 (1H, m); 3,5 (2H, m) , 3,87 (2H, t); 3,9 (1H, t); 4,09 (2H, q); 4,19 (2H, t); 6,53 (2H, d, J= 8,5 Hz) 6,79 (1H, s); 6,90 - 7,18 (16H, m)
8.	i-Pr				3	676	89	1,14 (2H, t, J = 6,9 Hz) 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); 1,53 (6H, d, J = 7 Hz); 1,97 (2H, m); 2,91 (2H, dd) 3,32 (1H, m); 3,56 (2H, m); 3,76 (2H, t); 3,93 (1H, t); 4,07 (2H, t); 4,15 (2H, q, J = 7 Hz); 6,62 - 6,65 (2H, d); 6,84 (1H, s); 6,9 - 6,98 (3H, m) ; 7,03 - 7,05 (2H, d); 7,09 - 7,18 (10H, m).
9.		H	H		2	501	15	1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz); 2,88 (2H, d, J = 6,0 Hz); 3,3 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,61 (2H, t); 3,9 (1H, m); 4,1 (2H, t, J = 7,9 Hz); 4,37 (2H, t, J = 6,0 Hz); 6,26 (2H, dd, J = 3,3 Hz); 6,9 (2H, d, J = 9,0 Hz); 7,1 (2H, m); 7,41 - 7,49 (9H, m).

3. táblázat folyt.

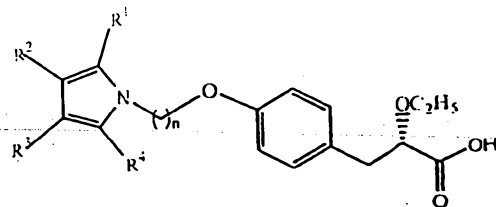
Pl. sz.	(I) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm. / (op. °C)	Hoz. töm. %	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
10.		-COOEt	H		2	573	13,5	1,1 - 1,25 (9H, m); 2,8 (2H, d, J = 6,3 Hz); 3,3 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,61 (2H, m); 3,9 (1H, t); 4,1 - 4,21 (6H, m); 6,3 (1H, s); 6,9 (2H, d, J = 9,0 Hz); 7,1 (2H, m); 7,42 - 7,47 (9H, m)
11.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	387	32,4	1,15 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,2 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,25 (6H, d, J = 6,7 Hz); 2,27 (3H, s); 2,9 - 3,0 (3H, m); 3,3 - 3,63 (2H, m); 3,96 (1H, dd,); 4,06 (2H, t, J = 6,9 Hz); 4,14 - 4,24 (4H, m); 5,83 (2H, s); 6,73 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz).

13. példa

3-{4-[2-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav [(13) képletű vegyület]

1,38 g 2. példa szerinti észterszármazék, 15 ml 3,0%-os nátrium-hidroxid-oldat 20 ml metanollal készített oldatát 10 óra hosszat 20 és 25°C közötti hőmérsékleten keverjük. Ezután a metanolt csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 20 ml vízzel hígítjuk, majd híg sósavval savanyítjuk. A kapott terméket 3x20 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves réteget 65 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, 2x80 ml vízzel és 80 ml telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, így 1,2 g olajos terméket kapunk (reakcióhozam: 94%). A kapott (3 g-nyi) nyersteget szilikagélen, oszlopkromatográfiás módszerrel, futtatószerként hexán:etilacetát (9:1) oldószerkeletet alkalmazva tisztítjuk, így 0,75 g tiszta, cím szerinti terméket kapunk (reakcióhozam: 59%).

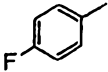
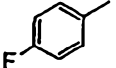
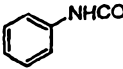
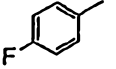
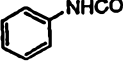
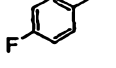
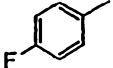
A 13. példa szerinti eljárással azonos módon eljárva, a megfelelően szubsztituált pirrol-származékokból kiindulva állítjuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket (amelyeket a 4. táblázatban mutatunk be).



4. táblázat

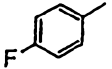
Pl. sz.	(I) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm. op. °C	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
12.	H	H	H	H	2	303	79	1,16 (3H, t, J = 6,9 Hz); 2,97 (1H, dd); 3,0 (1H, dd); 3,36 – 3,6 (2H, m); 4,01 (1H, dd); 4,17 – 4,28 (4H, m); 6,16 (2H, t, J = 2,1 Hz); 6,75 – 6,80 (4H, m); 6,7 (2H, t, J = 2,1 Hz); 6,8 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz).
13.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	331,2 (102)	59	1,18 (3H, t, J = 7 Hz); 2,28 (6H, s); 2,93 – 3,08 (2H, m); 3,45 – 3,59 (2H, m); 4,03 – 4,18 (5H, m); 5,79 (1H, s); 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz).
14.	i-Pr		H	i-Pr	2	463	48	1,12 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,2–1,3 (12H, m); 2,96 – 3,76 (7H, m); 4,03 – 4,05 (2H, m); 4,30 (2H, t, J = 6,9 Hz); 5,89 (1H, s); 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,2 – 7,33 (5H, m).
15.	i-Pr	H	H		2	451	84	1,2 (3H, t, J = 7 Hz); 1,29 (6H, d, J = 6 Hz); 2,90 (2H, dd); 3,04 – 3,06 (1H, m); 3,33 – 3,59 (2H, m); 3,8 (3H, s); 4,0 (1H, t); 3,84 (2H, t, J = 6 Hz); 4,28 (2H, t, J = 6, 7 Hz); 5,98 (1H, d, J = 3,4 Hz); 6,56 (2H, d, J = 8,6 Hz); 6,08 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,03 (2H, t, J = 8,5 Hz); 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz).

4. táblázat folyt.

Pl. sz.	(I) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm./ (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
16.	i-Pr	H	H		2	439	36	1,17 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,31 (6H, d, J = 6,9 Hz); 2,93 (2H, dd); 3,03 - 3,1 (1H, m); 3,33 - 3,58 (2H, m); 3,84 (2H, t, J = 6,5 Hz); 4,0 (1H, m); 4,29 (2H, t, J = 6,6 Hz); 6,56 (2H, d, J = 8,6 Hz); 6,10 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,00 (1H, d, J = 3,5 Hz); 7,0 - 7,1 (4H, m); 7,3 - 7,38 (2H, m).
17.	i-Pr	H			2	515 (127-128)	53	1,19 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,36 (6H, d, J = 7 Hz); 2,95 (2H, dd, J = 7,1 Hz); 3,0 - 3,1 (1H, m); 3,45 - 3,57 (2H, m); 3,83 (2H, t, J = 6,5 Hz); 4,0 - 4,04 (1H, m); 4,2 (2H, t, J = 6,7 Hz); 6,2 (1H, s); 6,5 - 7,28 (13H, m).
18.	i-Pr				2	634 (112-114)	61	0,91 (3H, t, J = 6,7 Hz); 1,45 (6H, d, J = 6,8 Hz); 2,91 (2H, dd); 3,13 (1H, m); 3,32 - 3,49 (2H, m); 3,80 (3H, m); 4,15 (2H, t, J = 6,5 Hz); 6,46 (2H, d); 6,78 (1H, s); 6,86 - 7,18 (16H, m).
19.	i-Pr				3	648 (114-116)	24	1,1 (3H, t, J = 7 Hz); 1,47 (6H, d, J = 7 Hz); 1,91 (2H, m); 3,01 (2H, dd); 3,41 (1H, m); 3,98 (1H, t); 3,71 (2H, t, J = 6 Hz); 4,02 (2H, t, J = 7,2 Hz); 6,59 (1H, t); 6,78 (1H, s); 6,9 (2H, m); 7,1 (10H, m).
20.		-H	H		2	473	60.3	0,9 (3H, t); 2,6 (1H, t); 2,9 (2H, d); 3,2 (1H, m); 3,5 (2H, t); 3,6 (1H, m); 6,21 (2H, dd, J = 3 Hz); 6,9 (2H, d); 7,0 (2H, t, J = 9,0 Hz); 7,31 - 7,6 (9H, m).



4. táblázat folyt.

Pl. sz.	(I) vegy. pirrolgyűrűjének szubsztituensei				n =	Mol. töm. / (op. °C)	Hozam (töm. %)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
21.		-COOEt	H		2	545	83	0,9 (3H, t); 2,6 (1H, t); 2,9 (2H, d); 3,2 (1H, m); 3,5 (2H, t); 3,6 (1H, m); 6,7 (1H, s); 6,9 (2H, d); 7,1 (2H, t); 7,29 – 7,6 (9H, m).
22.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	359	20	1,17 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,26 (6H, d, J = 6,7 Hz); 2,27 (3H, s); 2,9 – 3,0 (1H, m); 3,07 (1H, dd); 3,42 – 3,58 (2H, m); 4,02 – 4,08 (3H, m); 4,2 (2H, t, J = 6,3 Hz); 5,83 (2H, s); 6,7 (2H, d, J = 8 Hz); 7,15 (2H, d, J = 8 Hz).

23-33. példák szerinti vegyületek a 12-22. példákban előállított savszármazékok megfelelő nátriumsói.

26. példa**3-{4-[2-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav nátriumsója****[(26) képletű vegyület]**

0,64 g fenti 15. példában előállított savszármazékot 20 ml metanolban felvesszünk, majd 0,056 g nátrium-hidroxidot adagolunk és 3 óra hosszat 20 °C és 25°C közötti hőmérsékleten keverjük. Ezután a metanolt csökkentett nyomáson bepároljuk, így 0,5 g cím szerinti terméket kapunk.

34-44. példák szerinti vegyületek a 12-22. példákban előállított savszármazékok megfelelő kalciumsói.

37. példa**3-{4-[2-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav kalciumsója****[(37) képletű vegyület]**

0,5 g fenti 26. példában előállított savszármazékot 20 ml metanolban felvesszünk, majd 0,195 g kalcium-acetáttal 20 és 25°C közötti hőmérsékleten kezeljük.



Ezután 50 ml vizet adagolunk, így a savszármazék kalcium sója kicsapódik. A kapott csapadékot szűrjük, vízzel, majd 2x20 ml diizopropil-éterrel mossuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

Azonos módon vagy a szakirodalomban ismert eljárásokkal megfelelő savakból vagy bázisokból kiindulva hasonló, további gyógyszerészetileg elfogadható sókat állíthatunk elő.

A találmány szerinti vegyületek csökkentik a vér rendezetlen cukorszintjét, triglicerid-, teljes koleszterin-, LDL- és VLDL-szintjét és növelik a HDL-szintet. Ezeket az alábbi *in vivo* állatkísérletekkel igazoltuk.

A vegyületek ***in vivo* hatékonyságának igazolása:**

1. Plazma triglicerid- és teljes koleszterinszint csökkentő hatás Swiss albino egereknél:

Hím Swiss albino egereket (SAM) szereztünk be a NIN intézettől (Hyderabad, India) és Zydus állattenyésztőben tenyésztettük. Az állatokat 12 órás fény-sötétség ciklusok alatt, $25 \pm 1^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartottuk. Az állatokat szabványos laboratóriumi táppal (beszerzés helye: NIN, Hyderabad, India) tápláltuk, és kívánság szerinti mennyiségű vizet kaptak. Kísérleteinkhez 20 és 25 g közötti testtömegű egereket használtunk.

A tesztvegyületeket 6 napon keresztül 0,3 és 50 mg/kg testtömeg/nap dózisban adagoltuk az egereknek. A kontroll egereket hordozóanyaggal (10 ml/kg dózis, 0,25 %-os karboximetilcellulóz) kezeltük.

A vérmintákat jóllakott állapotban, a gyógyszer adagolása után egy órával a 0. és 6. napon vettük. A vért egy nem-heparinézett kapillárison keresztül retro-orbitális szinuszból vettük, és a szérum triglicerid- és teljes koleszterinszintjét meghatároztuk [Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H., O. kiadó, 211-214 o. (1963); Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 6:24-27 (1969)]. A plazma triglicerid- és teljes koleszterinszintjének meghatározását kereskedelmi forgalomban kapható kiték (gyártó cég: Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India) segítségével végeztük el.

A triglicerid/teljes koleszterinszint csökkenés százalékarányát az alábbi képlet

segítségével számoltuk ki:

$$\text{Csökkenés százalékaránya (\%)} = 1 - \frac{[\text{TT/TO}] \text{ TT}}{\text{TC/OC}} \times 100$$

OC= 0. nap kontroll csoport értéke OT= 0. nap kezelt csoport értéke

TC= teszt nap kontroll csoport értéke TT= teszt nap kezelt csoport értéke

2. Koleszterinszint-csökkentő hatás hiperkoleszterinémiás patkány modellnél:

Zydus állattenyésztőben tenyésztett hím Sprague Dawley patkányokat 12 órás fény-sötétség ciklusok alatt, $25 \pm 1^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartottunk. A kísérleteinkhez 180 és 200 g közötti testtömegű patkányokat használtunk. Az állatokat úgy tettük hiperkoleszterinémiássá, hogy azokat 15 napon keresztül 2%-os koleszterinnel és 1%-os nátrium-koláttal elkevert szabványos laboratóriumi táppal (beszerzés helye: NIN, Hyderabad, India) tápláltuk, és kívánság szerinti mennyiségű vizet kaptak. A kísérletek alatt az állatokat azonos étrenden tartottuk [Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C. and Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normal and hyperlipidemic rats. *Atherosclerosis*. 74: 215-225 (1988)].

A tesztvegyületeket 6 napon keresztül 0,1 és 50 mg/kg testtömeg/nap dózisban adagoltuk az egereknek. A kontroll egereket hordozóanyaggal (10 ml/kg dózis, 0,25 %-os karboximetilcellulóz) kezeltük.

A vérmintákat jóllakott állapotban, a gyógyszeradagolása után egy órával a 0. és 6. napon vettük. A vért egy nem-heparinezett kapillárison keresztül retro-orbitális szinuszból vettük, és a szérum minták triglicerid-, teljes koleszterin- és HDL-szintjét kereskedelmi forgalomban kapható kiték (gyártó cég: Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India) segítségével határoztuk meg. A koleszterin LDL és a VLDL-szintjét a teljes koleszterin-, HDL- és trigliceridszintre kapott értékekből határoztuk meg. A különböző vizsgált paraméterek csökkenéseit az alábbi képlettel számoltuk ki:

Koleszterin **LDL**-szintje (mg/dl) = teljes koleszterin – koleszterin HDL-szintje – triglicerid

Koleszterin **VLDL**-szintje (mg/dl) = teljes koleszterin – koleszterin HDL-szintje – koleszterin LDL-szintje

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület, annak származéka, analógja, tautomer formái, sztereoizomerei, polimorf formái, gyógyszerészetileg elfogadható sói, gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjai, ahol a képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 közül egy vagy több jelentése egyaránt vagy egymástól függetlenül

hidrogén- vagy halogénatom, perhaloalkil-, hidroxil-, tio-, amino-, nitro-, ciano-, formil-, amidino-, guanidino-, vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport: egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkenil-, bicikloalkil-, bicikloalkenil-, 1-12 szénatomos alkoxi-, ciklo(3-7 szénatomos)alkoxi-, aril-, ariloxi-, aralkil-, aralkoxi-, heterociklil-, heteroaril-, heterociklilalkil-, heteroaralkil-, heteroariloxi-, heteroaralkoxi-, heterociklilalkiloxi-, acil-, aciloxi-, acilamino-, monoalkilamino-, dialkilamino-, arilamino-, aralkilamino-, alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, heterocikloalkoxikarbonil-, heteroariloxikarbonil-, heteroaralkoxikarbonil-, hidroxialkil-, aminoalkil-, monoalkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxialkil-, ariloxialkil-, aralkoxialkil-, alkiltio-, tioalkil-, alkoxikarbonilamino-, ariloxikarbonilamino-, aralkiloxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, alkilaminokarbonilamino-, alkilamidino-, alkilguanidino-, dialkilguanidino-, hidrazino-, hidroxilaminocsoport, karbonsav és származékai, szulfonsav és származékai, foszfonsav és származékai; vagy

a szomszédos R^2 és R^3 együtt egy olyan öt- vagy hattagú gyűrűt képezhet, amely adott esetben egy vagy több kettős kötést tartalmazhat és adott esetben egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatomból kiválasztott heteroatomot tartalmazhat;

n értéke 1 és 8 közötti egész szám;

W jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy NR^9 általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése alkil- vagy arilcsoport;

Ar jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, kétvegyértékű, egyedüli vagy fuzionált aromás, heteroaromás vagy heterociklusos csoport;

R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom vagy együtt egy kötést képez; vagy R^5 és R^6 jelenthet még hidroxil-, alkil-, alkoxycsoportot, halogénatomot, acilcsoportot, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, perfluoralkilcsoport vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, heterociklil-, alkoxialkil-, ariloxialkil-, alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil-, cikloalkiloxikarbonil-, alkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil- vagy acilcsoport;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom;

Z jelentése oxigén vagy NR^{10} általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport alkil-, aril-, aralkil-, hidroxialkil-, aminoalkil-, heteroaril- vagy heteroaralkilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, heterociklil-, heterociklilalkil-, hidroxialkil-, alkoxialkil- vagy alkilaminoalkilcsoport; vagy R^{10} és R^8 együtt egy olyan öt- vagy hatagú, szubsztituált vagy szubsztituálatlan ciklusos szerkezetet képezhet, amely szénatomokat vagy egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatomból kiválasztott heteroatomot tartalmazhat.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, melynek képletében az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 csoport jelentése halogénatom, hidroxil-, nitrocsoport vagy valamely alábbi szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport: alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, cikloalkoxi-, aril-, aralkil-, aralkoxialkil-, heterociklil-, heteroaril-, heteroaralkil-, acil-, aciloxi-, hidroxialkil-, amino-, acilamino-, arilamino-, aminoalkil-, ariloxi-, aralkoxi-, alkilamino-, alkoxialkil-, alkiltio-, tioalkil-csoport, karbonsav vagy származéka, szulfonsav vagy származéka, foszfonsav vagy származéka lehet.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, melynek képletében Ar csoport jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan kétvegyértékű fenilén-, naftilén-, benzofuril-, indolil-, indolinil-, kinolinil-, azaindolil-, azaindolinil-, benzotiazolil- vagy benzoxazolil-csoport.



4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, melynek képletében Ar csoport jelentése halogénatom vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, haloalkil-, haloalkoxi-, acil-, amino-, acilamino-, tiocsoport, karbonsav vagy szulfonsav és származéka vagy foszfonsav és származéka.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, oltalmi körébe tartozó:

- (±)-etil-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (+)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (-)-etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoát
- (±)-etil-3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxi-



propanoát

(+)-etil-3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-karboxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil-2-etoxi]-
propanoát

(-)-etil-3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-karboxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil-2-etoxi]-
propanoát

(±)-etil-3-(4-[2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi]fenil)-
-2-etoxipropanoát

(+)-etil-3-(4-[2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi]fenil)-
-2-etoxipropanoát

(-)-etil-3-(4-[2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi]fenil)-
-2-etoxipropanoát

(±)-etil-3-(4-[3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi]-
fenil)-2-etoxipropanoát

(+)-etil-3-(4-[3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi]-
fenil)-2-etoxipropanoát

(-)-etil-3-(4-[3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi]-
fenil)-2-etoxipropanoát

(±)-etil-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát

(+)-etil-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát

(-)-etil-3-{4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoát

(±)-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható
sói;

(+)-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható
sói;

(-)-3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható
sói;

(±)-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg
elfogadható sói;

(+)-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg

elfogadható sói;

(-)-3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(±)-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(+)-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(-)-3-{4-[2-(2,5-diizopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(±)-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(+)-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(-)-3-(4-{2-[2-izopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(±)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(+)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(-)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(±)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(+)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(-)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(±)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészetileg elfogadható sói;

- (+)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (±)-3-[4-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (+)-3-[4-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (-)-3-[4-[2-(2-fenil-3-karbetoxi-5-(4-fluorfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (±)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (+)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (±)-3-(4-{3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (+)-3-(4-{3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (-)-3-(4-{3-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (±)-3-[4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói;
- (+)-3-[4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói; és
- (-)-3-[4-[2-(2-izopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánsav és gyógyszerészeti­leg elfogadható sói.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol R^1 ,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W, X, Y, Z, Ar és n jelentése a fenti – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (1a) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – királis vagy racém (1b) általános képletű vegyülettel – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – kapjuk;

b) az (1c) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti és L^1 jelentése távozó csoport – királis vagy racém (1d) általános képletű vegyülettel – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – kapjuk;

c) az (1e) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – királis vagy racém (1d) általános képletű vegyülettel – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – reagáltatjuk;

d) az (1f) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – az (1g) általános képletű vegyülettel – ahol R^7 jelentése a fenti, kivéve a hidrogénatomot – reagáltatjuk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében a szimbólumok jelentése a fenti és X jelentése oxigénatom;

e) Az (1h) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti – és az (1i) általános képletű vegyületet – ahol a szimbólumok jelentése a fenti és R jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport – reagáltatjuk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében a szimbólumok jelentése a fenti és R^5 és R^6 jelentése kötés.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kívánt esetben valamely alábbi reakciólépést hajtunk végre:

i. valamely (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületé alakítunk;

ii. eltávolítjuk valamennyi védőcsoportot;

iii. a racém elegyet ismert eljárásokkal tiszta enantiomer vegyületekké rezolváljuk;

iv. előállítjuk az (I) általános képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját és/vagy gyógyszerészetileg elfogadható szolvátját.

8. Az (I) általános képletű vegyület, származékának, analógjának, tautomer formájának, sztereoizomerének, polimorf formájának, gyógyászatilag elfogadható sójának és gyógyászatilag elfogadható szolvátjának alkalmazása gyógyszer előállítására.

9. Gyógyszerkészítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet, annak származékát, analógját, tautomer formáját, sztereoizomerét, polimorf formáját, gyógyászatilag elfogadható sóját vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátját tartalmazza.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmazza tabletta, kapszula, por, szirup, oldat vagy szuszpenzió formában.

11. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy a 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény hiperglikémia, hiperlipidémia, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek és bizonyos étkezési rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére való alkalmazásra.

12. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy a 9. és 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása hiperglikémia, hiperlipidémia, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek és bizonyos étkezési rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére embernél vagy nem-humán egyednél, *azzal jellemezve*, hogy a kezelendő egyednek hatásos, nem-toxikus mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak származékát, analógját, tautomer formáját, sztereoizomerét, polimorf formáját, gyógyászatilag elfogadható sóját vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátját adagoljuk.

13. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy a 9. és 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása hiperglikémia, hiperlipidémia, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek és bizonyos étkezési rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére használható gyógyszer előállítására.

14. Módszer hiperglikémia, hiperlipidémia, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek és bizonyos étkezési rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére embernél vagy nem-humán egyednél, *azzal jellemezve*, hogy a kezelendő egyednek a hatásos, nem-toxikus mennyiségű 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet adagoljuk.

15. (Ih) általános képletű köztitermék, ahol a képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, perhaloalkil-, hidroxil-, tio-, amino-, nitro-, ciano-, formil-, amidino-, guanidino-, vagy valamely alábbi szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport: egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkenil-, bicikloalkil-, bicikloalkenil-, 1-12 szénatomos alkoxi-, ciklo(3-7 szénatomos)alkoxi-, aril-, ariloxi-, aralkil-, aralkoxi-, heterociklil-, heteroaril-, heterociklilalkil-, heteroaralkil-, heteroariloxi-, heteroaralkoxi-, heterociklilalkiloxi-, acil-, aciloxi-, acilamino-, monoalkilamino-, dialkilamino-, arilamino-, aralkilamino-, alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, heterocikloalkoxikarbonil-, heteroariloxikarbonil-, heteroaralkoxikarbonil-, hidroxialkil-, aminoalkil-, monoalkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxialkil-, ariloxialkil-, aralkoxialkil-, alkiltio-, tioalkil-, alkoxikarbonilamino-, ariloxikarbonilamino-, aralkiloxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, alkilaminokarbonilamino-, alkilamidino-, alkilguanidino-, dialkilguanidino-, hidrazino-, hidroxilaminocsoport, karbonsav és származékai, szulfonsav és származékai, foszfonsav és származékai; vagy a szomszédos R^2 és R^3 együtt egy olyan öt- vagy hattagú gyűrűt képezhet, amely adott esetben egy vagy több kettős kötést tartalmazhat és adott esetben egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatomból kiválasztott heteroatomot tartalmazhat; n értéke 1 és 8 közötti egész szám;

W jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy NR^9 általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése alkil- vagy arilcsoport; és

Ar jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, kétvegyértékű, egyedüli vagy fuzionált aromás, heteroaromás vagy heterociklusos csoport.

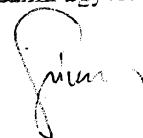
16. Eljárás az (1h) általános képletű köztitermék előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (1c) általános képletű vegyületet olyan (1j) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek képletében Ar jelentése az 1., 3. vagy 4. igénypont szerinti;

b) egy (1e) általános képletű vegyületet (1k) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol Ar jelentése az 1., 3. vagy 4. igénypont szerinti, és L^2 jelentése halogénatom, így fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

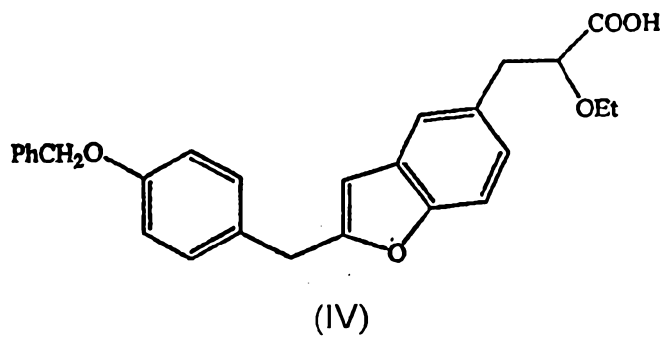
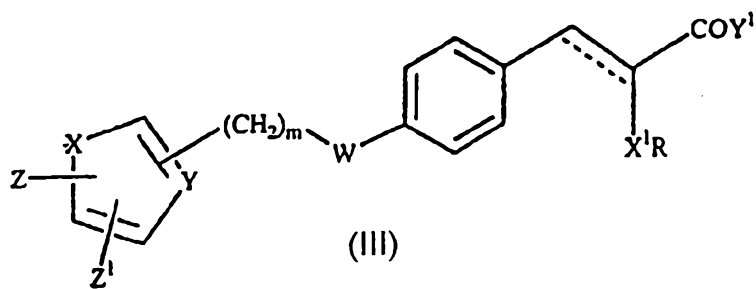
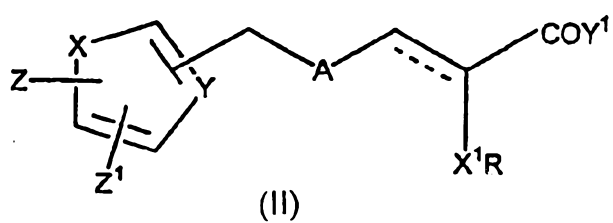
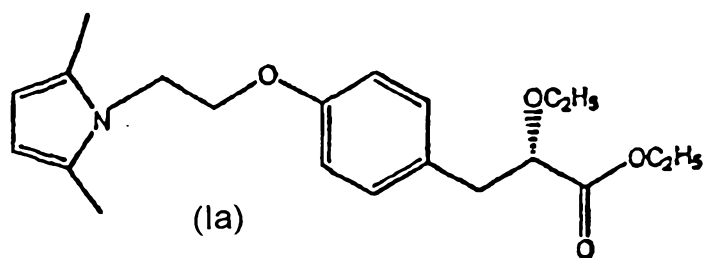
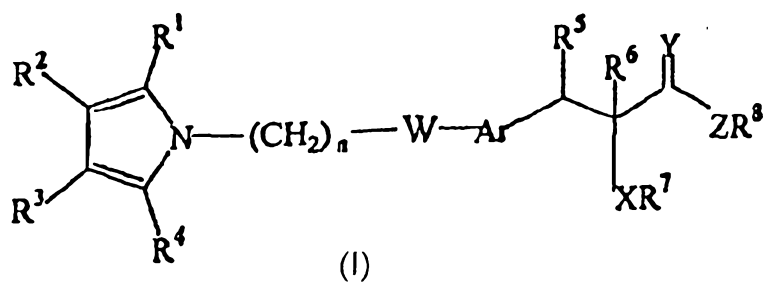
A meghatalmazott:

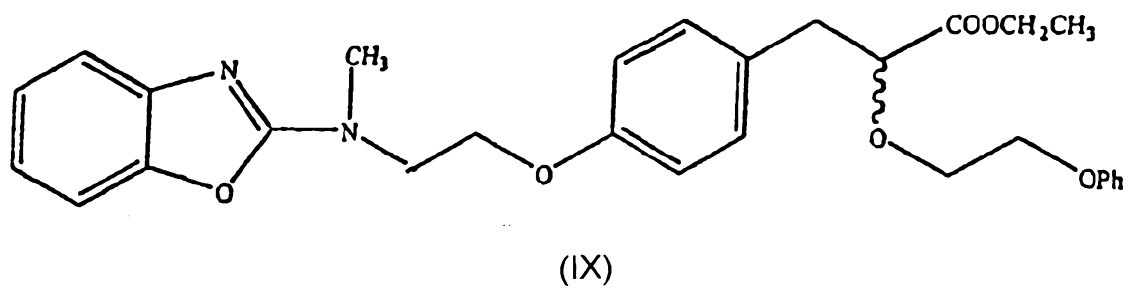
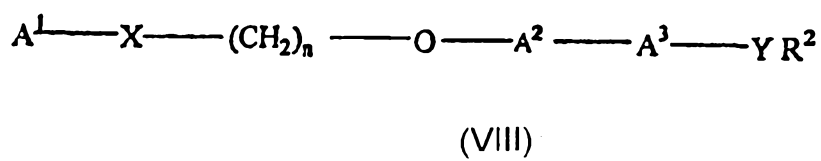
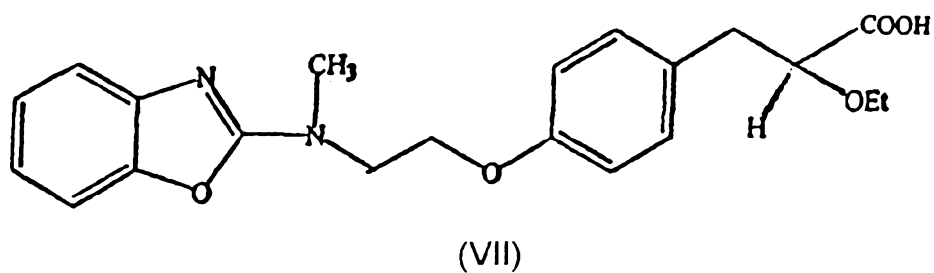
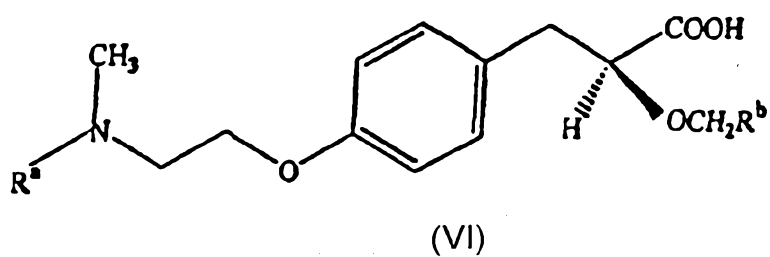
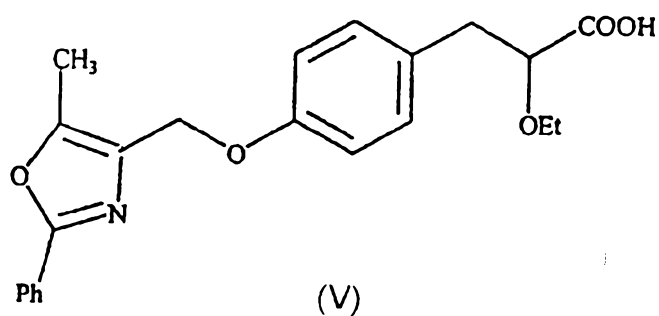
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő



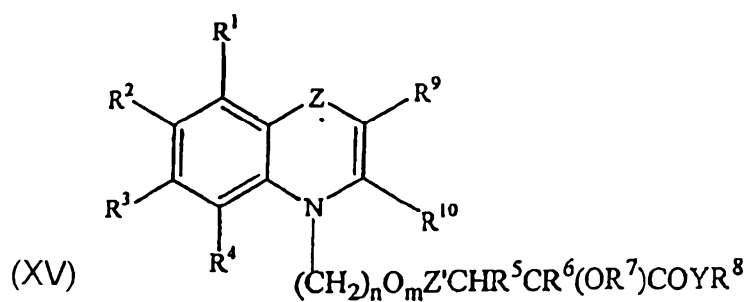
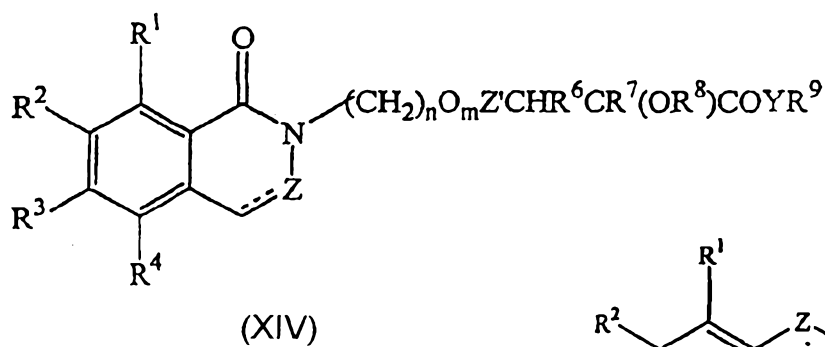
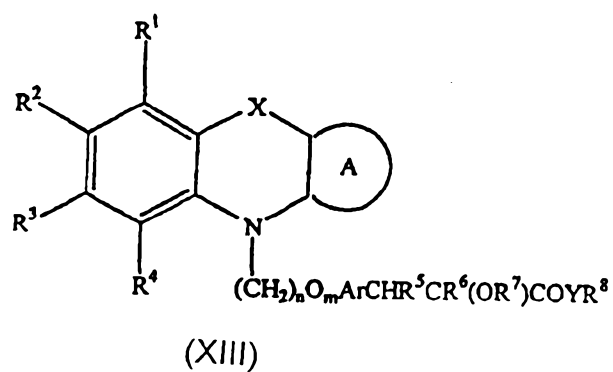
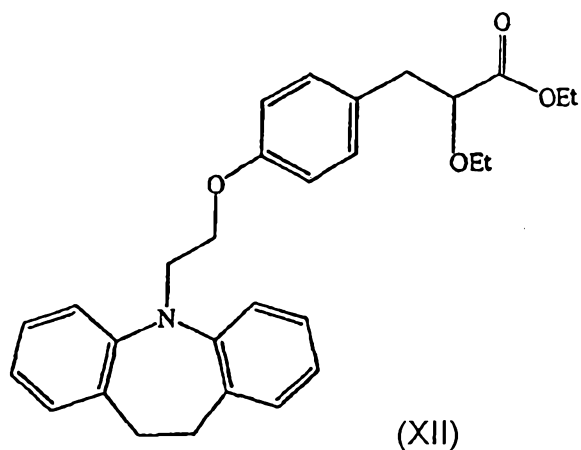
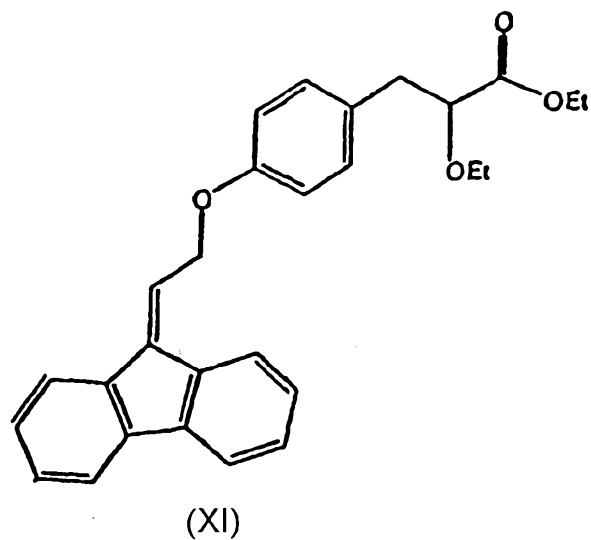
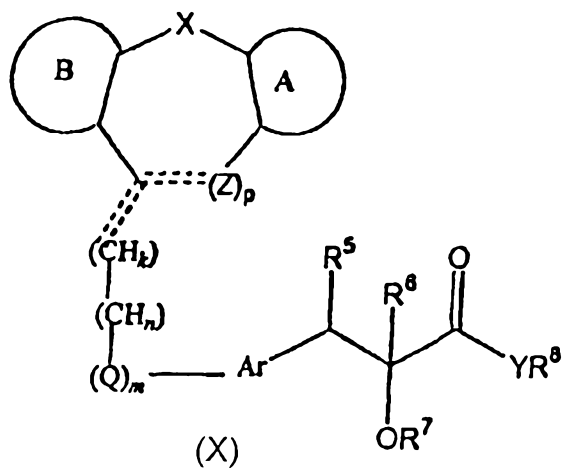
+ 4 lap rajz

Felirólunk küld

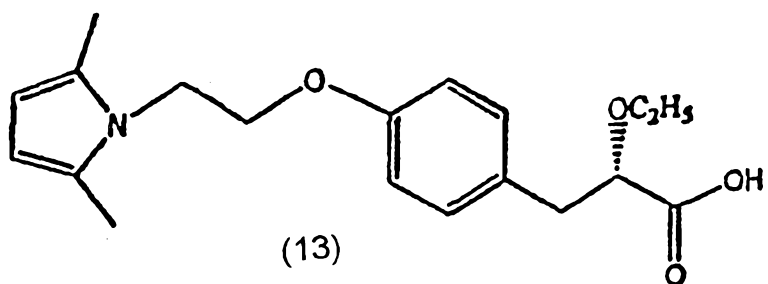
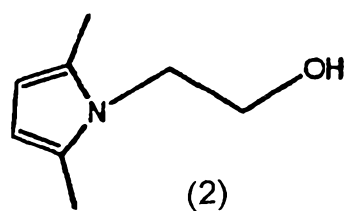
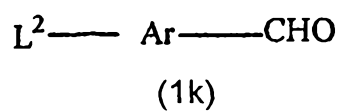
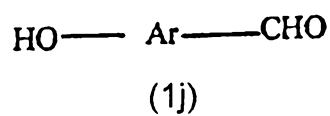
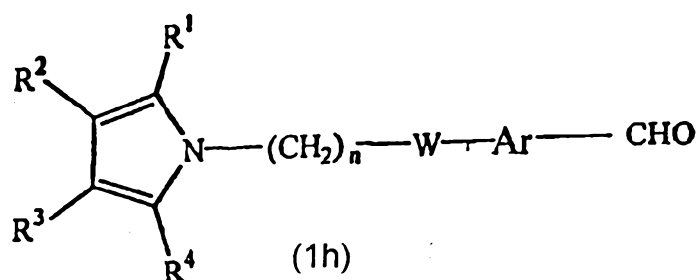
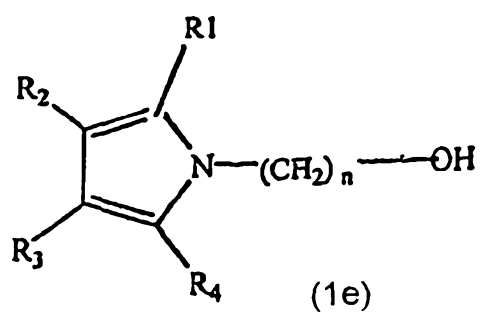
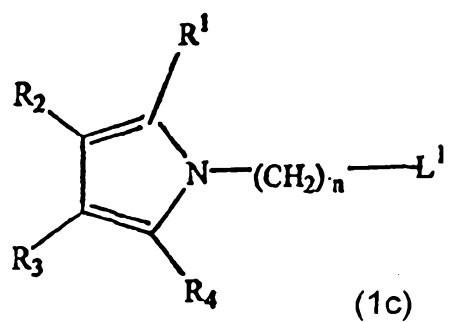
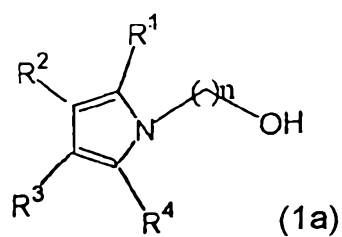
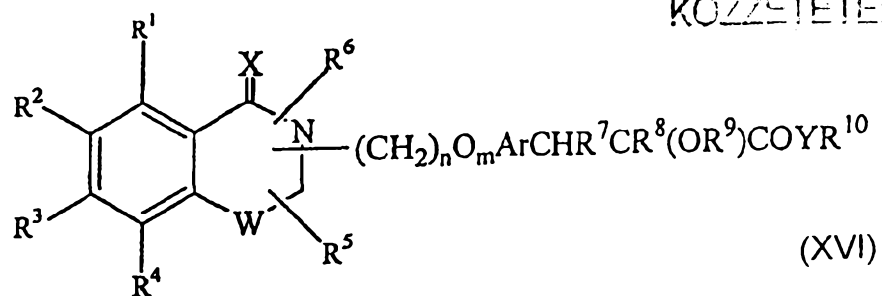




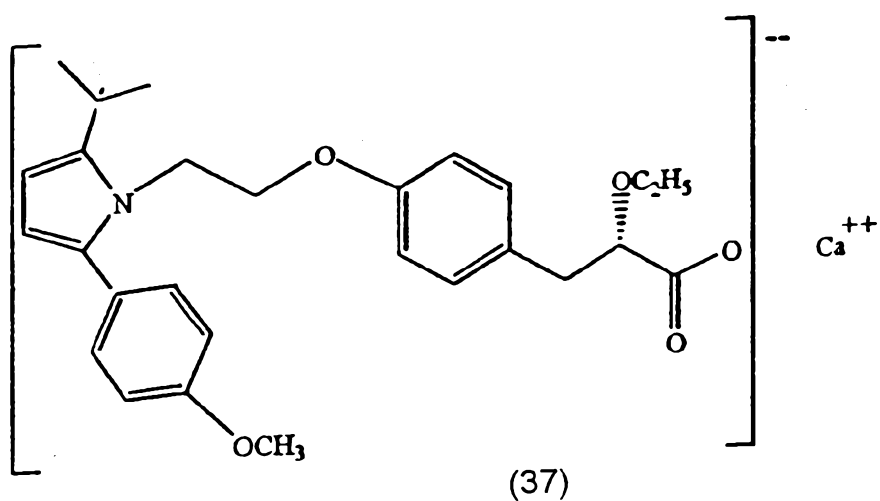
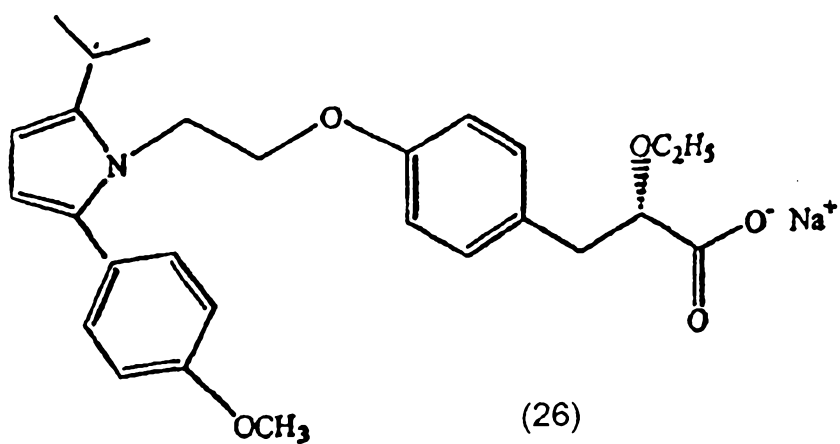
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



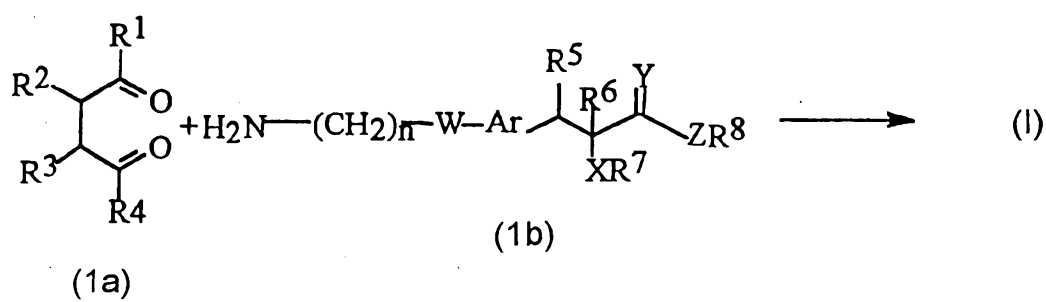
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

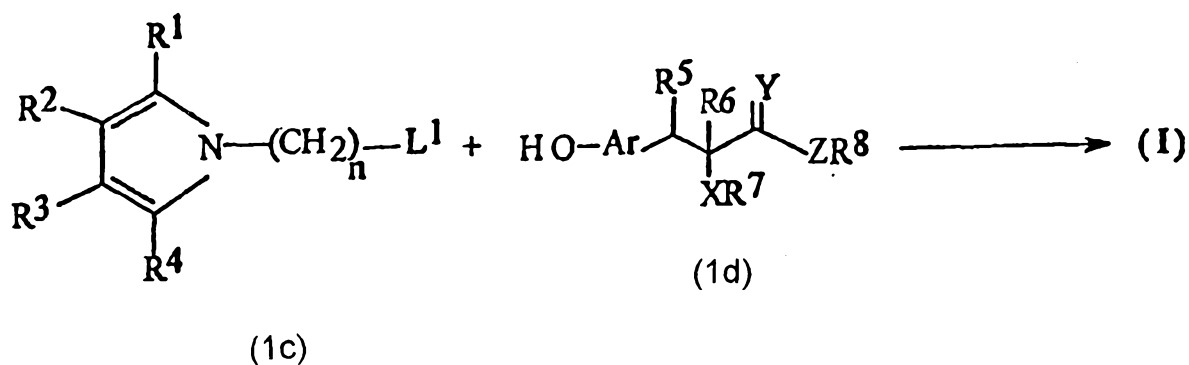


1. reakcióvázlat

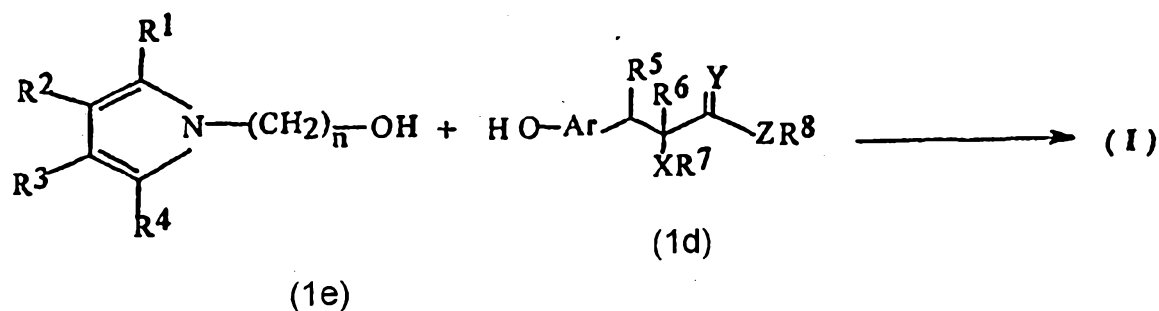


2. reakcióvázlat

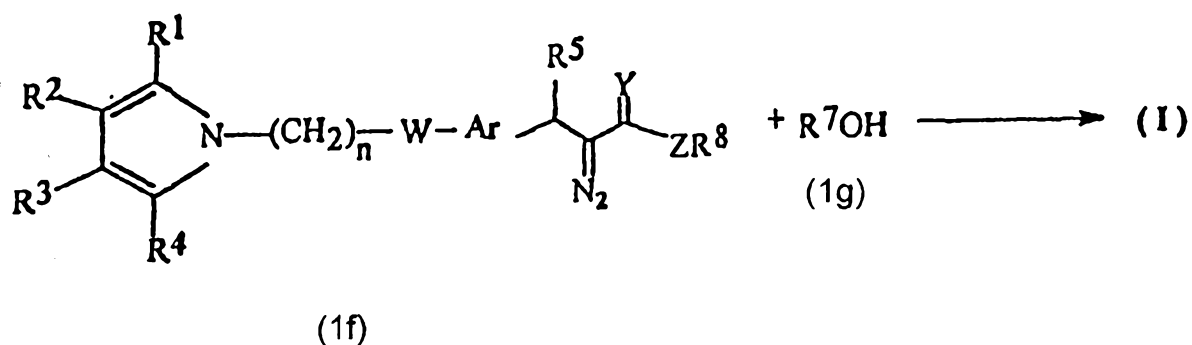
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. reakcióvázlat

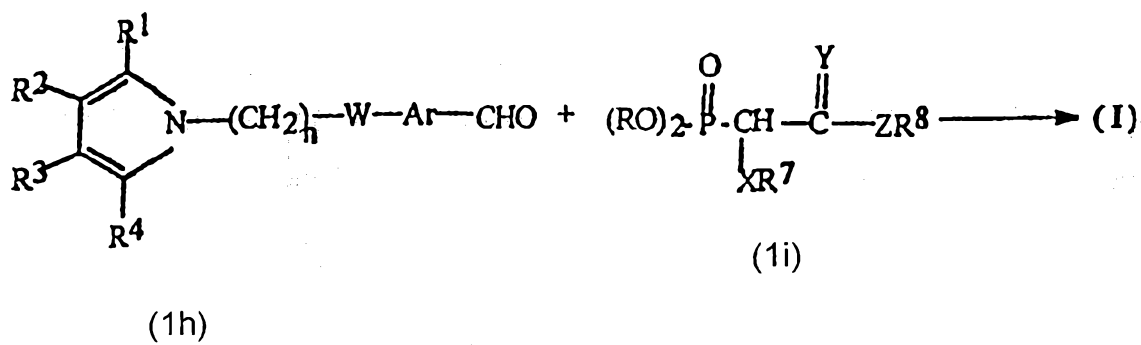


4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. reakcióvázlat

