

Dikarbonsav-származékok, előállításuk és gyógyászati alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(I) általános képlet

A találmány új dikarbonsav-származékokkal, gyógyszerészeti felhasználásukkal, gyógyszerészeti készítményeikkel, valamint ezen vegyületekkel és készítményekkel végzett kezelési eljárásokkal foglalkozik. A jelen találmány szerinti vegyületek a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetítette állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére használhatók. A találmány kiterjed a vegyületek előállítására is.

Az (I) általános képletben

A jelölése adott esetben helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, vagy -C-A' vagy -S-A' általános képletű csoport

B jelölése adott esetben helyettesített 1-3 szénatomos ciklén-csoport vagy -C-B' vagy -S-B' általános képletű csoport;

D és E jelölése heteroatom, 1-6 szénatomos cikló- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

L és M jelölése oxigén- vagy kéntatom;

T és U jelölése adott esetben helyettesített heteroatomos 3-9 szénatomos telített szénlánc;

X és Y jelölése adott esetben helyettesített arilén- vagy heteroarilén-csoport;

Z jelölése arilén- heteroarilén-csoport vagy heteroatomos poliarilénes gyűrűrendszer, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több substituenst helyettesített;

FK

Jelölendő atom: (I) általános képlet

A2

Dikarbonsav-származékok, előállításuk és gyógyászati alkalmazásuk *es ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új dikarbonsav-származékokkal, gyógyszerészeti felhasználásukkal, gyógyszerészeti készítményeikkel, valamint ezen vegyületekkel és készítményekkel végzett kezelési eljárásokkal foglalkozik. Közelebbről, a találmány szerinti vegyületeket a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetítette állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére használhatjuk.

A szívkoszorúér megbetegedése (CAD) a fő halálozási ok a II-típusú cukorbetegség és a metabolikus szindróma (azaz, a csökkent glükóztolerancia, inzulinrezisztencia, a vér megemelkedett trigliceridszintje, és/vagy az elhízás „halálos négyes” kategóriájában szenvedő betegek) esetén.

A vér lipidszintjét csökkentő (hipolipidémiás) fibrátok és az antidiabetikus tiazolidindionok önmagukban mutatnak némi triglicerid csökkentő hatást, bár gyenge hatásuk és eredményességük miatt, a II-típusú cukorbetegségben vagy metabolikus szindrómában szenvedő betegeknél gyakran megfigyelt diszlipidémia önálló kezelésére nem alkalmasak. A II-típusú cukorbetegség állati modelljein és az embernél a tiazolidindionok is jelentősen csökkentik a keringő glükóz mennyiségét. A fibrát vegyületek viszont a vér megemelkedett glükózsztintjére nem mutatnak kedvező hatást. Az ezen vegyületek molekuláris hatására irányuló vizsgálatok azt mutatják, hogy a tiazolidindionok és a fibrátok a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR) család különböző transzkripciós faktorait aktiválják, ami speciális en-

zimek és apolipoproteinek – melyek kulcsszerepet játszanak a plazma trigliceridszintjének szabályozásában – expressziójának gyengüléséhez, illetve erősödéséhez vezet. Egyrészt a fibrátok PPAR α -aktivátorok, és főként a májban hatnak, másrészt a tiazolidindionok a PPAR γ erős kötődést mutató ligandjai, és főleg a zsírszövetben fejtik ki hatásukat.

A zsírszövet központi szerepet játszik a gerincesek lipid-homeosztázisában, és energiaegyensúlyának fenntartásában. Bőséges táplálkozás mellett a zsírsejtek trigliceridek alakjában energiát raktároznak, melyek szabad zsírsavakként szabadulnak fel a csökkent táplálkozási időszak alatt. A fehér zsírszövet kialakulása az élet során lezajló állandó differenciálódási folyamat eredménye. Számos bizonyíték mutat a PPAR γ aktiválásnak e sejtdifferenciálódás elindításában és szabályozásában betöltött központi szerepére. A zsírsejt-differenciálódás során különböző, igen specializált fehérjék termelődnek, a legtöbb közülük a lipidtárolásban és anyagcserében vesz részt. A PPAR γ aktiválása és a glükózzmetabolizmus változása – főként az inzulinrezisztencia csökkenése az izmokban – közti pontos kapcsolat ez ideig még nem tisztázott. Egy lehetséges kapcsolatot jelenthetnek a szabadzsírsavak, oly módon, hogy a PPAR γ aktiválása lipoprotein lipázt (LPL), zsírsav szállító fehérjét (FATP) és acil-koenzim-A szintetázt (ACS) indukál a zsírszövetben, de az izomszövetben nem. Ez viszont jelentősen csökkenti a plazma szabadzsírsav-koncentrációját, és a sejtszinten zajló szubsztrátkompetíció következtében, a vázizomban és egyéb, magas metabolikus aktivitással rendelkező szövetekben, végül a szabadzsírsav-oxidációt glükózoxidáció váltja fel, amely inzulinrezisztencia csökkenését vonja maga után.

A PPAR α a zsírsavak β -oxidációjának serkentésében vesz részt. Rág-

csálókban a zsírsavmetabolizmusban részt vevő gének expressziójának PPAR α által közvetített változása a peroxiszóma-proliferáció jelenségén nyugszik, elsősorban a májra és vesére korlátozódó pleiotropikus sejtválasz, és a rágcsálókban hepatokarcinogenezishez vezethet. A peroxiszóma-proliferáció jelensége emberben nem felderített. Amellett, hogy a rágcsálókban a PPAR α részt vesz a peroxiszóma-proliferációban, emberben és rágcsálókban egyaránt hatással van a HDL-koleszterin szintjére is. Ez a hatás, legalábbis részben, a fő HDL-apolipoproteinek – az apo A-I és apo A-II – PPAR α által közvetített transzkripciós szabályozásán alapszik. A fibrátok és zsírsavak hipotrigliceridémiás (a vérben a triglicerid szintjét csökkentő) hatásában ugyancsak részt vesz a PPAR α , mely a következőkben foglalható össze: (I) megnövekedett lipolízis és a maradék részecskéktől való megtisztítás (clearance) a lipoprotein lipáz és az apo C-III szintek megváltoztatásának köszönhetően, (II) a sejtek zsírsavfelvételének serkentése, és a zsírsav ezt követő acil-koenzim-A származékokká alakítása a zsírsav kötő fehérje és az acil-koenzim-A-szintetáz indukálásával, (III) a zsírsavak β -oxidációs útjának indukálása, (IV) a zsírsavak és trigliceridek szintézisének csökkentése és végül (V) a VLDL termelés visszaszorítása. Ennélfogva, a trigliceridben gazdag részecskék fokozott katabolizmusa, valamint a VLDL részecskék csökkentett szekréciója egyaránt alakítja ki azt a mechanizmust, melyen keresztül a fibrátok hipolipidémiás hatása megvalósul.

A kezdeti leírások szerint a PPAR δ aktiválásának nincs szerepe a glükóz- vagy trigliceridszint módosításában [Berger és mts., Biol. Chem., 274:6718-6725. (1999)]. A későbbiekben bebizonyosodott, hogy a PPAR δ aktiválása a db/db egerekben a HDL koleszterinszint emelkedéséhez vezet

[Leibowitz és mts., FEBS Letters, 473:333-336. (2000)]. Továbbá, az inzulinrezisztens, középkorú, elhízott rhesus majmoknak beadott PPAR δ -agonista a szérumban HDL koleszterinszintjének nagymértékű dóziszfüggő emelkedését, ugyanakkor az LDL, az éhomi triglicerid és az éhomi inzulin szintjének csökkenését okozza [Oliver és mts., PNAS, 98:5306-5311., (2001)]. Ugyan ez a cikk bemutatja, hogy a PPAR δ aktivációja fokozza a reverz koleszterin transzportban résztvevő ATP-kötő kazetta A1 fehérjét, és indukálja az apolipoprotein A1-specifikus koleszterinkirárlást. Ezeket a megfigyeléseket összevetve, megállapíthatjuk, hogy a PPAR δ aktiválása felhasználható a szív-érrendszeri betegségek és az olyan állapotok, mint az ateroszklerózis, a hipertrigliceridémia és a kevert diszlipidémia kezelésére és megelőzésére [Chao és mts. WO 01/00603 számú nemzetközi szabadalmi irat].

Számos vegyületet leírtak, melyek alkalmasak a hiperglikémia, hiperlipidémia és hiperkoleszterinémia kezelésére [5,306,726 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom, WO 91/19702, WO 95/03038, WO 96/04260, WO 94/13650, WO 94/01420, WO 97/36579, WO 97/25042, WO 95/17394, WO 99/08501, WO 99/19313. WO 99/16758 és WO 01/00603 számú nemzetközi PCT szabadalmi iratok]. A WO 99/63983 számú nemzetközi szabadalmi irat multikötődésű vegyületeket ír le, melyek a PPAR γ receptorokhoz kapcsolódnak.

Egyedüli megközelítésként, a glükózsztint csökkentése önmagában nem oldja meg a II-es típusú cukorbetegséggel és a metabolikus szindrómával kapcsolatos makrovaszkuláris szövödményeket. Ezért a II-es típusú cukorbetegség és a metabolikus szindróma új kezelési módszereinél, mind az ezekkel a szindrómákkal kapcsolatos nyilvánvaló hipertrigliceridémia, mind a hiperglikémia csökkentésére kell törekedni.

Ez indokolja, hogy a PPAR α , PPAR γ és a PPAR δ receptorokat különböző mértékben aktiváló vegyületekre irányuló kutatásoknak olyan, a triglicerid- és/vagy koleszterin- és/vagy glükózsztet csökkentő hatóanyagok felfedezéséhez kell vezessenek, melyek nagy hatékonyságot mutatnak a II-es típusú cukorbetegség, a diszlipidémia, az X-szindróma (magában foglalva a metabolikus szindrómát, azaz a csökkent glükóztoleranciát, az inzulinrezisztenciát, a hipertrigliceridémiát és/vagy az elhízást), a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris) betegségek (beleértve az ateroszklerózist) és a hiperkoleszterinémia kezelésénél.

A következőkben megadjuk a szerkezeti képletekben és a leírásban használt kifejezések itteni jelentését.

Az „1-n' szénatomos alkilcsoport” kifejezés - amelyen belül n' = 2-6 - jelentése egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, telített szénhidrogénlánc. Nem korlátozó példaként említve többek között a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek.-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil- és izohexilcsoportot.

A „3-n' szénatomos cikloalkilcsoport” kifejezés - amelyen belül n' = 4-6 – jelentése, önmagában vagy összetételben használva, telített, megadott szénatomszámú, egygyűrűs szénhidrogéncsoport. Nem korlátozó példaként említve többek között a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportot.

Az „1-n' szénatomos alkilén-csoport” kifejezés - amelyen belül n' = 2-6 – jelentése kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, telített szénhidrogénlánc. Nem korlátozó példaként említve, többek között a metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, propilén-, etil-etilén-, metil-propilén-, etil-propilén-csoportot.

A „4-n' szénatomos cikloalkilénecsoprot” kifejezés - amelyen belül $n' = 5-6$ – jelentése kétértékű, egygyűrűs, megadott szénatomszámú, telített szénhidrogénecsoprot. Nem korlátozó példaként említve többek között a ciklopentilén- és ciklohexilénecsoprotot.

A „2-n' szénatomos alkenilénecsoprot” kifejezés - amelyen belül $n' = 3-6$ – jelentése olefinesen telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy kettős kötést tartalmazó szénhidrogénecsoprot. Nem korlátozó példaként említve többek között a vinil-, 1-propenil-, 2-propenil-, allil-, izo-propenil-, 1,3-butadienil-, 1-butenil-, hexenil- és pentenilénecsoprotot.

A „2-n' szénatomos alkenilénecsoprot” kifejezés - amelyen belül $n' = 3-6$ – jelentése kétértékű, olefinesen telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy kettős kötést tartalmazó szénhidrogénecsoprot. Nem korlátozó példaként említve többek között az etenilénecsoprotot ($-\text{CH}=\text{CH}-$), a propenilénecsoprot izomereit (pl. $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ és $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$), a butenilénecsoprot izomereit (pl. $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ és $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

A „4-n' szénatomos alkeninilénecsoprot” kifejezés jelentése telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy kettős kötést és legalább egy hármass kötést tartalmazó szénhidrogénecsoprot. Nem korlátozó példaként említve többek között az 1-penten-4-inil-, 3-penten-1-inil-, 1,3-hexadién-5-inil-, különösen előnyösen az 1-penten-4-inil-ecsoprotot.

A „4-n' szénatomos cikloalkenilénecsoprot” kifejezés – amelyen belül $n' = 5-6$ – jelentése kétértékű, telítetlen, egygyűrűs, megadott szénatomszámú, legalább egy kettős kötést tartalmazó szénhidrogénecsoprot. Nem korlátozó példaként említve többek között a ciklohexenilénecsoprotot.

A „3-n' szénatomos alkinilcsoport” kifejezés – amelyen belül $n' = 4-6$ – jelentése telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogéncsoport. Nem korlátozó példaként említve többek között az 1-propinil-, 2-propinil-, 1-butinil-, 2-butinil-, 1-pentinil-, 2-pentinil-csoportot.

A „2-n' szénatomos alkinilén-csoport” kifejezés – amelyen belül $n' = 3-6$ – jelentése kétértékű, telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogéncsoport. Nem korlátozó példaként említve többek között a propinilén-csoportot ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), a butinilén-csoport izomereit (pl. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$).

A „4-n' szénatomos alkeninilén-csoport” kifejezés – amelyen belül $n' = 5-9$ – jelentése kétértékű, telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy kettőskötést és legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogéncsoport. Nem korlátozó példaként említve többek között az 1-penten-4-inilén-, 3-penten-1-inilén-, 1,3-hexadien-5-inilén-csoportot.

A „3-n' szénatomos, kétértékű, telítetlen szénlánc” kifejezés – amelyen belül $n' = 4-9$ – jelentése kétértékű, telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú, megadott szénatomszámú, legalább egy kettőskötést (alkenilén) vagy legalább egy hármaskötést (alkinilén) vagy mindkettőt (alkeninilén) tartalmazó szénhidrogéncsoport. Nem korlátozó példaként említve többek között az etenilén-csoportot ($-\text{CH}=\text{CH}-$), a propenilén-csoport izomereit (pl. $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ és $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$), a butenilén-csoport izomereit (pl. $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ és $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), a propinilén-csoportot ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), a butinilén-csoport izomereit (pl. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$), az 1-penten-4-inilén-, 3-penten-1-inilén-, 1,3-hexadien-5-inilén-csoportot.

Az „1-n' szénatomos alkoxicsoport” kifejezés – amelyen belül $n' = 2-6$ – jelentése, önmagában vagy összetételben használva, egyenes vagy elágazó láncú, az éteres oxigénatomon, annak szabad kötésén keresztül kapcsolódó csoport. Ilyen egyenes alkoxicsoport például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentoxi-, hexoxicsoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra. Az elágazó alkoxicsoportra példa az izopropoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, izopentil-oxi-, izohexil-oxi-csoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra.

A „3-n' szénatomos cikloalkoxicsoport” kifejezés – amelyen belül $n = 4-6$ – jelentése, önmagában vagy összetételben használva, telített, egygyűrűs, megadott szénatomszámú szénhidrogéncsoport, mely éteres oxigénatomon, annak szabad kötésén keresztül kapcsolódik. Cikloalkoxicsoport például a ciklopropil-oxi-, ciklobutil-oxi-, ciklopentil-oxi-, ciklohexil-oxi-csoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra.

Az „1-n' szénatomos alkil-tio-csoport” kifejezés – amelyen belül $n' = 2-6$ – jelentése, önmagában vagy összetételben használva, egyenes vagy elágazó, egyértékű, 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely egy kétértékű kénatomon, annak szabad kötésén keresztül kapcsolódik a molekulához. Ilyen csoport például a metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, butil-tio-, pentil-tio-csoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra

A „3-n' szénatomos cikloalkil-tio-csoport” kifejezés – amelyen belül $n' = 4-6$ – jelentése, önmagában vagy összetételben használva, telített, egygyűrűs, megadott szénatomszámú szénhidrogéncsoport, mely egy kétértékű kénatomon, annak szabad kötésén keresztül kapcsolódik a molekulához. Ilyen csoport például a ciklopropil-tio-, ciklobutil-tio-, ciklohexil-tio-csoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra.

Az „arilcsoport” jelentése aromás, egygyűrűs vagy aromás, kondenzált

két- vagy háromgyűrűs szénhidrogéncsoport. Ilyen csoport például a fenil-, naftil-, antraceni-, fenantrenil-, azuleni-, csoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra.

Az „arilén-csoport” jelentése kétértékű, aromás, egygyűrűs vagy kétértékű, aromás, kondenzált két- vagy háromgyűrűs szénhidrogéncsoport (aril-csoport származék). Nem korlátozó példaként említve többek között a fenilén- és naftilén-csoportot.

A „heteroaril-csoport” jelentése, önmagában vagy összetételekben használva, egyértékű, helyettesített, 5-7 tagú, egygyűrűs, aromás rendszer vagy egy 8-10 tagú, kondenzált kétgyűrűs, aromás rendszer, mely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, a nitrogén-, oxigén- és kénatom csoportjából választva vagy egy 10-16 tagú kondenzált háromgyűrűs, aromás rendszer, mely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, a nitrogén-, oxigén- és kénatom csoportjából választva. Heteroaril-csoport például a furil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, triazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, izotiazolil-, izoxazolil-, oxazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, kinolil-, izokinolil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, indolil-, benzimidazolil-, benzofuranil-, pteridinil-, purinil-, karbazolil-, β -karbolinil-, akridinil-, fenantrolinil-, fenazinil-, fenoxazinil-, fenotiazinil-csoport.

A „heteroarilén-csoport” jelentése, önmagában vagy kombinációban használva, kétértékű, helyettesített (heteroaril-származék), 5-7 tagú egygyűrűs, aromás rendszer vagy egy 8-10 tagú, kétgyűrűs, aromás rendszer, mely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, a nitrogén-, oxigén- és kénatom csoportjából választva vagy egy 10-16 tagú kondenzált háromgyűrűs, aromás rendszer, mely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, a nitrogén-, oxigén- és kénatom csoportjából választva. Heteroarilén-csoport például a furilén-,

tienilén-, pirrolilén-, imidazolilén-, pirazolilén-, triazolilén-, pirazinilén-, pirimidinilén-, piridazinilén-, izotiazolilén-, izoxazolilén-, oxazolilén-, oxadiazolilén-, tiadiazolilén-, kinolilén-, izokinolilén-, kinazolinilén-, kinoxalinilén-, indolilén-, benzimidazolilén-, benzofuranilén-, pteridinilén-, purinilén-, karbazolilén-, β -karbolinilén-, akridinilén-, fenantrolinilén-, fenazinilén-, fenoxazinilén-, fenotiazinilénecsoport.

A „kétértékű, többgyűrűs (policiklusos) gyűrűrendszer” kifejezés jelentése kétértékű csoport, mely 2-4, egyes kötésekkel kapcsolódó, egymástól függetlenül megválasztott aril- vagy heteroaril-gyűrűből álló policiklusos gyűrűrendszer. Ilyen, 2-4 azonos arilgyűrűből álló bi-, ter- és kvaterarililénecsoport például a bifenililén-, binaftililén-, terfenililén-, ternaftililén-, kvaterfenililén- és kvaternaftililénecsoport stb. 2-4 azonos heteroarilgyűrűből álló bi-, ter- és kvaterheteroarililénecsoport például a bipiridililén-, biindolililén-, terpiridililén-, terindolililén-, kvaterpiridililén- és kvaterindolililénecsoport stb.; nem korlátozva csak a felsoroltakra.. Különböző gyűrűrendszerekből álló policiklusos gyűrűrendszer például a difenil-piridin-csoport és hasonló.

Az „aralkoxicsoport” jelentése, aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, például a benzil-oxi-, fenetoxi-, 3-fenil-propoxi-, 1-naftil-metoxi-, 2-(1-naftil)-etoxi-csoport és hasonló.

Az „aralkilcsoport” jelentése aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-6 szénatomos szénlánc, mint amelyen a benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, 1-naftil-metil- és 2-(1-naftil)-etil-csoport és hasonló.

A „halogénatom” kifejezés alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

A „kezelés” kifejezés a jelen találmány keretében magába foglalja a

peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetítette állapotok kezelését, megelőzését és kézbentartását.

A fent meghatározott kifejezések (csoportok) némelyike a szerkezeti képletekben többször is előfordulhatnak, ilyenkor mindegyik egymástól függetlenül határozandó meg.

Az „adott esetben helyettesített” kifejezés azt jelenti, hogy a kérdéses csoport vagy helyettesítetlen vagy egy vagy több meghatározott szubsztituenssel helyettesített. Ha a kérdéses csoportok egynél több meghatározott szubsztituenssel helyettesítettek, úgy a szubsztituensek azonosak vagy különbözőek lehetnek.

Jelen találmány (I) általános képletű – ahol

A jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkiléncsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következő csoportból választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy ariléncsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és

- R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport; vagy

A jelentése $-O-A'$ vagy $-S-A'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigénatom ($-O-$) vagy a kénatom ($-S-$) az (I) általános képletben az X csoporthoz kapcsolódik, és ahol A' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 1-3 szénatomos alkilencsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxicsoporthoz, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy arilencsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és
 - R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport; és

B jelentése 1-3 szénatomos, egy vagy több szubsztituenssel megfelelően helyettesített alkilencsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következő csoportból választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos



cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogén-atommal helyettesített; vagy

- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy ariléncsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és
 - R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport; vagy

B jelentése $-\text{O}-\text{B}'$ vagy $-\text{S}-\text{B}'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigénatom ($-\text{O}-$) vagy a kénatom ($-\text{S}-$) az (I) általános képletben Y-hoz kapcsolódik, és ahol B' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 1-3 szénatomos alkiléncsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogén-atommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos

alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy arilénecsopót, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és

- R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsopót; és

D jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsopót; és

E jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsopót; és

L és M jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom; és

T jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, kétértékű, 3-9 szénatomos, telítetlen szénlánc, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsopót; vagy
- aril-, aralkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsopót, adott esetben halogénatommal helyettesítve; és

U jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsopót; vagy
- aril-, aralkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsopót, adott esetben halogénatommal helyettesítve; és

X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroarilénecsopót, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsopót; vagy

- 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-tio-csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített;

Y jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroarilén-csoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy
- 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-tio-csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített;

Z jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén-, heteroarilén-csoport vagy kétértékű, policiklusos gyűrűrendszer, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom, oxo- vagy hidroxilcsoport; vagy
 - 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-tio-csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített;
- vegyületekkel, gyógyszerészetileg alkalmazható sóikkal, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaikkal, vagy bármelyik tautomer alakjukkal, sztereoizomerjeikkel, ezek keverékeivel, beleértve a racém keverékeket is, illetve polimorfjaikkal foglalkozik.

A jelen találmány egyik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben

A jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkiléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következő csoportból választjuk:

- metil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi- vagy benzil-oxi-csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül
- R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkeniléncsoport vagy feniléncsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és
- R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben

A jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etiléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következő csoportból választjuk:

- metoxi- vagy etoxicssoport; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül R_3 és R_4 jelentése fenilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben A jelentése adott esetben etoxicssoporttal helyettesí-

• •

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben A jelentése –O-A' vagy –S-A' általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az X csoporthoz kapcsolódik, és ahol A' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 1-3 szénatomos alkiléncsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített..

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben A jelentése –O-A' vagy –S-A' általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az X csoporthoz kapcsolódik, és ahol A' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etilén-csoport, ahol a szubsztituens(ek)e(t) a metil-, metoxi- vagy etoxicsoporthoz közül választjuk.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben B jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkiléncsoport, amely szubsztituens(ek)e)t a következő csoportból választjuk:

- metil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi- vagy benzil-oxi-csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport,

melyen belül

- R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy fenilénecsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve;
- R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben B jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etilénecsoport, amely szubsztituens(ek)e)t a következő csoportból választjuk:

- metoxi- vagy etoxicsoport; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül R_3 és R_4 jelentése fenilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben B jelentése adott esetben etoxicsoporttal helyettesített etilénecsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben B jelentése $-O-B'$ vagy $-S-B'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az Y csoporthoz kapcsolódik, és ahol B' jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkilénecsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos

cikloalkoxi- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesítve.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben B jelentése $-O-B'$ vagy $-S-B'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az Y csoporthoz kapcsolódik, és ahol B' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etilénecsoporthoz, ahol a szubsztituens(ek)e(t) a metil-, metoxi- vagy etoxicsoporthoz közül választjuk.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben D jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben D jelentése metil- vagy etilcsoporthoz.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben E jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben E jelentése metil- vagy etilcsoporthoz.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben L jelentése oxigénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben L jelentése kénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben M jelentése oxigénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben M jelentése kénatom.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben T jelentése kétértékű, telítetlen, adott esetben egy

vagy több szubsztituenssel helyettesített, 3-9 szénatomos szénlánc, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk ki: fenil-, benzil-oxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport, adott esetben halogénatommal helyettesítve.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben T jelentése helyettesítetlen, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben T jelentése 3-9 szénatomos alkenilénecsopot.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben T jelentése 3-9 szénatomos alkinilénecsopot.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben T jelentése 5-9 szénatomos alkeninilénecsopot.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben U jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk ki: fenil-, benzil-oxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport, adott esetben halogénatommal helyettesítve.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben U jelentése helyettesítetlen, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben U jelentése 3-9 szénatomos alkenilénecsopot.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben U jelentése 3-9 szénatomos alkinilénecsopot.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános

nos képletű vegyületben U jelentése 5-9 szénatomos alkeniniléncsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroariléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített ariléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített feniléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben X jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített feniléncsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános

nos képletű vegyületben Y jelentése egy vagy több szubsztituenssel megfelelően helyettesített arilén- vagy heteroarilénecsport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Y jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilénecsport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Y jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített fenilénecsport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Y jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilénecsport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Z jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén-, heteroarilénecsport vagy kétértékű,

policiklusos gyűrűrendszer, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy oxocsoport vagy
- 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Z csoport jelentése az 1. ábrán bemutatott bármelyik csoport, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesítve, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Z csoport jelentése a 2. ábrán bemutatott bármelyik csoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületben Z csoport jelentése a 3. ábrán bemutatott bármelyik csoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (II) általános képlettel leírt – ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy egyéb, fent említett előnyös megvalósítási módnál meghatározott; és

G_1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoport, melyek mind-

egyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (I) általános képletű vegyületekkel vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sóikkal, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaikkal, vagy bármelyik tautomer alakjukkal, sztereoizomerjeikkel, ezek keverékeivel, beleértve a racém keverékeket is, illetve polimorfjaikkal foglalkozik.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (II) általános képletű vegyület, ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G_1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (II) általános képletű vegyület, ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G_1 jelentése hidrogénatom; és

G_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (III) általános képlettel leírt – ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy egyéb, a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G_1 és G_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoporthoz, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoporthoz, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (I) általános képletű vegyületekkel vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sóikkal, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaikkal, vagy bármelyik tautomer alakjukkal, sztereoizomerjeikkel, ezek keverékeivel, beleértve a racém keverékeket is, illetve polimorfjaikkal foglalkozik.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (III) általános képletű vegyület, ahol

D-, A-, X-, L-, Z-, M-, Y-, B- és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G_1 és G_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoporthoz, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek mindegyike adott esetben ha-
logénatommal helyettesített.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (III) általános képletű vegyület, ahol

D, A, X, L, Z, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy egyéb, a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G_1 és G_4 jelentése hidrogénatom;

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (IV) általános képlettel leírt – ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (l) általános képletű vegyületekkel vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sóikkal, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaikkal, vagy bármelyik tautomer alakjukkal, sztereoizomerjeikkel, ezek keverékeivel, beleértve a

racém keverékeket is, illetve polimorfjaikkal foglalkozik.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (IV) általános képletű vegyület, ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G₁ jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G₂ jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja a (IV) általános képletű vegyület, ahol

D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G₁ jelentése hidrogénatom; és

G₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja az (V) általános képlettel leírt – ahol

D, A, X, L, Z, M, Y, B és E jelentése az (I) általános képletű vegyületnél vagy a fent említett előnyös megvalósítási módok bármelyikénél meghatározott;

G₁ és G₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxycsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyette-

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

A jelen találmány további megvalósítási a találmány szerinti vegyületek – amennyiben lehetséges – transz-konfigurációs alakjai.

A találmány további megvalósítási módját jelentik – amennyiben lehetséges – a transz konfigurációval rendelkező találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik – amennyiben lehetséges – az (S) konfigurációval rendelkező találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik – amennyiben lehetséges – a cisz konfigurációval rendelkező találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a kevert PPAR α /PPAR γ profilú találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a kevert PPAR α /PPAR δ profilú találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a kevert PPAR γ /PPAR δ profilú találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a kevert PPAR α /PPAR γ /PPAR δ profilú találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a szelektív PPAR α profilú találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a szelektív PPAR γ profilú találmány szerinti vegyületek.

A találmány további megvalósítási módját jelentik a szelektív PPAR δ profilú találmány szerinti vegyületek.

A következőkben találmány szerinti megnevezett vegyületeket adunk meg példaként:

2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

3-klór-4-(5-{4-[5-(3-klór-4-etoxi-karbonil-metill-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;

[4-(5-{4-[5-(4-karboxi-metil-3-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil]-ecetsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

[3-klór-4-(5-{3-[5-(2-klór-4-etoxi-karbonil-metill-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;

[4-(5-{3-[5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil]-ecetsav;

2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-metoxi-karbonil-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav-metil-észter;

2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-karboxi-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-1-metil-propénil}-bifenil-4-il)-but-2-énil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-1-metil-propénil}-bifenil-4-il)-but-2-énil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-

propionsav-etil-észter;

3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

[4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-metil-észter;

[4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]-ecetsav;

[4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-ecetsav-metil-észter;

[4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-ecetsav;

3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil]-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav-etil-észter;

3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil]-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

[3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter

[3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav;

[4-(3-{7-[3-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil]-9H-fluorén-2-il}-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi]-ecetsav-metil-észter; vagy

ezen vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savval vagy lúggal képzett sói, optikai izomerei vagy az optikai izomerek keverékei, beleértve a racém keverékeket is, illetve a vegyületek bármely tautomerjei.

További példák a találmány szerinti megnevezett vegyületekre:

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-9H-fluoreen-2-il)-allil-oxi)-3-klór-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfonil)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-

allil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-eniloxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-énil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-énil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-1-metil-propenil)-bifenil-4-il)-but-2-énil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-énil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-éniloxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-énil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-

fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-

én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfeni-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfeni-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfeni-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfeni-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-
3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-
inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-
fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-
1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-
1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-
1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav; (27.o.)

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-

propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav,

vagy ezen vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savval vagy bázissal képzett sói vagy bármely optikai izomerjei vagy az optikai izomerek keverékei, beleértve a racém keverékeket is vagy bármely tautomer alakjaik.

A jelen találmány a találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható sóival is foglalkozik. Ide tartoznak a gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sók, gyógyszerészetileg alkalmazható bázisaddíciós sók, gyógyszerészetileg alkalmazható fémsók, ammónium- és alkilammónium-sók. A savaddíciós sók közé mind szervetlen, mind szerves savak sói tartoznak. Ilyen megfelelő szervetlen sav például a sósav, brómhidrogén-sav, jódhidrogénsav, foszforsav, kénsav, salétromsav és hasonlóak. Alkalmas szerves sav például a hangyasav, ecetsav, triklór-ecetsav, trifluór-ecetsav, propionsav, benzoésav, fahéjsav, citromsav, fumársav, glikolsav, tejsav, maleinsav, almasav, malonsav, mandulasav, oxálsav, pikrinsav, piroszőlősav, szalicilsav, borostyánkősav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, borkősav, aszkorbinsav, pamoésav, biszmetilén-szalicilsav, etándiszulfonsav, glükonsav, citrakonsav (metil-maleinsav), aszpartinsav, sztearinsav, palmitinsav, EDTA, glikolsav, p-amino-benzoésav, glutáminsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, szulfátok, nitrátok, foszfátok, perklorátok, borátok, acetátok, benzoátok, hidrox-naftoátok, glicerofoszfátok, ketoglutarátok és hasonlóak. A gyógyszerészetileg alkalmazható sók közé tartozó egyéb gyógyszerészetileg alkalmazható szervetlen és szerves savaddíciós sókat ír le, az itt referencia-ként beépített J. Pharm. Sci. 66:2. (1977) cikk. Fémsók például a lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, cink- vagy kalciumsók és hasonlóak. Aminok és szerves aminok például az ammónium, metil-amin, dimetil-amin, trimetil-amin, etil-amin, dietil-amin, propil-amin, butil-amin, tetrametil-amin, etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, meglumin, etilén-diamin, kolin, N,N'-dibenzil-

etilén-diamin, N-benzil-fenil-etil-amin, N-metil-D-glükamin, guanidin és hasonló. Kationos aminosavak például a lizin, arginin, hisztidin és hasonló.

A gyógyszerészetileg alkalmazható sókat a jelen vegyület és 1-4 ekvivalens bázis – mint amilyen a nátrium-hidroxid, nátrium-metoxid, nátrium-hidrid, kálium-terc-butoxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid és hasonló – oldószerben – mint amilyen a dietil-éter, THF, metanol, terc-butanol, dioxán, izopropanol vagy etanol stb. – történő reagáltatásával állítjuk elő. A reakció közeganyagaként az oldószerek elegyeit is használhatjuk. Szerves bázisokat, mint amilyen többek között a lizin, arginin, dietanol-amin, kolin, guanidin és származékai, is használhatunk. A savaddíciós sókat – ahol erre lehetőség van – a jelen találmány szerinti vegyületnek oldószerben savval történő reagáltatásával állítjuk elő. A reakcióhoz használt sav például a só-sav, brómhidrogénsav, salétromsav, kénsav, foszforsav, toluolszulfonsav, ecetsav, citromsav, maleinsav, szalicilsav, hidroxinaftoesav, aszkorbinsav, palmitinsav, borostyánkősav, benzoésav, benzolszulfonsav, borkősav és hasonló; alkalmas oldószer például az etil-acetát, dietil-éter, alkoholok, aceton, THF, dioxán stb.. Az oldószereket elegyeikként is használhatjuk.

A vegyületek jelen találmány részét képező sztereoizomerjeinek előállításakor – ahol lehet – önmagukban álló enantiomer alakjukban levő reaktánsokat használunk, vagy a reakciót önmagukban álló eneantiomerjeik alakjában levő reagensek vagy katalizátorok jelenlétében hajtjuk végre, vagy a sztereoizomerek keverékét a szokásos módszerekkel rezolváljuk. Erre alkalmas előnyös eljárás lehet a mikrobiális rezolválás, az enzimatis rezolválás, királis savakkal, például mandulasavval, kámforszulfonsavval, borkősavval, tejsavval és hasonlókkal vagy királis bázissal, például brucinna, (R)- vagy (S)-fenil-etil-aminnal, cinchona alkaloidokkal, ezek származékaival

és hasonlókkal képzett diasztereomersók rezolválása. Az általánosan használt módszereket Jaques és munkatársai állították össze az „Enantiomers, racemates and resolution” című munkájukban (Wiley Interscience, 1981). Közelebbről, a jelen találmány szerinti vegyületek diasztereomer amidok 1:1 arányú keverékeikké alakíthatók királis aminokkal, aminosavakkal, aminosavakból származó amino-alkoholokkal történő reagáltatásukkal; a sav amiddá való átalakításához a szokásos reakciókörülményeket használhatjuk; a diasztereomereket frakcionált kristályosítással vagy kromatografálással szétválasztjuk, és a jelen találmány szerinti vegyületek sztereoizomerjeit a diasztereometriailag tiszta amid hidrolízisével állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyület jelen találmány tárgyát képező különböző polimorfjainak előállítása eltérő körülmények között végrehajtott kristályosítással lehetséges. Például, az átkristályosításhoz szokásosan használt különböző oldószerek vagy azok keverékeinek felhasználásával; különböző hőmérsékleten történő kristályosítással; a kristályosítás során a hűtést különböző módon, a nagyon gorstól a nagyon lassúig végezve. A polimorfokat megkaphatjuk a vegyület hevítésével vagy olvasztásával, majd azt követő lépcsőzetes vagy gyors hűtésével is. A polimorfok kimutatását a szilárd minta NMR vizsgálatával, infravörös spektroszkópiával, differenciális letapogató kalorimetriával, poralakban felvett röntgendiffrakcióval és hasonló módszerekkel végezhetjük.

A találmány a jelen vegyületek előanyagaival (prodrugs) is foglalkozik, amelyek metabolikus folyamatok révén kémiai átalakuláson mennek át, mielőtt gyógyszerészetileg aktív anyagokká válnának. Az ilyen előanyagok általában a jelen vegyületek funkciós csoportjain képzett származékok, amelyek in vivo gyorsan a kívánt találmány szerinti vegyületté alakulnak. A megfelelő

előanyagok kiválasztásának és előállításának szokásos eljárásait írja le például H. Bundgaard, a „Design of Prodrugs” című munkájában (Elsevier, 1985).

A jelen találmány tárgyát képezik, a jelen vegyületek aktív metabolitjai is.

A jelen találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz, beleértve annak bármelyik optikai vagy geometriai izomerjét vagy tautomer alakját, ezek keverékét, illetve gyógyszerészetileg alkalmazható sóit, egy vagy több gyógyszerészetileg alkalmazható hordozó vagy hígító kíséretében.

A találmány ezen kívül a találmány szerinti vegyületeknek, tautomer alakjaiknak, sztereoizomerjeiknek, polimorfjaiknak, gyógyszerészetileg alkalmazható sóiknak, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaiknak a magreceptorok, főként a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) kiváltotta, fent említett állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítményben történő felhasználásával is foglalkozik.

Másképpen, a jelen találmány az I-es vagy II-es típusú cukorbetegség kezelésének és/vagy megelőzésének módszereivel is foglalkozik.

A jelen találmány foglalkozik továbbá a találmány szerinti, egy vagy több vegyületnek vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sóinak az I-es vagy II-es típusú cukorbetegség kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál történő felhasználásával.

A jelen vegyületek felhasználhatók továbbá a csökkent glükóz tolerancia (IGT) kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen vegyületek felhasználhatók továbbá a II-es típusú cukorbetegség kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen vegyületek felhasználhatók továbbá az IGT II-es típusú cukorbetegséggé való előrehaladtának késleltetésére vagy megelőzésére.

A jelen vegyületek felhasználhatók továbbá a nem-inzulinfüggő II-es típusú cukorbetegség inzulinfüggő II-es típusú cukorbetegséggé való átalakulásának késleltetésére vagy megelőzésére.

A jelen vegyületek csökkentik továbbá a vér glükóz- és trigliceridszintjét, alkalmasak ezáltal betegségek és rendellenességek, mint amilyen a cukorbetegség és/vagy elhízás, kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen vegyületek felhasználhatók továbbá az inzulin rezisztencia (II-es típusú cukorbetegség), a csökkent glükóz tolerancia, a diszlipidémia, az X-szindrómával összefüggő rendellenességek, mint amilyen a magas vérnyomás, elhízás, inzulinrezisztencia, hiperglikémia, ateroszklerózis, hiperlipidémia, szívkoszorúér megbetegedés, szívizom isémia és egyéb, szív- és érrendszeri rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen vegyületek hatékonyak továbbá emlőssejtek, például a Langerhans-szigetek β -sejtjei programozott sejthalálának (apoptózis) csökkentésére.

A jelen vegyületek felhasználhatók továbbá bizonyos vesebetegségek, így a glomerulonefritisz, glomeruloszklerózis, nefrotikus szindróma és a hipertenzív nefroszklerózis kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek hatékonyak lehetnek az elmebaj (demencia) során a kognitív funkciók javítására, a cukorbetegség komplikációinak, valamint a pikkelysömör (psoriasis) és a policisztás petefészek-szindróma (PCOS) kezelésére és a csontvesztés, például az csonttritkulás (osteoporosis) megelőzésére és kezelésére.

A jelen vegyületeket egy vagy több, további gyógyászati lag aktív

anyaggal, például elhízás, cukorbetegség, magas vérnyomás elleni szerekkel, a cukorbetegség eredményezte, illetve kísérte komplikációk kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazott szerekkel, és az elhízás eredményezte, illetve kísérte komplikációk és rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazott szerekkel együtt is adhatjuk.

A találmány további megvalósítási módja szerint tehát, a jelen vegyületet egy vagy több elhízás elleni, illetve étvágy szabályozó szerrel kombinálva is adhatjuk.

Ezen szereket a következők közül választhatjuk: CART (kokain amfetamin szabályozott transzkripció) agonisták, NPY (neuropeptid Y) antagonisták, MC4 (melanokortin 4) agonisták, orexin-antagonisták, TNF (tumor nekrosis faktor) agonisták, CRF (kortikotropin felszabadító faktor) agonisták, CRF BP (kortikotropin felszabadító faktort kötő fehérje) antagonisták, urokortin-agonisták, $\beta 3$ agonisták, MSH (melanocita stimuláló hormon) agonisták, MCH (melanocita koncentrálnó hormon) antagonisták, CCK (kolecisztokinin) agonisták, szerotonin újrafelvételt gátlók, szerotonin és noradrenalin újrafelvételt gátlók, kevert szerotonin és noradrenerg vegyületek, 5HT (szerotonin) agonisták, bombezin-agonisták, galanin-antagonisták, növekedési hormon, növekedési hormon felszabadító vegyületek, TRH (tirotropin felszabadító hormon) agonisták, UCP 2 vagy 3 (2-es vagy 3-as szétkapcsoló fehérje) szabályozók, leptin-agonisták, DA (bromokriptin, doprexin) agonisták, lipáz/amilázgátlók, RXR (retinoid X receptor) szabályozók vagy TR β agonisták.

A találmány egy megvalósítási módja szerint, az elhízás elleni szer a leptin.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint, az elhízás elleni

szer a dexamfetamin vagy amfetamin.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint, az elhízás elleni szer fenfluramin vagy dexfenfluramin.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint, az elhízás elleni szer a szibutramin.

A találmány egy további megvalósítási mód szerint, az elhízás elleni szer az orlisztát.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint, az elhízás elleni szer a mazindol vagy a fentermin.

Az alkalmas cukorbetegség elleni szerek közé tartoznak az inzulin és a GLP-1 (glükagonszerű peptid-1) származékok, mint amilyeneket a WO 98/08871 számú nemzetközi Novo Nordisk A/S szabadalmi írat tartalmaz, mely itt referenciaként beépített, valamint a szájon át történő bevitelnél (orálisan) aktív hipoglikémiás szerek.

Az orálisan aktív hipoglikémiás szerek közé tartoznak előnyösen a szulfonil-karbamidok, biguanidinek, meglitinidek, glükozidázgátlók, glükagon-antagonisták, melyeket a WO 99/01423 számú nemzetközi Novo Nordisk A/S és Agouron Pharmaceuticals, Inc. szabadalmi írat tartalmaz, a GLP-1 agonisták, a káliumcsatorna nyitók, melyeket a WO 97/26265 és a WO 99/03861 számú nemzetközi Novo Nordisk A/S szabadalmi iratok tartalmaznak, melyek itt referenciaként beépítettek, a DPP-IV (dipeptidil peptidáz-IV) gátlók, a glükoneogenezis és/vagy glükogenolízis stimulálásában részt vevő májenzimek gátlói, a glükózfelvétel-szabályozók, a lipidmetabolizmust befolyásoló vegyületek, mint amilyenek az antihiperlipidémiás szerek és az antilipidémiás szerek, mint a HMG CoA gátlók (sztatinok), a táplálékbevitelt csökkentő vegyületek, az RXR agonisták és a β -sejtek ATP-függő káliumcsa-

tornáin ható szerek.

A találmány egyik megvalósítási módjánál a jelen vegyületeket inzulin-nal kombinálva alkalmazzuk.

Egy másik megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket szulfonil-karbamiddal, például tolbitamiddal, glibenklamiddal, glipiziddel vagy glikaziddal együtt alkalmazzuk

Egy másik megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket biguaniddal, például metforminnal kombinálva adjuk.

Egy további megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket meglitiniddel, például repagliniddel vagy szenagliniddel együtt adjuk.

Egy további megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket α -glükózidáz-gátlóval, például miglitollal vagy akarbózzal együtt adjuk.

Egy másik megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket β -sejtek ATP-függő káliumcsatornáin ható szerekkel, például tolbutamiddal, glibenklamiddal, glipiziddel, glikaziddal vagy repagliniddel együtt adjuk.

Továbbá, a jelen vegyületeket nategliniddel kombinálva is alkalmazhatjuk

Egy másik megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket antihiperlipidémiás szerekkel vagy antilipidémiás szerekkel, például kolesztiraminnal, kolesztipollal, klofibráttal, gemfibrozillal, lovasztatinnal, pravasztatinnal, szimvasztatinnal, probukollal vagy dextrotiroxinnal együtt adjuk.

Egy további megvalósítási mód szerint, a jelen vegyületeket egynél több fent említett vegyülettel, például egy szulfonil-karbamiddal és metforminnal, egy szulfonil-karbamiddal és akarbózzal, repaglidinnel és metforminnal, inzulinnal és egy szulfonil-karbamiddal, inzulinnal és metforminnal, inzulinnal és lovasztatinnal stb. kombinálva is alkalmazhatjuk.

Egy további megvalósítási mód szerint a jelen vegyületeket egy vagy több magas vérnyomás elleni szerrel, például β -blokkolókkal, mint amilyen az alprenonol, atenolol, timolol, pindolol, propanolol és metpropanolol, ACE (angiotenzin konvertáló enzim) gátlókkal, mint amilyen a benazepril, kaptopril, enalapril, fozinopril, lizinopril, kinapril és ramipril, kalciumcsatorna blokkolókkal, mint amilyen a nifedipin, felodipin, nikardipin, izradipin, nimodipin, diltiazem és verapamil és α -blokkolókkal, mint amilyen a doxazozin, urapidil, prazosin és tetrazozin kombinálva is alkalmazhatjuk. További referenciaként utalunk a „Remington: The Science and Practice of Pharmacy” kézikönyvre (19. kiadás, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, USA, 1995).

Magától értetődően, a találmány szerinti vegyületek egy vagy több fent említett vegyülettel, illetve adott esetben egy vagy több egyéb, gyógyászati lag aktív anyaggal képzett bármely alkalmas kombinációi jelen találmány ol-talmi körébe tartoznak

A jelen találmány további tárgyát képezik a fent említett új vegyületek, származékaik, analógjaik, tautomer alakjaik, sztereoizomerjeik, polimorfjaik, gyógyszerészetileg alkalmazható sóik vagy gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaik előállítási eljárásai is.

A találmány szerinti vegyületeket önmagukban, vagy gyógyszerészeti-leg alkalmazható vivő- vagy közeganyagok kíséretében adhatjuk, vagy egyetlen vagy osztott adagokban. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket kialakíthatjuk gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagokkal vagy hígítókkal, csakúgy, mint bármely más, ismert segédanyaggal és közeganyaggal, a szokásos módszereknek megfelelően, mint amelyeket a Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19. kiadás, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, USA 1995) kézikönyv is tárgyal. A készítmények

a szokásos alakokban, például kapszulaként, tablettaként, aeroszolként, oldatként, szuszpenzióként vagy helyi alkalmazási formaként kerülhetnek kivitelezésre.

A jellemző készítmények a jelen találmány vegyületét vagy annak egy savaddíciós sóját tartalmazzák gyógyszerészetileg alkalmazható hordozóval társítva, amely hordozó lehet vivőanyag vagy hígító, a hatóanyag lehet vivőanyaggal hígított vagy abba zárt, kapszulát, tasakot, papírt vagy más hordozóeszközt képezve. A készítmény előállításához a gyógyszerkészítmények előállításához szokásosan alkalmazott módszereket használhatjuk. Például, az aktív vegyületet általában összekeverjük a vivőanyaggal vagy hígítjuk a vivőanyaggal vagy a hordozóba zárjuk, amely ampulla, kapszula, tasak, papír vagy egyéb hordozóeszköz alakjában szerepelhet. Amennyiben a vivőanyag hígító, az lehet szilárd, fél-szilárd vagy folyékony, amely vivőanyagként, kötőanyagként vagy közeganyagként szolgál az aktív vegyület számára. Az aktív vegyületet adszorbeálhatjuk szemcsés, szilárd hordozón, például tasakban. Alkalmas vivőanyagra néhány példa: víz, sóoldatok, alkoholok, polietilén-glikolok, polihidroxietoxilált ricinusolaj, földimogyoró-olaj, olivaolaj, zselatin, laktóz, fehér agyag, szacharóz, ciklodextrin, amilóz, magnézium-sztearát, talkum, zselatin, agar, pektin, akácia, sztearinsav vagy a cellulóz rövidszénláncú alkil-éterei, kovasav, zsírsavak, zsírsav-aminok, zsírsav-monogliceridek és -digliceridek, pentaeritritol zsírsav-észterek, poli(oxi-etilén), hidroximetil-cellulóz és a poli(vinil-pirrolidon). Hasonlóképp, a vivőanyag vagy a hígító jelentheti bármely, a szakterületen ismert, a hatóanyag felszabadulását szabályzó anyagot, mint amilyen a gliceril-monosztearát vagy a gliceril-disztearát, önmagában vagy viasszal keverve. Ezen kívül a készítmény tartalmazhat még nedvesítőszereket, emulgáló- és szuszpendálószerkeket, tartó-

sítószereket, édesítő- vagy ízesítőszereket. A találmány szerinti készítményt a szakterületen jól ismert eljárásokkal úgy alakíthatjuk ki, hogy abból a betegnek történő beadás után a hatóanyag gyorsan, tartósan vagy késleltetve szabaduljon fel.

A gyógyászati készítményeket sterilizálhatjuk és – amennyiben kívánt – segédanyagokkal, emulgeálószerekkel, az ozmotikus nyomást szabályozó sóval, pufferekkel és/vagy színanyagokkal és hasonlókkal keverhetjük, melyek a hatóanyagokkal nem lépnek káros reakcióba.

A bejuttatás történhet bármely olyan módon, amely képes az aktív vegyületet a megfelelő vagy kívánt hatásterületre hatékonyan eljuttatni, így szájon vagy orron át, tüdőbe, bőrön át vagy parenterálisan, például végbélen át, depóként elhelyezve, bőr alá, intravénásan, húgycsőn át, izomba, orrüregbe, kötőhártyára oldat vagy krém formájában; melyek közt előnyös a szájon át történő bevitel.

Ha szilárd vivőanyagot használunk a szájon át történő bevitelnél, a készítményt tablettázhatjuk, por vagy pellet alakjában kemény zselatin kapszulába csomagolhatjuk vagy pirula vagy szögletes pasztilla alakjában képezhetjük ki. Amennyiben a vivőanyag folyékony, a készítményt szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula vagy steril injekciós folyadék – mint amilyen a vizes vagy nem-vizes folyékony szuszpenzió vagy oldat – alakjában lehet.

Az orron át történő bevitelnél a készítmény a találmány szerinti vegyületet folyékony, főként vizes vivőanyagban oldva vagy szuszpendálva tartalmazza, aeroszolos alkalmazáshoz elkészítve. A vivőanyag tartalmazhat adalékanyagokat, mint amilyenek az oldhatóságot segítő szerek, például a propilénglikol; a felületaktív anyagok; a felszívódást elősegítő szerek, mint amilyen a lecitin (foszfatidil-kolin) vagy a ciklodextrin; vagy a tartósítószer,

mint amilyenek a parabének.

A parenterális alkalmazáshoz különösen alkalmasak az injektálható oldatok vagy szuszpenziók, főként azok a vizes oldatok, melyek az aktív vegyületet polihidroxilált ricinusolajban oldva tartalmazzák.

Azok a tabletták, drazsék vagy kapszulák, melyek talkum és/vagy szénhidrát vivőanyagot vagy kötőanyagot tartalmaznak, különösen alkalmasak szájon át történő bevitelhez. A tabletták, drazsék vagy kapszulák előnyös vivőanyagai közé tartozik a laktóz, a kukoricakeményítő és/vagy burgonyakeményítő. Szirupot vagy elixírt használhatunk azokban az esetekben, ahol édesített vivőanyag alkalmazható.

A szokásos tablettázási módszerekkel előállítható, jellemző tablettá összetétele:

tablettamag:

hatóanyag (szabad vegyület vagy sója alakjában)	5 mg
koloidális szilícium-dioxid (Aerosil)	1,5 mg
mikrokristályos cellulóz (Avicel)	70 mg
módosított cellulózgumi (Ac-Di-Sol)	7,5mg
magnézium-sztearát	Ad.

tablettabevonat:

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

(*az acilezett monogliceridet a bevonat lágyítószereként alkalmazzuk).

Amennyiben kívánt, a találmány szerinti gyógyszerkészítmény a jelen találmány szerinti vegyületet további, gyógyszerészetileg aktív anyagokkal – mint amilyeneket az előzőekben említettünk – kombinálva tartalmazhatja.

A találmány szerinti vegyületek emlősnek, főként embernek adhatók, a

vércukorszint szabályozásával kapcsolatos betegségek kezelésére, megelőzésére, megszüntetésére, enyhítésére vagy javítására.

Ezen emlősök közé mind a háziállatok, például a kedvtelésből tartott állatok, mind a nem-házasított állatok, így a vadállatok tartoznak.

A találmány szerinti vegyületek széles dózistartományban hatékonyak. A jellemző orális adag 0,001–100 mg/ttkg/nap, előnyösen 0,01–50 mg/ttkg/nap és különösen előnyösen 0,05–10 mg/ttkg/nap tartományba esik, egy vagy több, így 1–3 adagban beadva. A pontos adag függ a beadás gyakoriságától és módjától, a kezelt egyed nemétől, korától, tömegétől és általános állapotától, a kezelt állapot természetétől és súlyosságától, minden velejáró, kezelendő betegségtől, és egyéb, a szakember számára nyilvánvaló tényezőtől.

A készítményeket az irodalomból ismert módszerek szerint, megfelelő adagolási egységek alakjában is elkészíthetjük. A szájon át történő bevitelre alkalmas, jellemező dózisegység 0,05–1000 mg, előnyösen 0,1–500 mg és különösen előnyösen 0,5–200 mg hatóanyagot jelent, naponta egy vagy több, például 1–3 adagban beadva.

Bármely itt közzétett új tulajdonság vagy a tulajdonságok kombinációja, a találmány lényegét képezi.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, a találmány oltalmi körét semmi módon nem korlátozzák.

Példák

A kiindulási vegyületként használt vegyületek vagy ismert vegyületek, vagy az ismert módszerek szerint előállíthatók. A vegyületek szerkezetét elemanalízissel (MA), mágneses magrezonanciával (NMR, 300 MHz),

tömegspektrometriával (MS) vagy optikai forgatás mérésével határozzuk meg. A NMR kiválasztott csúcsainak eltolódási értékeit (δ) rész per millió (ppm) egységben adjuk meg. Op. jelentése olvadáspont, °C-ban megadva. Az oszlopkromatográfiát szilikagél 60-on (ART 9385) végezzük W.C. Still és mts. által leírtak szerint [J. Org. Chem. 43:2923-2925. (1978)].

A következőkben megadjuk a példákban használt rövidítések jelentését:

THF: tetrahidro-furán

DMSO: dimetil-szulfoxid

CDCl_3 : deutériumos kloroform

DMF: N,N-dimetil-formamid

(A) általános eljárás

A lépés:

Az (a) általános képletű – ahol Z jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet a megfelelő T-OH általános képletű – melyen belül T jelentése a fentiekben meghatározott – vegyülettel kapcsolási reakción keresztül reagáltatjuk palládiumkatalizátor, mint amilyen a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ vagy a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, katalitikus mennyiségű – például – réz(I)-jodid és egy szerves aminbázis, valamint – amennyiben szükséges egy társoldószer jelenlétében, megkapva a (b) általános képletű – ahol Z és T jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet.

B lépés:

A (b) általános képletű – ahol Z és T jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet a megfelelő U-

OH általános képletű – melyen belül U jelentése a fentiekben meghatározott – vegyülettel kapcsolási reakción át reagáltatjuk palládiumkatalizátor, mint amilyen a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ vagy a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, katalitikus mennyiségű – például – réz(I)-jodid és egy szerves aminbázis, valamint – amennyiben szükséges – egy társoldószer jelenlétében, megkapva a (c) általános képletű – ahol Z, T és U jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

C lépés:

A (c) általános képletű – ahol T, Z és U jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet a (d) általános képletű – ahol A, X és D jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyülettel reagáltatjuk a Mitsunobu reakció körülményei közt, trifenil-foszfin/dietil-azo-dikarboxilát vagy hasonló reagens felhasználásával, megkapva az (l) általános képletű – ahol A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D és E jelentése itt nem lehet hidrogénatom; A és B jelentése azonos; X és Y jelentése azonos; és L és M jelentése oxigénatom – vegyületet.

(B) általános eljárás

A lépés:

A (b) általános képletű – ahol T és Z jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet a (d) általános képletű – ahol A, X és D jelentése a fentiekben meghatározott, azonban D jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyülettel reagáltatjuk a Mitsunobu féle reakció körülményei közt, trifenil-foszfin/dietil-azo-dikarboxilát vagy hasonló reagensek felhasználásával, megkapva az (e) általános képletű – ahol A, D, T, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel,

hogy D jelentése itt nem lehet hidrogénatom; és ahol Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és L jelentése oxigénatom – vegyületet.

B lépés:

Az (e) általános képletű – ahol A, D, T, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és L jelentése oxigénatom – vegyületet a megfelelő U-OH általános képletű – melyen belül U jelentése a fentiekben meghatározott – vegyülettel kapcsolási reakción át reagáltatjuk palládium katalizátor, mint amilyen a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ vagy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, katalitikus mennyiségű – például – réz(I)-jodid és egy szerves aminbázis, valamint – amennyiben szükséges – egy társoldószer jelenlétében reagáltatjuk, megkapva az (f) általános képletű – ahol A, D, T, U, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott; és L jelentése oxigénatom – vegyületet.

C lépés:

Az (f) általános képletű – ahol A, D, T, U, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D jelentése itt nem lehet hidrogénatom; és ahol L jelentése oxigénatom – vegyületet a (g) általános képletű – ahol B, E és Y jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy E jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyülettel reagáltatjuk a Mitsunobu féle reakció körülményei közt, trifenil-foszfín/dietil-azo-dikarboxilát és hasonló reagensek felhasználásával, megkapva az (I) általános képletű – ahol A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D és E jelentése itt nem lehet hidrogénatom; és ahol L és M jelentése oxigénatom – vegyületet.

(C) általános eljárás

A lépés:

A (c) általános képletű – ahol T, Z és U jelentése a fentiekben meghatározott – vegyület –OH csoportját alkalmas leváló csoporttá (Q) – mint amilyen a p-toluolszulfonát-, metánszulfonát-csoport, halogénatom [például a következő helyeken leírt módszerek szerint: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag, 4. kiadás, 927-939. (1984); Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers, 1. kiadás, 353-363. (1989); és J. Org. Chem. 36(20):3044-3045. (1971)], triflátcsoporth (trifluor-metánszulfonát) és hasonlókat – alakítjuk, megkapva a (h) általános képletű – ahol Q, T, U és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

B lépés:

A (h) általános képletű – ahol Q jelentése alkalmas leváló csoport, mint amilyen a p-toluolszulfonát-, metánszulfonát-, triflátcsoporth, halogénatom és hasonlókat; és ahol T, U és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet (d) általános képletű – ahol A, X és D jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyülettel reagáltatjuk, megkapva az (l) általános képletű – ahol A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D és E jelentése itt nem lehet hidrogénatom; és ahol A és B jelentése azonos, és X és Y jelentése azonos – vegyületet.

(D) általános eljárás

A lépés

A (b) általános képletű – ahol T és Z jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyület –OH csoportját alkalmas leváló csoporttá (Q) – mint amilyen a p-toluolszulfonát-,

metánszulfonátcsoporth, halogénatom [például a következő helyeken leírt módszerek szerint: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag, 4. kiadás, 927-939. (1984); Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers, 1. kiadás, 353-363. (1989); és J. Org. Chem. 36(20):3044-3045. (1971)], triflátcsoporth (trifluor-metánszulfonát) és hasonlók – alakítjuk, megkapva az (i) általános képletű – ahol Q, T és Z jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet.

B lépés:

Az (i) általános képletű – ahol Q jelentése alkalmas leváló csoport, mint amilyen a p-toluolszulfonát-, metánszulfonát-, triflátcsoporth, halogénatom és hasonlók; és T és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet (j) általános képletű – ahol A, X, D és L jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyülettel reagáltatjuk, megkapva az (e) általános képletű – ahol A, D, L, T, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D jelentése itt nem lehet hidrogénatom; és ahol Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet.

C lépés:

Az (e) általános képletű – ahol A, D, L, T, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet kapcsolási reakción keresztül megfelelő U-OH általános képletű – melyen belül U jelentése a fentiekben meghatározott – vegyülettel reagáltatjuk palládium katalizátor, mint amilyen a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ vagy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, katalitikus mennyiségű – például – réz(I)-jodid és egy szerves aminbázis, valamint – amennyiben szükséges – egy társoldószer jelenlétében, megkapva az (f) általános képletű

– ahol A, D, L, T, U, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

D lépés:

Az (f) általános képletű – ahol A, D, L, T, U, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyület –OH csoportját alkalmas leváló csoporttá (Q) – mint amilyen a p-toluolszulfonát-, metánszulfonát-csoport, halogénatom [például a következő helyeken leírt módszerek szerint: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Alkohole III, 6/1b, Thieme-Verlag, 4. kiadás, 927-939. (1984); Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations, VCH Publishers, 1. kiadás, 353-363. (1989); és J. Org. Chem. 36(20):3044-3045. (1971)], triflátcsoporthoz és hasonlóhoz – alakítjuk, megkapva a (k) általános képletű – ahol A, D, L, T, U, Q, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

E lépés:

A (k) általános képletű – ahol Q jelentése alkalmas leváló csoport, mint amilyen a p-toluolszulfonát-, metánszulfonát-, triflátcsoporthoz és hasonlóhoz; és ahol A, D, L, T, U, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet (l') általános képletű – ahol B, E, M és Y jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy E jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyülettel reagáltatjuk, megkapva az (l) általános képletű – ahol A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D és E jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyületet.

(E) általános eljárás

A lépés:

Az (I) általános képletű – ahol A, B, D, E, L, M, T, U, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D és E jelentése itt nem lehet hidrogénatom – vegyületet kémiai vagy enzimatis elszappanosítással (I) általános képletű – ahol A, B, L, M, T, U, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, és D és E jelentése hidrogénatom – vegyületté alakítjuk.

(F) általános eljárás

A lépés:

Az (m) általános képletű – ahol Z_1 és Z_2 együttesen a fentiekben Z-ként meghatározott kétértékű, többgyűrűs gyűrűrendszert képez; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és G_3 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet Wittig-szerű reakcióban, például $(EtO)_2PO(CHG_4)COOR_6$ általános képletű – ahol R_6 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyülettel reagáltatjuk, bázis, például nátrium-hidrid, nátrium-etanolát (EtONa) vagy hasonló jelenétében, megkapva az (n) általános képletű – ahol R_6 jelentése a fentiekben meghatározott; Z_1 és Z_2 együttesen a fentiekben Z-ként meghatározott kétértékű, többgyűrűs gyűrűrendszert képez; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

B lépés:

Az (n) általános képletű – ahol R_6 jelentése a fentiekben meghatározott; Z_1 és Z_2 együttesen a fentiekben Z-ként meghatározott kétértékű, többgyűrűs gyűrűrendszert képez; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet alkalmas reagenssel – mint amilyen a diizobutil-alumínium-hidrid – redukáljuk, megkapva az (o)

általános képletű – ahol Z_1 és Z_2 együttesen a fentiekben Z-ként meghatározott kétértékű, többgyűrűs gyűrűrendszert képez; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

C lépés:

Az (o) általános képletű – ahol G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott; Z_1 és Z_2 együttesen a fentiekben Z-ként meghatározott kétértékű, többgyűrűs gyűrűrendszert képez; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet alkalmas (p) általános képletű – ahol Z_2 és Z_1 együttesen a fentiekben Z-ként meghatározott kétértékű, többgyűrűs gyűrűrendszert képez; és G_2 jelentése a fentiekben meghatározott – bórsavval reagáltatjuk, megkapva a (q) általános képletű – ahol Z, G_2 , G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

D lépés:

A (q) általános képletű – ahol Z, G_2 , G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyület –OH csoportjára megfelelő védőcsoportot, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport, helyezünk, megkapva az (r) általános képletű – ahol Z, G_2 , G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott; és P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport – vegyületet.

E lépés:

Az (r) általános képletű – ahol Z, G_2 , G_3 és G_4 jelentése a fentiekben meghatározott; és P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport – vegyületet Wittig-szerű reakcióban, például $(EtO)_2PO(CHG_1)COOR_6$ általános képletű – ahol R_6 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és G_1 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyülettel reagáltatjuk, bázis, például nátrium-hidrid, nátrium-etanolát vagy hasonló

jelenlétében, megkapva az (s) általános képletű – ahol Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott; P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport; és R₆ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport – vegyületet.

F lépés:

Az (s) általános képletű – ahol Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott; P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport; és R₆ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport – vegyületet alkalmas reagenssel, mint amilyen a diizo-butil-alumínium-hidrid, redukáljuk, megkapva a (t) általános képletű – ahol Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott; és P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport – vegyületet.

G lépés:

A (t) általános képletű – ahol Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott; és P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport – vegyületet (d) általános képletű – ahol D, A és X jelentése az előbbieken meghatározott – vegyülettel reagáltatjuk Mitsunobu-reakció körülményei közt, például trifenil-foszfín/dietil-azo-dikarboxilát vagy hasonló reagensek felhasználásával, megkapva az (u) általános képletű – ahol A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott, és P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport – vegyületet.

H lépés:

Az (u) általános képletű – ahol A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott, és P jelentése alkalmas védőcsoport, mint amilyen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport – vegyületről eltávolítjuk a védőcsoportot,

megkapva a (v) általános képletű – ahol A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

I lépés:

A (v) általános képletű – ahol A, D, X, Z, G₁, G₂, G₃ és G₄ jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet az (x) általános képletű – ahol Y, B és E jelentése az előbbieken meghatározott – vegyülettel reagáltatjuk a Mitsunobu-reakció körülményei közt, például trifenil-foszfín/dietil-azodikarboxilát vagy hasonló reagensek felhasználásával, megkapva az (I) általános képletű – ahol A, B, D, E, X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a különbséggel, hogy D és E jelentése itt nem lehet hidrogénatom; és ahol L és M jelentése oxigénatom; T jelentése $-\text{CH}_2(\text{CG}_1)=\text{(CG}_2\text{)}-$ általános képletű csoport; és U jelentése $-\text{CH}_2(\text{CG}_3)=\text{(CG}_4\text{)}-$ általános képletű csoport – vegyületet.

(G) általános eljárás

A lépés:

Az (a) általános képletű – ahol Z jelentése a fentiekben meghatározott; és Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – vegyületet kapcsolási reakción keresztül megfelelő T-COOR₅ általános képletű – melyen belül T jelentése a fentiekben meghatározott; és R₅ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport – vegyülettel reagáltatjuk palládium katalizátor, mint amilyen a Pd(PPh₃)₂ vagy a PdCl₂(PPh₃)₂, katalitikus mennyiségű – például – réz(I)jodid és egy szerves aminbázis, valamint – amennyiben szükséges – egy társoldószer jelenlétében, megkapva az (y) általános képletű – ahol Z és T jelentése a fentiekben meghatározott; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és R₅ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport – vegyületet.

B lépés:

Az (y) általános képletű – ahol Z és T jelentése a fentiekben meghatározott; Hlg jelentése klór-, bróm- vagy jódatom; és R_5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport – vegyületet kapcsolási reakción keresztül egy megfelelő $U-COOR_5$ általános képletű – ahol U jelentése a fentiekben meghatározott; és R_5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport – vegyülettel reagáltatjuk palládium katalizátor, mint amilyen a $Pd(PPh_3)_2$ vagy a $PdCl_2(PPh_3)_2$, katalitikus mennyiségű – például – réz(I)-jodid és egy szerves aminbázis, valamint – amennyiben szükséges – egy társoldószer jelenlétében, megkapva a (z) általános képletű – ahol Z, T, U és R_5 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet.

C lépés:

A (z) általános képletű – ahol Z, T, U és R_5 jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet alkalmas reagenssel – mint amilyen a diizo-butil-alumínium-hidrid vagy az alumínium-klorid/lítium-alumínium-hidrid – reagáltatjuk, megkapva a (c) általános képletű vegyületet.

A fent említett módszerek kombinációit vagy hasonló módszereket használva, különböző vegyületekhez juthatunk, melyek szintén beletartoznak a jelen találmány oltalmi körébe.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálatait az alábbi módszerekkel végezzük:

A in vitro PPAR α , PPAR γ és PPAR δ aktivációs vizsgálatok:

A PPAR tranziens transzaktivációs vizsgálat a kiméra vizsgálati fehérjét, illetve a riporterproteint kódoló két plazmidnak humán HEK293 sejtekbe történő tranziens transzfekcióján alapszik. A kiméra vizsgálati protein az élesztő GAL4 transzkripció faktorból származó DNS kötő doménnek (DBD) a

humán PPAR fehérjék ligandumkötő doménjéhez (LBD) való kapcsolódásával jön létre. Továbbá, a PPAR-LBD rész hozzáköti a ligandumkötő zsebhez a natív aktivációs domént is (aktivációs funkció 2 = AF2), lehetővé téve a fúziós fehérje számára, hogy úgy működjön, mint egy PPAR ligandumfüggő transzkripciós faktor. A GAL4 DBD úgy irányítja a kiméra fehérjét, hogy csak a Gal4 gyorsító szekvenciákhoz kötődjön (mely a HEK293 sejtekben nincs jelen). A riporter plazmid a szentjánosbogár luciferáz proteinjének expresszálasát serkentő Gal4 gyorsító szekvenciát tartalmazza. A transzfekciót követően a HEK293 sejtek GAL4-DBD-PPAR-LBD fúziós fehérjét expresszálnak. A fúziós fehérje pedig a luciferáz expresszióját szabályzó Gal4 gyorsító szekvenciához kötődik; ligandum távollétében nem történik semmi. PPAR ligandumot adva a sejtekhez, a PPAR fehérje aktivációjának megfelelő mennyiségű luciferáz fehérje termelődik. A luciferáz fehérje mennyiségét a megfelelő szubsztrát hozzáadása utáni fénykibocsátás alapján mérjük.

A sejtenyésztés és a transzfekció:

A HEK293 sejteket 10% FCS-t tartalmazó DMEM tápközegen növesztjük. A transzfekciót megelőző napon a sejteket 96-vájtú lemezekre oltjuk, így a transzfekciónál 50-80 %-os benövést érünk el. 0,64 µg pM1α/γLBD-t, 0,1 µg pCMVβGal-t, 0,08 µg pGL2(Gal4)₅-öt és 0,02 µg pADVANTAGE-t tartalmazó, vájatonként összesen 0,8 µg DNS-t transzfektálunk FuGene transzfekciós reagens alkalmazásával a gyártó cég (Roche) útmutatásai szerint. A sejteket 48 órán át hagyjuk, hogy expresszálják a fehérjét.

Plazmidok: a humán PPAR α, γ és δ izoformokat az emberi májból, zsírszövetből, illetve placentából származó mRNS reverz transzkripciójával előállított cDNS PCR amplifikációjával kapjuk. Az amplifikált cDNS-t pCR2.1 plazmidba klónozzuk és szekvenáljuk. Az egyes PPAR izoformok

ligandumkötő doménjeit (LBD) PCR-rel hozzuk létre (PPAR α : aa 167 – C-vég; PPAR γ : aa 165 – C-vég; PPAR δ : aa 128 – C-vég), és az élesztő GAL4 transzkripció faktorának DNS kötő doménjéhez (DBD) kapcsoljuk a fragmenseknek pM1 vektorba való „in frame” szubklónozásával [Sadowski és munkatársai, Gene, 118:137 (1992)], elkészítve a pM1 α LBD, pM1 γ LBD és pM1 δ plazmidokat. A kapcsolódások létrejöttéről szekvenálással győződünk meg. A riporter plazmidot a GAL4 felismerési szekvencia ötszörös ismétlődését [5XCGGAGTACTGTCCTCCG(AG)] kódoló oligonukleotidnak [Webster és munkatársai, Nucleic Acids Res., 16:8192 (1988)] pGL2 promotor vektorba (Promega) történő beépítésével hozzuk létre, megalkotva a pGL2(GAL4)₅ plazmidot. A pCMV β Gal a Clontech-től, a pADVANTAGE a Promegától származik.

In vitro transzaktivációs vizsgálat:

A vegyületek: valamennyi vegyületet DMSO-ban oldjuk, és 1:1000 arányban hígítjuk a sejtekhez történő adagoláshoz. A vegyületeket 0,001-300 μ mól/l koncentrációtartományban vizsgáljuk. A sejteket 24 órán át kezeljük a vizsgálati vegyületekkel, majd elvégezzük a luciferáz vizsgálatot. Mindegyik vegyületet legalább két önálló vizsgálatban értékeljük.

A luciferáz vizsgálat: a vizsgálati vegyületet tartalmazó közeget kiszívjuk, és az egyes vájatokba bemérünk 100 μ l PBS-t, ami 1 mM/l Mg^{++} -t és Ca^{++} -t tartalmaz. A luciferáz vizsgálatokhoz LucLite készletet használunk a gyári előírásokat követve (Packard Instrument). A kibocsátott fény mennyiségi mérését Packard LumiCounter készülékkel végezzük. A β -galaktozidáz aktivitásának méréséhez az egyes transzfekciók lizátumaiból 25 μ l-t viszünk át egy másik mikrotiterlemezre. A β -galaktozidáz vizsgálatokhoz a Promega készletet használjuk, a leolvasáshoz Labsystems Ascent Multiscan leolvasót

használva. A β -galaktozidáz adatokat használjuk fel a luciferáz adatok normalizálására (transzfekciós hatékonyság, sejtnövekedés, stb.).

A statisztikai módszerek:

A vegyület aktivitását a nem kezelt mintákhoz viszonyított „fold induction”-ként számoljuk ki. Az egyes vegyületek hatékonyságát (maximális aktivitását) az alábbi hatóanyagokhoz viszonyított relatív aktivitással jellemezzük: a PPAR α esetében a Wy14,643-hoz, a PPAR γ esetében a roziglitazonhoz, a PPAR δ esetében a karbaciklinhez viszonyítva. Az EC₅₀ érték a megfigyelt maximális aktivitás értékének 50% -át jelenti, amit nem-lineáris regresszióval számolunk ki GraphPad PRISM 3.02 programot (GraphPad Software, San Diego, Ca, USA) használva. Az eredményeket átlag $\pm$ SD értékben adjuk meg.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

Példák

1. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (1)

A-B lépés:

1,32 g (4,0 mmól) 1,4-dijód-benzol 12 ml diizopropil-aminban készült oldatához, nitrogéngáz alatt hozzáadunk 60 mg (0,3 mmól) réz(I)-jodidot és 80 mg (0,07 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)palládiumot. 1 órás kevertetés után 1,0 g (12,0 mmól) 2-pentén-4-in-1-ol 7 ml diizopropil-aminban készült oldatát adjuk az elegyhez. Nitrogéngáz alatt 60°C hőmérsékleten kevertetjük 8 órán át, majd a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk.

A terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádienselúcióhoz toluol/etil-acetát, 2:1 elegy → etil-acetát eluenst használva. 520 mg (55%) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol-t kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,47 (2H, bs), 4,28 (2H, bs), 5,97 (2H, dt), 6,38 (2H, dt), 7,38 (4H, s).

C lépés:

404mg (2,0 mmól) tributil-foszfín, 357 mg (1,5 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter (Tetrahedron Letters, 35(19): 3139-3142. (1994)) és 120 mg (0,5 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol 25 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához, nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 504 mg (2,0 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. 24 óra elteltével a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádienselúcióhoz toluol/etil-acetát, 19:1 elegy → toluol/etil-acetát 4:1 eluenst használva. 90 mg (27%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,23 (6H, t), 2,95 (4H, d), 3,30-3,43 (2H, m), 3,55-3,67 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,18 (4H, q), 4,63 (4H, dd), 6,07 (2H, dt), 6,39 (2H, dt), 6,85 (4H, d), 7,17 (4H, d), 7,27 (4H, s), 7,37 (4H, s).

2. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav (2)

A lépés:

88 mg (0,13 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-

propionsav-etil-észter (1. példa) 3 ml THF és 3 ml etanol elegyében készült oldatához 2 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá, és 1 normál sósavval a kémhatását pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklór-metánnal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük, a címvegyületet kristályos terméként megkapva. A terméket etil-acetát és petróleum-éter elegyében átkristályosítjuk, 35 g címvegyületet kapva.

^1H NMR (acetone- d_6): δ 1,18 (6H, t), 2,95 (2H, dd), 3,10 (2H, dd), 3,42-3,53 (2H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 4,07 (2H, dd), 4,63 (3H, dd), 6,07 (2H, dt), 6,39 (2H, dt), 6,85 (4H, d), 7,15 (4H, d), 7,38 (4H, s).

3. példa (A általános eljárás)

(E)(E) 3-klór-4-(5-{4-[5-(3-klór-4-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter (3)

C lépés:

404 mg (2,0 mmól) tributil-foszfín, 322 mg (1,5 mmól) (3-klór-4-hidroxifenil)-propionsav-etil-észter és 120 mg (0,5 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxipent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol (1. példa, A-B lépés) 25 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett elegyéhez, nitrogéngáz alatt, 0-5°C hőmérsékleten, hozzáadunk 504 mg (2,0 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. 1 óra elteltével, a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a gradienselúcióhoz toluol $\rightarrow$ toluol/etil-acetát (1:1) eluent használva. A terméket etil-acetátban átkristályosítjuk, 150 mg (48%) címvegyületet kapva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,24 (6H, t), 3,53 (4H, s), 4,15 (4H, q), 4,71 (2H, d), 6,15 (2H, dt), 6,40 (2H, dt), 6,88 (2H, d), 7,14 (2H, dd), 7,33 (2H, d), 7,38 (4H, s).

4. példa (E általános eljárás)

(E)(E) [4-(5-{4-[5-(4-karboxi-metil-3-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil]-ecetsav (4)

A lépés:

150 mg (0,24 mmól) (E)(E) 3-klór-4-(5-{4-[5-(3-klór-4-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter (3. példa) 8 ml THF és 4 ml etanol elegyében készült oldatához 4 ml 1 normán nátrium-hidroxidoldatot adunk. 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá, és 1 normál sósavval a kémhatását pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklór-metánnal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük, a címvegyületet kristályos termékként megkapva. A terméket etil-acetát/THF és petróléter elegyében átkristályosítjuk, 90 mg (66%) címvegyületet kapva.

^1H NMR (acetone- d_6): δ 3,59 (4H, s), 4,82 (4H, d), 6,23 (2H, dt), 6,49 (2H, dt), 7,10 (2H, d), 7,23 (2H, dd), 7,40 (2H, d), 7,47 (4H, s).

5. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (5)

A-B lépés:

2,64 g (8,0 mmól) 1,4-dijód-benzol 25 ml diizopropil-aminban készült oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 75 mg (0,4 mmól) réz(I)-jodidot és 80 mg (0,07 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)palládiumot. 1 órás kevertetés után 2,0 g (24,0 mmól) 2-pentén-4-in-1-ol 10 ml diizopropil-aminban készült oldatát adjuk az elegyhez. 60°C hőmérsékleten kevertetjük 16 órán át, majd a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádienselúcióhoz toluol/etil-acetát, 9:1 elegy →etil-acetát eluenst használva. 1,35 g (71%) (E)(E) 5-[3-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol-t kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,26 (4H, d), 5,95 (2H, dt), 6,35 (2H, dt), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,38 (2H, dd), 7,52 (1H, s).

C lépés:

340 mg (1,68 mmól) tributil-foszfín, 400 mg (1,68 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter (Tetrahedron Letters, 35(19): 3139-3142. (1994)) és 200 mg (0,84 mmól) (E)(E) 5-[3-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol 20 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 423 mg (1,68 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. 1 óra elteltével a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként toluol/etil-acetát 9:1 arányú elegyét használva. 130 mg (23%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,17 (6H, t), 1,22 (6H, t), 2,95 (4H, d), 3,30-3,42 (2H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,18 (4H, q), 4,62 (4H, dd), 6,05 (2H, dt), 6,39 (2H, dt), 6,85 (4H, d), 7,17 (4H, d), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,37 (2H, dd), 7,50 (1H, s).

6. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav (6)

A lépés:

130 mg (0,2 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (5. példa) 3 ml THF és 3 ml etanol elegyében készült oldatához 1,5 ml 1 normál nátrium-hidroxidodatot adunk. 2 órán át, szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá és 1 normál sósavval a kémhatását pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklór-metánnal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük, a címvegyületet kristályos terméként megkapva. A terméket tetraklór-metán és petroléter elegyében átkristályosítjuk, 72 mg (58%) címvegyületet kapva.

^1H NMR (aceton- d_6): δ 1,12 (6H, t), 2,88 (2H, dd), 3,02 (2H, dd), 3,32-3,43 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,04 (2H, dd), 4,70 (4H, dd), 6,15 (2H, dt), 6,47 (2H, dt), 6,90 (4H, d), 7,23 (4H, d), 7,38-7,49 (m, 1H), 7,37 (2H, dd), 7,52 (1H, s).

7. példa (A általános eljárás)

(E)(E) [3-klór-4-(5-{3-[5-(2-klór-4-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter (7)

C lépés:

340 mg (1,68 mmól) tributil-foszfín, 361 mg (1,68 mmól) (3-klór-4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter és 200 mg (0,84 mmól) (E)(E) 5-[3-(5-

hidroxi-pent-3-én-1-inil]-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol (5. példa, A-B lépés) 20 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 423 mg (1,68 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. 1 óra elteltével a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként toluol/etil-acetát 19:1 arányú elegyét használva. 180 mg (34%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,26 (6H, t), 3,53 (4H, s), 4,15 (4H, q), 4,69 (2H, d), 6,13 (2H, dt), 6,39 (2H, dt), 6,87 (2H, d), 7,12 (2H, dd), 7,20-7,38 (5H, m), 7,50 (1H, s).

8. példa (E általános eljárás)

(E)(E) [4-(5-{3-[5-(4-karboxi-metil-3-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil]-ecetsav (8)

A lépés:

180 mg (0,28 mmól) (E)(E) [3-klór-4-(5-{3-[5-(2-klór-4-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter (7. példa) 3 ml THF és 3 ml etanol elegyében készült oldatához 1,5 ml 1 normál nátrium-hidroxidoldatot adunk. 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá, és 1 normál sósavval a kémhatását pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklór-metán/izopropanol elegyével háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük, 125 mg kristályos címvegyületet kapva.

^1H NMR (acetone- d_6): δ 3,60 (4H, s), 4,82 (4H, d), 6,23 (2H, dt), 6,50 (2H, dt), 7,10 (2H, d), 7,23 (2H, dd), 7,39-7,50 (5H, m), 7,53 (1H, s).

9. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-metoxi-karbonil-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav-metil-észter (9)

C lépés:

808 mg (4,0 mmól) tributil-foszfín, 820 mg (2,18 mmól) (S)-2-(2-benzoil-oxi-fenil-amino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-metil-észter és 260 mg (1,1 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol (1. példa, A-B lépés) 20 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett elegyéhez nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 1,0 g (4,0 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet. 2 óra elteltével a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként toluol/etil-acetát 19:1 arányú elegyét használva. 370 mg (36%) címvegyületet kapunk olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,12 (2H, dd), 3,23 (2H, dd), 3,70 (6H, s), 4,39 (2H, q), 4,60 (4H, d), 6,04 (2H, dt), 6,37 (2H, dt), 6,53-6,67 (4H, m), 6,85 (4H, d), 7,14-7,63 (22H, m), 8,87 (2H, d).

10. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-karboxi-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav (10)

A lépés:

370 mg (0,39 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-metoxi-karbonil-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-

inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav-metil-észter (9. példa) 3 ml THF és 3 ml etanol elegyében készült oldatához 2 ml 1 normál nátrium-hidroxidoldatot adunk. 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá, és 1 normál sósavval a kémhatását pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklórmetánnal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük, a címvegyületet kristályos termékként megkapva. A terméket etil-acetát és petroléter elegyében átkristályosítjuk, 200 mg címvegyületet kapva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,15 (2H, dd), 3,29 (2H, dd), 4,40 (2H, bs), 4,55 (4H, d), 6,03 (2H, d), 6,35 (2H, dt), 6,57-6,74 (4H, m), 6,82 (4H, d), 7,22 (4H, d), 7,30-7,63 (18H, m), 8,85 (2H, bs).

11. példa (F általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (11)

A lépés:

200 ml etanolban feloldunk 5,52 g (0,24 mól) nátriumot. Lassan hozzáadjuk 62,7 g (0,28 mól) trietil-foszfono-acetát 100 ml etanolban készült oldatát. A keveréket 20 percen át kevertetjük, és 49,21 g (0,20 mól) 4-jód-acetofenon 200 ml forró etanolban készült oldatát adjuk hozzá. A keveréket 66 órán át 80°C hőmérsékleten kevertetjük, majd lehűtjük, és az etanolt elpárojuk. A maradékhoz hozzáadunk 400 ml 1 normál sósavat és 400 ml etil-acetátot. A vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal tovább extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk,

eluensként heptán/etil-éter 39:1 elegyét használva. 30,0 g (46%) (E) 3-(4-jód-fenil)-but-2-onsav-etil-észtert kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,31 (3H, t), 2,53 (3H, s), 4,21 (2H, q), 6,11 (1H, s), 7,19 (2H, d), 7,69 (2H, d).

B lépés:

10,1 g (32,0 mmól) (E) 3-(4-jód-fenil)-but-2-onsav-etil-észtert nitrogén-gáz alatt 300 ml vízmentes THF-ben oldunk. Az oldatot -15°C hőmérsékletre hűtjük, és 96,0 ml (96,0 mmól) 1 mól/l koncentrációjú DIBAL-H toluolos oldatot adunk lassan hozzá. A keveréket lassan szobahőmérsékletre melegítjük és 1 órán át kevertetjük. Vigyázva 50 ml metanolt, majd 500 ml 1 normál sósavat adunk hozzá, és a kapott keveréket háromszor 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 8,8 g (E) 3-(4-jód-fenil)-but-2-én-1-olt kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,42 (1H, ds), 2,04 (3H, s), 4,35 (2H, d), 5,97 (1H, t), 7,13 (2H, d), 7,63 (2H, d).

C lépés:

2,74 g (10,0 mmól) (E) 3-(4-jód-fenil)-but-2-én-1-ol 100 ml DME-ben készült kevertetett oldatához 0,46 g (0,4 mmól, 4 mól%) tetrakis(trifenil-foszfín)palládiumot adunk nitrogén-gáz alatt, és az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 10 percen át. Ezt követően 30,0 ml (60 mmól) 2 mól/l koncentrációjú nátrium-karbonát vizes oldatot adunk hozzá, majd 10 perces kevertetés után 3,28 g (20,0 mmól) 4-acetil-bórsavat. A reakciókeveréket visszafolyató hűtő alatt 18 órán át 65°C hőmérsékletre melegítjük, majd további 3 napon át szobahőmérsékleten tartjuk. A reakciókeveréket 200 ml 1 normál sósavval hígítjuk, és a terméket kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az

egyesített szerves extraktumot sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, és a nyers terméket oszlopkromatográfiával, szilikagélen tisztítjuk, a grádienselúcióhoz heptán/etil-acetát, 3:2 elegy → heptán/etil-acetát, 2:3 eluenst használva. 2,0 g (75%) (E) 1-[4'-(3-hidroxi-1-metil-propenil)-bifenil-4-il]-etanont kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,12 (3H, s), 2,64 (3H, s), 4,41 (2H, q), 6,07 (1H, t), 7,51 (2H, d), 7,61 (2H, d), 7,71 (2H, d), 8,03 (2H, d).

D lépés:

1,1 g (4,13 mmól) (E) 1-[4'-(3-hidroxi-1-metil-propenil)-bifenil-4-il]-etanon 40 ml diklór-metánban készült szuszpenziójához nitrogéngáz alatt, 0,42 g (6,20 mmól) imidazolt és 0,78 g (5,15 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot adunk. A keveréket szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. 15 ml diklór-metánt adunk hozzá, és a reakciókeveréket vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát, 4:1 elegyet használva. 1,36 g (87%) (E) 1-{4'-[3-(terc-butil-dimetil-szilánil-oxi)-1-metil-propenil]-bifenil-4-il}-etanont kapunk. O.p.: 100-106°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,13 (6H, s), 0,97 (9H, s), 2,10 (3H, s), 2,65 (3H, s), 4,13 (2H, d), 5,98 (1H, dt), 7,51 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,69 (2H, d), 8,02 (2H, d).

E lépés:

50 ml etanolhoz 20°C hőmérsékleten 0,42 g (18 mmól) nátriumot adunk, és a keveréket a fém teljes elreagálásáig kevertetjük. 2,4 ml (12,0 mmól) trietil-foszfono-acetátot adunk a reakciókeverékhez és 5 percen át ke-

vertetjük, majd 1,14 g (3,0 mmól) (E) 1-{4'-[3-(terc-butil-dimetil-szilánil-oxi)-1-metil-propenil]-bifenil-4-il}-etanont adunk a kevertetett oldathoz. A keveréket szobahőmérsékleten 24 órán át kevertetjük. A reakciókeverékhez vizet adunk, és a terméket etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát, 4:1 elegyet használva. 1,13 g (81%) (E)(E) 3-(4'-{3-[(terc-butil-dimetil-szilánil)-metoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-énsav-etil-észtert kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,12 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,32 (3H, t), 2,08 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,22 (2H, q), 4,42 (2H, d), 5,97 (1H, dt), 6,20 (1H, d), 7,43-7,63 (8H, m).

F lépés:

1,13 g (2,43 mmól) (E)(E) 3-(4'-{3-[(terc-butil-dimetil-szilánil)-metoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-énsav-etil-észter 25 ml vízmentes THF-es kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt -70°C hőmérsékleten 20 percen át 7,3 ml (7,3 mmól) 1 mól/l koncentrációjú toluolos DIBAL-H-oldatot csepegtetünk.

A keveréket 30 percen át, majd szobahőmérsékleten újabb 2 órán át kevertetjük. Vigyázva 1 ml etanolt, majd 50 ml 1 normál sósavat adunk hozzá, és a kapott keveréket kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,02 g (99%) (E)(E) 3-(4'-{3-[(terc-butil-dimetil-szilánil)-metoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-én-1-olt nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,13 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,57 (1H, s), 2,07 (3H, s), 2,13 (3H, s), 4,37-4,46 (4H, m), 5,85 (1H, t), 5,93 (1H, t), 7,46-7,52 (4H, m), 7,53-7,61 (4H, m).

G lépés:

0,89 ml (3,62 mmól) tributil-foszfín, 0,60 g (2,53 mmól) (S)-etil-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionát és 1,02 g (2,41 mmól) (E)(E) 3-(4'-{3-[(terc-butil-dimetil-szilanol)-metoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-én-1-ol 15 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához, nitrogéngáz alatt, 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 0,91 g (3,62 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet. A keveréket szobahőmérsékletre melegítjük és 18 órán át kevertetjük. A kapott keveréket vízzel és etil-acetáttal hígítjuk, a vizes fázist elkülönítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket oszlop-kromatográfiával, szilikagélen tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 4:1 elegyét használva. 1,18 g (76%) (E)(E)(S) 3-{4-[3-(4'-{3-[(terc-butil-dimetil-szilanol)-metoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav-etil-észtert nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,13 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1,18 (3H, t), 1,23 (3H, t), 2,07 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,95 (2H, d), 3,31-3,42 (1H, m), 3,55-3,67 (1H, m), 3,98 (1H, t), 4,17 (2H, q), 4,42 (2H, d), 4,73 (2H, d), 5,95 (1H, t), 6,12 (1H, t), 6,88 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,45-7,60 (8H, m).

H lépés:

1,18 g (1,84 mmól) (E)(E)(S) 3-{4-[3-(4'-{3-[(terc-butil-dimetil-szilanol)-metoxi]-1-metil-propenil}-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav-etil-észter vízmentes THF-ben készült oldatát jégen hűtjük, és lassan hozzáadunk 1,93 ml (1,93 mmól) 1,1 mól/l koncentrációjú tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid-oldatot. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten

3 órán át kevertetjük. A keveréket vízzel és etil-acetáttal hígítjuk, a vizes fázist elkülönítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,94 g (76%) (E)(E)(S) 2-etoxi-3-(4-{3-[4'-(3-hidroxi-1-metil-propenil)-bifenil-4-il]-but-2-enil-oxi}-fenil)-propionsav-etil-észtert kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (3H, t), 1,22 (3H, t), 2,12 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,96 (2H, d), 3,30-3,42 (1H, m), 3,53-3,67 (1H, m), 3,98 (1H, t), 4,17 (2H, q), 4,40 (2H, d), 4,74 (2H, d), 6,04 (1H, t), 6,12 (1H, t), 6,88 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,45-7,62 (8H, m).

I lépés:

0,37 ml (1,89 mmól) tributil-foszfín, 0,32 g (1,32 mmól) (S)-etil-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionát és 0,65 g (1,26 mmól) (E)(E)(S) 2-etoxi-3-(4-{3-[4'-(3-hidroxi-1-metil-propenil)-bifenil-4-il]-but-2-enil-oxi}-fenil)-propionsav-etil-észter 15 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt 0-5 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,50 g (1,89 mmól) azodikarbonsav-dipiperididet. A keveréket szobahőmérsékletre melegítjük és 18 órán át kevertetjük. A kapott keveréket vízzel és etil-acetáttal hígítjuk, a vizes fázist elkülönítjük és a továbbiakban etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 580 mg (63%) címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,17 (6H, t), 1,22 (6H, t), 2,16 (6H, s), 2,97 (4H, d), 3,27-3,43 (2H, m), 3,52-3,69 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,17 (4H, q), 4,73 (4H, d), 6,12 (2H, t), 6,88 (4H, d), 7,18 (4H, d), 7,43-7,63 (8H, m).

12. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-1-metil-propenil]-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav (12)

A lépés:

367 mg (0,5 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-1-metil-propenil]-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (11. példa) 10 ml etanolban készült oldatához 2 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 18 órán át, majd 60°C hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A kapott keveréket vízzel és etil-acetáttal hígítjuk, a vizes fázist elkülönítjük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mosuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 180 mg (53%) címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3 + 1 csepp DMSO): δ 1,15 (6H, t), 2,93 (2H, dd), 3,04 (2H, dd), 3,30-3,42 (2H, m), 3,60-3,71 (2H, m), 3,95 (2H, dd), 4,73 (4H, d), 6,11 (2H, t), 6,88 (4H, d), 7,21 (4H, d), 7,51 (4H, d), 7,57 (4H, d).

13. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (13)

A-B lépés:

338 mg (1,0 mmól) 2,7-dibróm-9-fluorenon, 17 ml vízmentes THF-ben készült oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 30 mg (0,16 mmól) réz(I)-

jodidot, 70 mg (0,10 mmól) diklór-bisz(trifenil-foszfín)palládiumot(II), 481 mg (5,0 mmól) transz-3-metil-2-pentén-4-in-1-olt és 17 ml vízmentes izopropilamint. Szobahőmérsékleten 6 órán át kevertetjük, majd szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A terméket oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk, diklór-metán/THF 10:1 eluenst használva. 200 mg (71%) (E)(E) 2,7-bisz-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fluorén-9-ont nyerünk.

^1H NMR (DMSO): δ 1,87 (6H, s), 4,10 (4H, t), 4,83 (2H, t), 6,05 (2H, dt), 7,57 (2H, s), 7,66 (2H, d), 7,82 (2H, d).

C lépés:

179 mg (0,49 mmól) (E)(E) 2,7-bisz-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fluorén-9-on 10 ml vízmentes THF-ben készített oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 385 mg (1,47 mmól) trifenil-foszfint és 467 mg (1,96 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észtert, és a keveréket jégen lehűtjük. 10 perc kevertetés után 227 mg (0,256 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot adunk hozzá. 1 óra kevertetés után a reakciókeverékhez vizet és diklór-metánt adunk. A vizes fázist diklór-metánnal kétszer tovább extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 10:1 eluenst használva. 220 mg (55%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,17 (6H, t), 1,22 (6H, t), 1,98 (6H, s), 2,95 (4H, d), 3,30-3,40 (2H, m), 3,54-3,65 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,18 (4H, q), 4,62 (4H, d), 6,20 (2H, t), 6,85 (4H, d), 7,17 (4H, d), 7,43 (2H, d), 7,52 (2H, d), 7,68 (2H, s).

14. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav (14)

A lépés:

185 mg (0,23 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (13. példa) 10 ml etanolban készült oldatához 2,3 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 30 percen át 60°C hőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá, és 1 normál sósavval a kémhatását pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklór-metánnal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. 160 mg kristályos címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,98 (6H, s), 2,97 (2H, dd), 3,10 (2H, dd), 3,38-3,51 (2H, m), 3,57-3,69 (2H, m), 4,05 (2H, dd), 4,63 (4H, d), 6,17 (2H, t), 6,85 (4H, d), 7,15 (4H, d), 7,41 (2H, d), 7,52 (2H, d), 7,65 (2H, s).

15 példa (A általános eljárás)

[4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-metil-észter (15)

C lépés:

325 mg (1,61 mmól) tributil-foszfin, 268 mg (1,61 mmól) metil-4-hidrox-

fenil-acetát és 150 mg (0,81 mmól) 3-[3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-prop-2-in-1-ol [J Pharmacol Exp. Ther., 298:1260-1268. (2001)], 20 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett elegyéhez nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 406 mg (1,61 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. A reakciókeveréket 1 órán át 0-5°C hőmérsékleten, majd 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 1:1 arányú elegyét használva. 218 mg (56%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (DMSO): δ 3,35 (6H, s), 3,53 (4H, s), 5,03 (4H, s), 6,93 (2H, d), 7,22 (2H, d), 7,40 (2H, dd), 7,45-7,50 (3H, m).

16. példa (E általános eljárás)

[4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbinil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]ecetsav (16)

A lépés:

200 mg (0,42 mmól) [4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-metil-észter (15. példa) 3 ml etanolban készült oldatához 1,6 ml (1,6 mmól) 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeverék kémhatását 1 normál sósavval pH 1 értékre állítjuk be. A terméket szűréssel elválasztjuk és szárítjuk. 100 mg (53%) kristályos címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (aceton- d_6): δ 3,55 (4H, s), 5,00 (4H, s), 7,00 (4H, d), 7,27 (4H, d), 7,38 (1H, dd), 7,43 (1H, s), 7,48 (2H, dd).

17 példa (A általános eljárás)

(E)(E) [4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-ecetsav-metil-észter (17)

C lépés:

202 mg (1,0 mmól) tributil-foszfín, 170 mg (0,86 mmól) (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-ecetsav-metil-észter (WO 01/00603 A1 számú nemzetközi szabadalmi irat) és 103 mg (0,43 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol (1. példa, A-B lépés) 20 ml vízmentes THF-ben készült, kevertetett elegyéhez nitrogéngáz alatt szobahőmérsékleten hozzáadunk 252 mg (1,0 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. A reakciókeveréket 2 órán át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádienselúcióhoz heptán → heptán/etil-acetát 1:1 eluenst használva. 10 mg címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,28 (6H, s), 3,78 (6H, s), 4,54-4,60 (4H, m), 4,60 (4H, s), 6,03 (2H, dt), 6,38 (2H, dt), 6,66 (4H, s), 6,78 (2H, s), 7,37 (4H, s).

18. példa (E általános eljárás)

(E)(E) [4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-ecetsav (18)

A lépés:

15 mg (0,025 mmól) (E)(E) [4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-

ecetsav-metil-észter (17. példa) 15 ml etanol és 5 ml THF elegyében készült oldatához 1,0 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 30 percen át, szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeverékhez vizet adunk, és a kémhatását 1 normál sósavval pH 1 értékre állítjuk be. A terméket diklórmetánnal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. 10 mg címvegyületet kapunk.

19. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav-etil-észter (19)

C lépés:

a) 9,5 g (40 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter [Tetrahedron Letters, 35(19):3139-3142. (1994)] 100 ml vízmentes metilén-kloridban készített kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt 1 órán át szobahőmérsékleten 40 ml metilén-kloridos brómoldatot csepegtetünk. A reakciókeveréket 60 percen át kevertetjük, telített nátrium-szulfit-oldattal és sóoldattal mossuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk, heptán/etil-acetát 9:1 eluenst használva. 11,25 g (88%) (S)-3-(3-bróm-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propionsav-etil-észtert kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (3H, t), 1,23 (3H, t), 2,92 (2H, d), 3,30-3,43 (1H, m), 3,57-3,70 (1H, m), 3,96 (1H, dd), 4,18 (4H, q), 5,72 (1H, s), 6,90

(1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,35 (1H, d).

b) 325 mg (1,3 mmól) tributil-foszfín, 450 mg (1,89 mmól) (S)-3-(3-bróm-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propionsav-etil-észter és 150 mg (0,63 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol (1. példa, A-B lépés) 30 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 504 mg (2,0 mmól) azo-dikarbonsav-dipepirididet. A reakciókeveréket 1 órán át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 4:1 elegyét használva. 250 mg címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,23 (6H, t), 2,95 (4H, m), 3,30-3,43 (2H, m), 3,55-3,67 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,18 (4H, q), 4,63 (4H, dd), 6,07 (2H, dt), 6,39 (2H, dt), 6,80 (2H, d), 7,13 (2H, dd), 7,38 (4H, s), 7,45 (2H, dd).

20. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav (20)

A lépés:

250 mg (0,30 mmól) (E)(E)(S)(S) 3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav-etil-észter (19. példa) 2 ml THF és 3 ml etanol elegyében készült oldatához 3 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 1

órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, vizet adunk hozzá és kémhatását 1 normál sósavval pH 1 értékre állítjuk be. A terméket etil-acetáttal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 230 mg címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 2,93 (2H, dd), 3,04 (2H, dd), 3,35-3,48 (2H, m), 3,58-3,72 (2H, m), 4,03 (2H, dd), 4,68 (4H, dd), 6,18 (2H, dt), 6,39 (2H, dt), 6,80 (2H, d), 7,15 (2H, dd), 7,39 (4H, s), 7,49 (2H, d), 10,24 (2H, bs).

21. példa (A általános eljárás)

(E)(E) [3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter (21)

C lépés:

340 mg (1,89 mmól) (3-hidroxi-fenil)-ecetsav-etil-észter, 150 mg (0,63 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-in-1-ol (1. példa, A-B lépés) és 365 mg (1,3 mmól) tributil-foszfin 30 ml vízmentes THF-ben készült, kevertetett elegyéhez nitrogéngáz alatt hozzáadunk 325 mg (1,3 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperididet. A reakciókeverékhez 1 óra elteltével vizet adunk, és a terméket etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, heptán/etil-acetát 4:1 eluenst használva. 200 mg címvegyületet ka-

punk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,23 (6H, t), 3,55 (4H, s), 4,15 (4H, q), 4,62 (4H, dd), 6,05 (2H, dt), 6,38 (2H, dt), 6,78-6,92 (6H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,37 (4H, s).

22. példa (E általános eljárás)

(E)(E) [3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav (22)

A lépés:

200 mg (0,35 mmól) (E)(E) [3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter (21. példa) 2 ml THF és 6 ml etanol elegyében készült oldatához 1 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeverékhez 1 normál sósavat és etil-acetátot adunk. A keverék szűrésével 50 mg címvegyület nyerünk.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,53 (4H, s), 4,69 (4H, d), 6,16 (2H, d), 6,44 (2H, dt), 6,80-6,92 (6H, m), 7,23 (2H, t), 7,45 (4H, s).

23. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (23)

A-B lépés:

1,22 g (3,0 mmól) 4,4'-dijód-bifenil 12 ml diizopropil-aminban készült

oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 30 mg (0,15 mmól) réz(I)-jodidot és 30 mg (0,03 mmól) tetrakis(trifenil-foszfin)palládiumot. 1 órás kevertetés után 1,15 g (12,0 mmól) transz-3-metil-2-pentén-4-in-1-ol 6 ml diizopropilaminban készült oldatát adjuk hozzá. 60°C hőmérsékleten 8 órán át kevertetjük, majd a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 20:1 eluenst használva. 603 mg (59%) (E)(E) 5-[4'-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil]-4-il]-3-metil-pent-2-én-4-in-1-olt kapunk.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,87 (6H, s), 4,10 (4H, t), 4,80 (2H, t), 6,01 (2H, t), 7,53 (4H, d), 7,73 (4H, d).

C lépés:

476 mg (2,0 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter [Tetrahedron Letters, 35(19): 3139-3142. (1994)], 171 mg (0,50 mmól) (E)(E) 5-[4'-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil]-4-il]-3-metil-pent-2-én-4-in-1-ol és 393 mg (1,5 mmól) trifenil-foszfin 10 ml vízmentes THF-ben készült, kevertetett elegyéhez nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 261 mg (1,5 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot. A reakciókeveréket 1 órán át 0-5°C hőmérsékleten kevertetjük, majd vizet adunk hozzá, és a terméket diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 40:1 eluenst használva. 213 mg (56%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,17 (6H, t), 1,22 (6H, t), 2,00 (6H, s), 2,97 (4H, d), 3,30-3,41 (2H, m), 3,55-3,67 (2H, m), 3,97 (2H, t), 4,15 (4H, q), 4,63 (4H, d),

6,18 (2H, dt), 6,85 (4H, d), 7,17 (4H, d), 7,49 (4H, d), 7,57 (4H, d).

24. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav (24)

A lépés:

210 mg (0,27 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (23. példa) 10 ml etanolban készített oldatához 2,7 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 30 percen át 60°C hőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük és 1 normál sósavat adunk hozzá. A terméket etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 170 mg (87%) címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,19 (6H, t), 2,00 (6H, s), 2,97 (2H, dd), 3,08 (2H, dd), 3,39-3,50 (2H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 4,05 (2H, dd), 4,63 (4H, d), 6,20 (2H, dt), 6,85 (4H, d), 7,18 (4H, d), 7,48 (4H, d), 7,53 (4H, d).

25. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil]-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (25)

A-B lépés:

0,99 g (3,0 mmól) 1,4-dijód-benzol 12 ml diizopropil-aminban készült oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 30 mg (0,15 mmól) réz(I)-jodidot és 30 mg (0,03 mmól) tetrakisz(trifenil-foszfin)palládiumot. 1 órás kevertetés után 1,15 g (12,0 mmól) transz-3-metil-2-pentén-4-in-1-ol 6 ml diizopropil-aminban készült oldatát adjuk hozzá. 60°C hőmérsékleten 8 órán át kevertetjük, majd a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 20:1 eluenst használva. 500 mg (63%) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil]-3-metil-pent-2-én-4-in-1-olt kapunk.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,83 (6H, s), 4,08 (4H, t), 4,80 (2H, t), 5,98 (2H, t), 7,42 (4H, s).

C lépés:

476 mg (2,0 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter [Tetrahedron Letters, 35(19): 3139-3142. (1994)], 133 mg (0,50 mmól) (E)(E) 5-[4-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil]-3-metil-pent-2-én-4-in-1-ol és 393mg (1,5 mmól) trifenil-foszfin 10 ml vízmentes THF-ben készült kevertetett oldatához nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 261 mg (1,5 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot. A reakciókeveréket 1 órán át 0-5°C hőmérsékleten kevertetjük, majd vizet adunk hozzá, és a terméket kétszer diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 40:1 eluenst használva. 290 mg (82%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,23 (6H, t), 1,97 (6H, s), 2,95 (4H, d), 3,30-3,41 (2H, m), 3,53-3,63 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,17 (4H, q), 4,63 (4H, d), 6,18 (2H, dt), 6,82 (4H, d), 7,15 (4H, d), 7,36 (4H, s).

26. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav (26)

A lépés:

280 mg (0,40 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (25. példa) 10 ml etanolban készített oldatához 4,0 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 30 percen át 60°C hőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük és 1 normál sósavat adunk hozzá. A terméket etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 241 mg (93%) címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,98 (6H, s), 2,95 (2H, dd), 3,07 (2H, dd), 3,37-3,49 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,04 (2H, dd), 4,62 (4H, d), 6,16 (2H, dt), 6,83 (4H, d), 7,18 (4H, d), 7,36 (4H, s).

27. példa (A általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-

fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil)-propionsav-etil-észter (27)

A-B lépés:

0,99 g (3,0 mmól) 1,3-dijód-benzol 12 ml diizopropil-aminban készült oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 30 mg (0,15 mmól) réz(I)-jodidot és 30 mg (0,03 mmól) tetrakis(trifenil-foszfin)palládiumot. 1 órás kevertetés után 1,15 g (12,0 mmól) transz-3-metil-2-pentén-4-in-1-ol 6 ml diizopropil-aminban készült oldatát adjuk hozzá. 60°C hőmérsékleten 8 órán át kevertetjük, majd a reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 20:1 eluenst használva. 780 mg (99%) (E)(E) 5-[3-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil]-3-metil-pent-2-én-4-in-1-olt kapunk.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,84 (6H, s), 4,07 (4H, t), 4,82 (2H, t), 6,01 (2H, t), 7,35-7,45 (3H, m), 7,48 (1H, s).

C lépés:

476 mg (2,0 mmól) (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-etil-észter [Tetrahedron Letters, 35(19): 3139-3142. (1994)], 133 mg (0,50 mmól) (E)(E) 5-[3-(5-hidroxi-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil]-3-metil-pent-2-én-4-in-1-ol és 393 mg (1,5 mmól) trifenil-foszfin 10 ml vízmentes THF-ben készült, kevertett oldatához nitrogéngáz alatt 0-5°C hőmérsékleten hozzáadunk 261 mg (1,5 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot. A reakciókeveréket 1 órán át 0°C hőmérsékleten kevertetjük, majd vizet adunk hozzá, és a terméket diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-

kromatográfiával tisztítjuk, diklór-metán/THF 40:1 eluenst használva. 250 mg (71%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,23 (6H, t), 1,97 (6H, s), 2,95 (4H, d), 3,30-3,41 (2H, m), 3,53-3,63 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,17 (4H, q), 4,63 (4H, d), 6,18 (2H, dt), 6,82 (4H, d), 7,17 (4H, d), 7,20-7,28 (1H, dd), 7,35 (4H, s), 7,52 (1H, s).

28. példa (E általános eljárás)

(E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav (28)

A lépés:

255 mg (0,36 mmól) (E)(E)(S)(S) 2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter (27. példa) 10 ml etanolban készített oldatához 3,6 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 30 percen át 60°C hőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük és 1 normál sósavat adunk hozzá. A terméket etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 232 mg (99%) címvegyületet nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (6H, t), 1,98 (6H, s), 2,95 (2H, dd), 3,07 (2H, dd), 3,37-3,49 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,04 (2H, dd), 4,62 (4H, d), 6,16 (2H, dt), 6,83 (4H, d), 7,18 (4H, d), 7,25 (1H, dd), 7,35 (2H, d), 7,50 (1H, s).

29. példa (G általános eljárás)

[4-(3-{7-[3-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil]-9H-fluorén-2-il}-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi]-ecetsav-metil-észter (29)

A-B lépés:

48,6 g (0,15 mmól) 2,7-dibróm-fluorén [Ber., 53:1236 (1920)], 1,0 g (4,45 mmól) palládium(II)-acetát, 3,0 g (11,4 mmól) trifenil-foszfín, 30,3 g (0,3 mól) trietil-amin, 38,7 g (0,45 mól) metil-akrilát és 150 ml dimetil-formamid keverékét 110°C hőmérsékleten 7 órán át kevertetjük. A keveréket 1 l vízhez öntjük, a kapott szilárd anyagot szűrjük és kloroformban átkristályosítjuk. 36,8 g (74%) fluorin-2,7-diakrilsav-dimetil-észtert kapunk. O.p.: 206-209 °C.

C lépés:

19,6 g (0,147 mól) alumínium-klorid 150 ml éterben készült oldatához hozzáadjuk 16,6 g (0,44 mól) lítium-alumínium-hidrid 150 ml dietil-éteres oldatát, és a keveréket 30 percen át kevertetjük. 25,5 g (76,3 mmól) fluorin-2,7-diakrilsav-dimetil-észter 1000 ml THF-es oldatát 25-50°C hőmérsékleten adagolva hozzáadjuk a reakciókeverékhez és 8 órán át kevertetjük. 150 ml 20%-os nátrium-hidroxidot adunk cseppenként a reakciókeverékhez, a szuszpenziót dekantáljuk, és a szerves fázist 3000 ml vízhez öntjük. 3 nap hűtés után a keveréket leszűrjük, és a kiszűrt terméket kloroform/metanol elegyében átkristályosítjuk. 16,5 g (78%) 3-[7-(-3-hidroxi-propenil)-9H-fluorén-2-il-propénolt nyerünk sárga szilárd anyag alakjában.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,88 (2H, s), 4,13 (4H, t), 4,87 (2H, t), 6,40 (2H, dt), 6,60 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,60 (2H, s), 7,77 (2H, d).

(A általános eljárás)

C lépés:

a) 100 g (0,925 mól) o-krezol 1200 ml 2-butanonban készült oldatához 191,7 g (1,5 mól) kálium-karbonátot és 162,2 g (0,971 mól) bróm-acetátot adunk. A keveréket 24 órán át visszafolyató hűtő alatt kevertetés mellett forraljuk, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. A csapadékot leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 400 ml benzolban feloldjuk. Az oldatot 200 ml vízzel és 100 ml 5%-os nátrium-karbonát-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A maradékot (kb. 200 g) csökkentett nyomáson desztilláljuk. 161,9 g (90,1%) (2-metil-fenoxi)-ecetsav-etil-észtert nyerünk. Fp.: 120-130 °C (2 kPa).

b) 180,9 g (104 ml, 1,553 mól) klór-szulfonsavat -2° és 0°C közötti hőmérsékletre hűtjük, majd kevertetés közben 20 perc alatt 75,35 g (0,388 mól) fenti (2-metil-fenoxi)-ecetsav-etil-észtert csepegtetünk hozzá oly sebességgel, hogy a reakciókeverék hőmérséklete ne emelkedjen 0°C fölé. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten tartjuk 1 órán át, majd 1 kg tört jégre öntjük. A kristályos terméket kiszűrjük, 500 ml vízzel mossuk és a tömegállandóság eléréséig levegőn szárítjuk. 108,4 g (95,5%) nyers (4-klór-szulfonil-2-metil-fenoxi)-ecetsav-etil-észtert nyerünk. A terméket 500 ml ciklohexánban átkristályosítjuk, hozzájutva 73,3 g (64,6%) tiszta termékhez. Op.: $86-89^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (2H, m), 6,80 (1H, m), 4,76 (2H, s), 4,29 (2H, q), 2,37 (3H, s), 1,31 (3H, s).

c) 97,7 g (0,333 mól) fenti (4-klór-szulfonil-2-metil-fenoxi)-ecetsav-etil-

észter, 189,9 g (1,59 mól) ón és 170 ml metanol keverékéhez élénk keverés mellett 20 perc alatt tömény sósavat csepegtetünk. A reakció exoterm, így visszafolyató hűtő alatt a forrás spontán megtörténik. A reakciókeveréket 3 órán keresztül tovább forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük és 1 kg tört jégre öntjük. A keveréket 3x200 ml dietil-éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat 2x80 ml vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A 97,7 g maradékot 300 ml benzolban oldjuk, 800 g szilikagélből (Fluka 60) készült oszlopon futtatjuk, és az oszlopot 2500 ml benzollal mossuk. Az egyesített benzolos oldatot bepároljuk, és a maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 41,3 g (58,4 %) (4-merkaptó-2-metil-fenoxi)-ecetsav-metil-észtert kapunk olaj alakjában. Fp.: 136,5-137°C (133 Pa).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,04 (m) + 7,04 (m), $\Sigma 2\text{H}$, 6,54 (1H, m), 2,20 (3H, m), 4,56 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,34 (1H, s).

d) 85 mg (0,3 mmól) fenti 3-[7-(3-hidroxi-propenil)-9H-fluorén-2-il-propenol és 242 mg (1,2 mmól) tributil-foszfín 10 ml vízmentes THF-ben készített oldatát jégen hűtünk, és nitrogéngáz alatt hozzáadunk 302 mg (1,2 mmól) azo-dikarbonsav-dipiperidint. 10 percen át 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeverékhez lassan hozzáadunk 255 mg (1,2 mmól) fenti (4-merkaptó-2-metil-fenoxi)-ecetsav-metil-észtert. 0°C hőmérsékleten 2 órán át és szobahőmérsékleten 16 órán át kevertetjük, majd a reakciókeverékhez 20 ml vizet adunk, és a terméket háromszor 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-

kromatográfiával tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 5:2 arányú elegyét, majd diklór-metánt használva. 34 mg (17%) címvegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,25 (6H, s), 3,62 (2H, d), 3,79 (6H, s), 3,85 (2H, s), 4,62 (4H, s), 6,25 (2H, dt), 6,37 (2H, d), 6,62 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,25 (2H, s), 7,28 (2H, d), 7,48 (2H, s), 7,63 (2H, d).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1.) (I) általános képletű – ahol

A jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkiléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy ariléncsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és
 - R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport; vagy

A jelentése $-\text{O}-\text{A}'$ vagy $-\text{S}-\text{A}'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigénatom ($-\text{O}-$) vagy a kénatom ($-\text{S}-$) az (I) általános képletben az X csoporthoz kapcsolódik, és ahol A' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 1-3 szénatomos alkiléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom; vagy

- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogén-atommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy arilén-csoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és
 - R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport; és

B jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkilén-csoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogén-atommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos

cikloalkenilén- vagy arilén-csoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és

- R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport; vagy

B jelentése $-O-B'$ vagy $-S-B'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigénatom ($-O-$) vagy a kénatom ($-S-$) az (I) általános képletben az Y csoporthoz kapcsolódik, és ahol B' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, ahol a szubsztituens(ek)e(t) a következők közül választjuk:

- halogénatom; vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-tio- vagy aralkoxicsoporthoz, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése, 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy arilén-csoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve; és
 - R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített arilcsoport;

D jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

E jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szén-

atomos cikloalkilcsoport;

L és M jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom;

T jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, kétértékű, 3-9 szénatomos, telítetlen szénlánc, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy
- aril-, aralkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport, adott esetben halogénatommal helyettesítve;

U jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy
- aril-, aralkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport, adott esetben halogénatommal helyettesítve;

X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroarilén csoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy
- 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-tio-csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített; vagy

Y jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroarilén csoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy

- 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-tio-csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített; vagy

Z jelentése arilén-, heteroarilén-csoport vagy kétértékű, policiklusos gyűrűrendszer, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, ahol a szubsztituens(ek)e(t) a következők közül választjuk:

- halogénatom, oxo- vagy hidroxilcsoport; vagy
 - 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-tio-csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített
- vegyületek, gyógyszerészetileg alkalmazható sóik, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjaik, vagy bármelyik tautomer alakjuk, sztereoizomereik, ezek keverékei, beleértve a racém keveréket is, illetve polimorfjaik.

2.) Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkilén-csoport, ahol a szubsztituens(ek)e(t) a következők közül választjuk:

- metil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi- vagy benzil-oxi-csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül

- R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén-csoport vagy fenilén-csoport, adott esetben egy vagy több halogén-atommal helyettesítve; és
- R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogén-atommal helyettesített fenilcsoport.

3.) A 2. igénypont szerinti vegyület, ahol A jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etilén-csoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- metoxi- vagy etoxics csoport; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogén-atom; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül R_3 és R_4 jelentése fenilcsoport.

4.) A 2-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol A jelentése adott esetben etoxics csoporttal helyettesített etilén-csoport.

5.) Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A jelentése $-O-A'$ vagy $-S-A'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kén-atom az (I) általános képletű vegyületben az X csoporthoz kapcsolódik, és ahol A' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogén-atom vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos

cikloalkoxi- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

6.) Az 5. igénypont szerinti vegyület, ahol $\underline{A}$ jelentése $-O-A'$ vagy $-S-A'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az X csoporthoz kapcsolódik, és ahol A' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etiléncsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a metil-, metoxi- vagy etoxicsoportok közül választjuk.

7.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol B jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkiléncsoport, amely szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- metil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi- vagy benzil-oxi-csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-R_3-(C=O)-R_4$ általános képletű csoport, melyen belül
 - R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén-, 4-6 szénatomos cikloalkilén-, 4-6 szénatomos cikloalkenilén- vagy feniléncsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesítve;
 - R_4 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

8.) A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol B jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén- vagy etilénecsoport, amely szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- metoxi- vagy etoxicsoport; vagy
- NR_1R_2 általános képletű csoport, melyen belül R_1 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése $-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ általános képletű csoport, melyen belül R_3 és R_4 jelentése fenilcsoport.

9.) A 7-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol B jelentése adott esetben etoxicsoporttal helyettesített etilénecsoport.

10.) Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol B jelentése $-\text{O}-\text{B}'$ vagy $-\text{S}-\text{B}'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az Y csoporthoz kapcsolódik, és ahol B' jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített alkilénecsoport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- 1-3 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkoxi- vagy aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

11.) A 10. igénypont szerinti vegyület, ahol B jelentése $-\text{O}-\text{B}'$ vagy $-\text{S}-\text{B}'$ általános képletű csoport, melyen belül az oxigén- vagy a kénatom az (I) általános képletű vegyületben az Y csoporthoz kapcsolódik, és ahol B' jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített metilén-

vagy etilénecsport, ahol a szubsztituens(ek)e)t a metil-, metoxi- vagy etoxicsportok közül választjuk.

12.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol D jelentése hidrogénatom.

13.) Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol D jelentése metil- vagy etilcsport.

14.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol E jelentése hidrogénatom.

15.) Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület ahol E jelentése metil- vagy etilcsport.

16.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol L jelentése oxigénatom (–O–).

17.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol L jelentése kénatom (–S–).

18.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol M jelentése oxigénatom.

19.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol M jelentése kénatom.

20.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol T jelentése kétértékű, telítetlen, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, 3-9 szénatomos szénlánc, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk ki: fenil-, benzil-oxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport, adott esetben halogénatommal helyettesítve.

21.) A 20. igénypont szerinti vegyület, ahol T jelentése helyettesítetlen, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc.

22.) A 20-21. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol T jelentése 3-9 szénatomos alkenilénecsopot.

23.) A 20-21. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol T jelentése 3-9 szénatomos alkinilénecsopot.

24.) A 20-21. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol T jelentése 5-9 szénatomos alkeninilénecsopot.

25.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol U jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk ki: fenil-, benzil-oxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport, adott esetben halogénatommal helyettesítve.

26.) A 25. igénypont szerinti vegyület, ahol U jelentése helyettesítetlen, kétértékű, telítetlen, 3-9 szénatomos szénlánc.

27.) A 25-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol U jelentése 3-9 szénatomos alkenilénecsoprt.

28.) A 25-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol U jelentése 3-9 szénatomos alkinilénecsoprt.

29.) A 25-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol U jelentése 5-9 szénatomos alkeninilénecsoprt.

30.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroarilénecsoprt, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoprt.

31.) A 30. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilénecsoprt, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoprt.

32.) A 30-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol X jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített fenilénecsoprt, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport.

33.) A 30-32. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol X jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített feniléncsoport.

34.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Y jelentése egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén- vagy heteroariléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoport.

35.) A 34. igénypont szerinti vegyület, ahol Y jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített ariléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport.

36.) A 34-35. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Y jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített feniléncsoport, ahol a szubsztituens(eke)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy

- adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport.

37.) A 34-36. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Y jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített feniléncsoport.

38.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilén-, heteroariléncsoport vagy kétértékű, policiklusos gyűrűrendszer, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy oxocsoport vagy
- 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített.

39.) A 38. igénypont szerinti vegyület, ahol Z csoport jelentése az 1. ábrán bemutatott bármelyik csoport, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesítve, ahol a szubsztituens(ek)e)t a következők közül választjuk:

- halogénatom vagy
- 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített.

40.) A 38-39. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z csoport

jelentése a 2. ábrán bemutatott bármelyik csoport.

41.) A 38-40. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol Z csoport jelentése a 3. ábrán bemutatott bármelyik csoport.

42.) Az 1. igénypont szerinti, (II) általános képletüként leírt – ahol D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az 1-19. vagy a 25-41. igénypontok bármelyikében meghatározott; és

G_1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sói, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjai, vagy bármelyik tautomer alakja, sztereoizomerjei, ezek keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy polimorfjai.

43.) A 42. igénypont szerinti vegyület, ahol G_1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

44.) A 42-43. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol G_1 jelentése hidrogénatom; és G_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

45.) Az 1. igénypont szerinti, (III) általános képletüként leírt – ahol D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az 1-19. vagy a 30-41. igénypontok bármelyikében meghatározott; és

G_1 és G_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi vagy 1-3 szénatomos aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sói, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjai, vagy bármelyik tautomer alakja, sztereoizomerjei, ezek keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy polimorfjai.

46.) A 45. igénypont szerinti vegyület, ahol G_1 és G_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal he-

lyettesített.

47.) A 45-46. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol G_1 és G_4 jelentése hidrogénatom; G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

48.) Az 1. igénypont szerinti, (IV) általános képletűként leírt – ahol D, A, X, L, Z, U, M, Y, B és E jelentése az 1-19. vagy a 25-41. igénypontok bármelyikében meghatározott; és

G_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi vagy 1-3 szénatomos aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sói, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjai, vagy bármelyik tautomer alakja, sztereoizomerjei, ezek keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy polimorfjai.

49.) A 48. igénypont szerinti vegyület, ahol G_1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek

mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

50.) A 48-49. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol G_1 jelentése hidrogénatom; és G_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

51.) Az 1. igénypont szerinti, (V) általános képletűként leírt – ahol D, A, X, L, Z, M, Y, B és E jelentése az 1-19. vagy a 30-41. igénypontok bármelyikében meghatározott; és

G_1 és G_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos alkeninil-, aril-, aralkil-, 1-3 szénatomos alkoxi vagy 1-3 szénatomos aralkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített

– (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg alkalmazható sói, gyógyszerészetileg alkalmazható szolvátjai, vagy bármelyik tautomer alakja, sztereoizomerjei, ezek keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy polimorfjai.

52.) Az 51. igénypont szerinti vegyület, ahol G_1 és G_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített; és

G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, melyek mindegyike adott esetben halogénatommal helyettesített.

53.) Az 51-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol G_1 és G_4 jelentése hidrogénatom; és G_2 és G_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

54.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület, nevezetesen:

2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

3-klór-4-(5-{4-[5-(3-klór-4-etoxi-karbonil-metill-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;

[4-(5-{4-[5-(4-karboxi-metil-3-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil]-ecetsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

[3-klór-4-(5-{3-[5-(2-klór-4-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;

[4-(5-{3-[5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil]-ecetsav;

2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-

metoxi-karbonil-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav-metil-észter;

2-(2-benzoil-fenil-amino)-3-(4-{5-[4-(5-{4-[2-(2-benzoil-fenil-amino)-2-karboxi-etil]-fenoxi}-pent-3-én-1-inil)-fenil]-pent-2-én-4-inil-oxi}-fenil)-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-1-metil-propenil]-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[3-(4'-{3-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-1-metil-propenil]-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

3-{4-[5-(7-{5-[4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;
vagy ezen vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savval vagy lúggal képzett sói, optikai izomerjei vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy a vegyületek bármelyik tautomerje.

55.) Az 1-53. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, nevezetesen:

[4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-metil-észter;

[4-(3-{3-[3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenoxi)-prop-1-inil]-fenil}-prop-2-inil-oxi)-fenil]-ecetsav;

[4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-ecetsav-metil-észter;

[4-(5-{4-[5-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-

fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-2-metil-fenoxi]-ecetsav;

3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav-etil-észter;

3-{3-bróm-4-[5-(4-{5-[2-bróm-4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-pent-3-én-1-inil}-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-2-etoxi-propionsav;

[3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter

[3-(5-{4-[5-(3-etoxi-karbonil-metil-fenoxi)-pent-3-én-1-inil]-fenil}-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil]-ecetsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

2-etoxi-3-{4-[5-(4'-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

2-etoxi-3-{4-[5-(4-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav;

2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav-etil-észter;

2-etoxi-3-{4-[5-(3-{5-[4-(2-etoxi-2-etoxi-karbonil-etil)-fenoxi]-3-metil-pent-3-én-1-inil}-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi]-fenil}-propionsav;

[4-(3-{7-[3-(4-metoxi-karbonil-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil]-

9H-fluorén-2-il}-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi]-ecetsav-metil-észter; vagy

ezen vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savval vagy lúggal képzett sói, optikai izomerjei vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy a vegyületek bármelyik tautomerje.

56.) Az 1-53. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, nevezetesen :

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-bifenil-4-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-propenil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-3-klór-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propenil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(7-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfonil)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(7-(3-(4-karboxi-metoxi-2-klór-fenoxi)-propénil)-9H-fluorén-2-il)-allil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-1-metil-propénil)-bifenil-4-il)-but-2-enil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-1-metil-propenil)-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-1-metil-propenil)-bifenil-4-il)-but-2-enil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-1-metil-

propenil)-bifenil-4-il)-but-2-enil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(-4-(3-(4'-(3-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-1-metil-propenil)-bifenil-4-il)-but-2-eniloxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(-4-(3-(4'-(3-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-1-metil-propenil)-bifenil-4-il)-but-2-enil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-

bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4'-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-bifenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-

inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-
ecetsav

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-
én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-
propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-
én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-
propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-
én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-
propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-
én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-
propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-
[1,1';4'1'']terfenil-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-

[1,1';4'1'']terfeni-4-il)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4''-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-[1,1';4'1'']terfeni-4-il)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(4-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-

pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-2-klór-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-3-klór-fenil)-ecetsav;

(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metil-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(3-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-fenil)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil-pent-3-én-1-inil)-9-oxo-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-3-metil-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenoxi)-pent-3-én-1-inil)-9H-fluorén-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-oxi)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

3-(4-(5-(7-(5-(4-(2-karboxi-2-etoxi-etil)-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-fenil)-2-etoxi-propionsav;

(4-(5-(7-(5-(4-karboxi-metoxi-3-metil-fenil-szulfanil)-pent-3-én-1-inil)-9H-karbazol-2-il)-3-metil-pent-2-én-4-inil-szulfanil)-2-metil-fenoxi)-ecetsav, vagy ezen vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savval vagy bázissal képzett sói vagy bármelyik optikai izomerjük vagy az optikai izomerjeik keverékei, beleértve a racém keverékeket is, vagy bármelyik tautomer alakjuk.

57.) Az előbbi igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerkészítményként történő felhasználása.

58.) Gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként legalább egy, az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz, egy vagy több gyógyszerészetileg alkalmazható hordozó vagy közeganyag kíséretében.

59.) Az 58. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, mely dózisegységenként napi 0,05–1000 mg, előnyösen 0,1–500 mg és különösen előnyösen 0,5–200 mg 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

60.) Magreceptorok, főként a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetítette állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény, mely 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyszerészetileg alkalmazható hordozó vagy közeganyag kíséretében.

61.) Az I-es vagy II-es típusú cukorbetegség, diszlipidémia, X szindróma (magában foglalva a metabolikus szindrómát, azaz a csökkent glükóztoleranciát, az inzulinrezisztenciát, a hipertrigliceridémiát és/vagy az elhízást), a szív- és érrendszeri betegségek (beleértve az ateroszklerózist) vagy a hiperkoleszterinémia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény, mely 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyszerészetileg alkalmazható hordozó vagy közeganyag kíséretében.

62.) Az 58-61. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény ahol azt szájon át, orron át, bőrön át, tüdön át vagy parenterálisan alkalmazuk.

63.) Az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek felhasználása a magreceptorok, főként a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetítette állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

64.) Az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek felhasználása az I-es vagy II-es típusú cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

65.) Az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek felhasználása a diszlipidémia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

66.) Az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek felhasználása az X szindróma – magában foglalva a metabolikus szindrómát, azaz a csökkent glükóztoleranciát, az inzulinrezisztenciát, a hipertrigliceridémiát és/vagy az elhízást – kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

67.) Az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek felhasználása a szív- és érrendszeri betegségek, beleértve az ateroszklerózist, kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

68.) Az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek felhasználása a hiperkoleszterinémia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

69.) Eljárás a magreceptorok, főként a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetítette állapotok kezelésére, mely abból áll, hogy a beteg szervezetébe az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy gyógyszerkészítményének hatékony mennyiségét juttatjuk.

70.) Eljárás az I-es vagy II-es típusú cukorbetegség, a diszlipidémia, az X szindróma (magában foglalva a metabolikus szindrómát, azaz a csökkent glükóztoleranciát, az inzulinrezisztenciát, a hipertrigliceridémiát és/vagy az elhízást), a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris) betegségek (beleértve az ateroszklerózist) vagy a hiperkoleszterinémia kezelésére, mely abból áll, hogy a beteg szervezetébe az 1-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy gyógyszerkészítményének hatékony mennyiségét juttatjuk.

71.) A 69.-70. igénypontok szerinti eljárás, ahol az 1.-56. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek a napi hatékony mennyisége 0,05–1000 mg, előnyösen 0,1–500 mg és különösen előnyösen 0,5–200 mg.

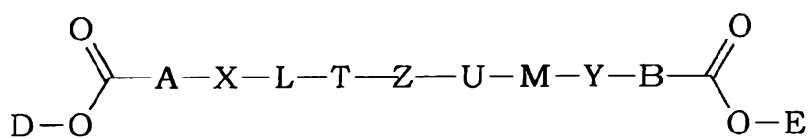
A meghatalmazott



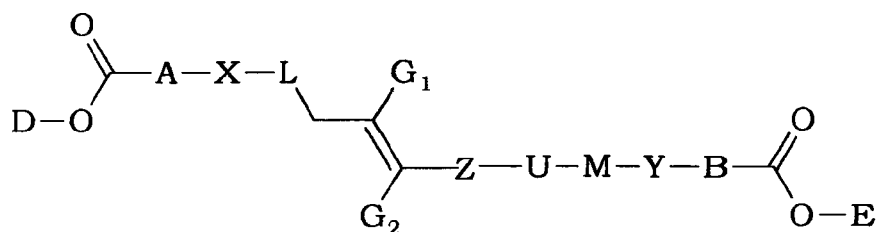
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Irod.
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1095

19000 rajza

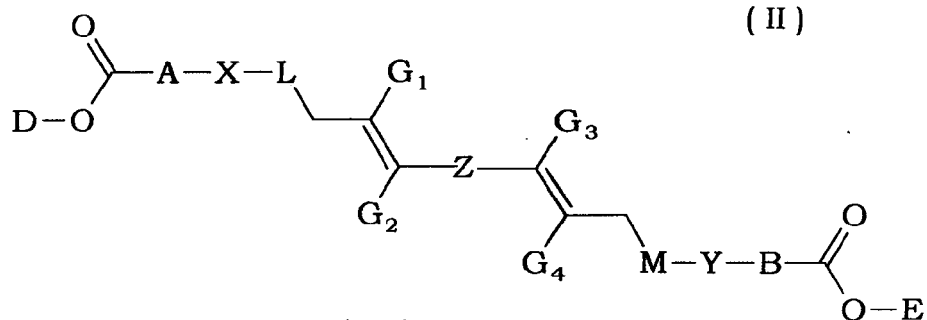
2000. 10. 07. RK



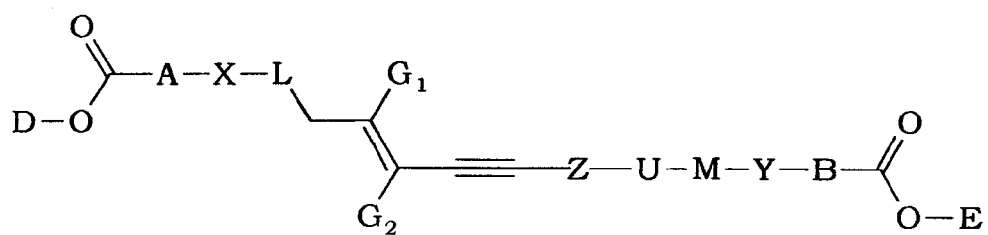
(I)



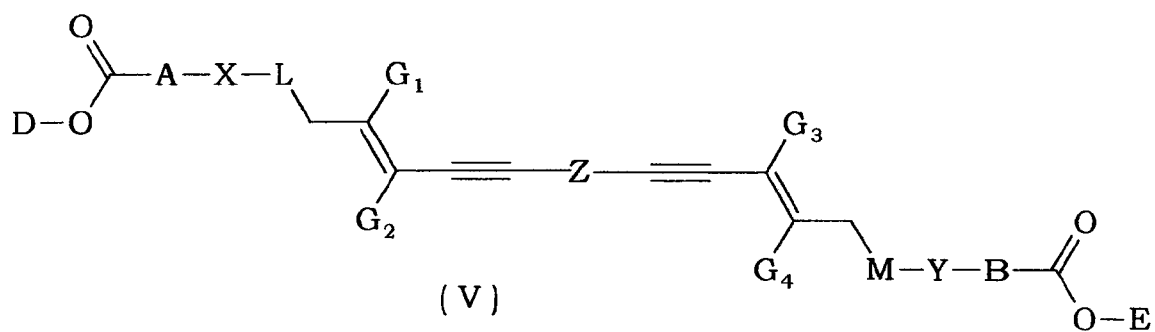
(II)



(III)

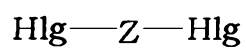


(IV)

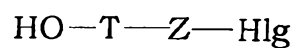


(V)

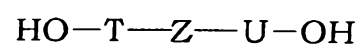
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



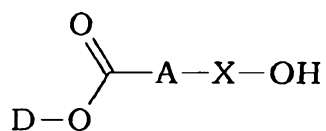
(a)



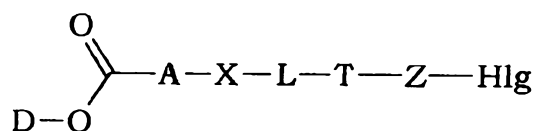
(b)



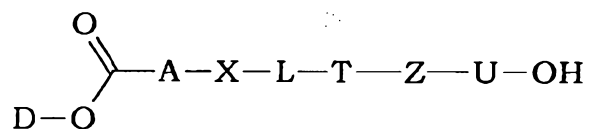
(c)



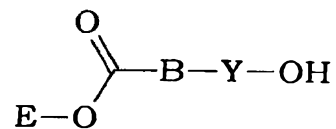
(d)



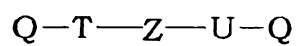
(e)



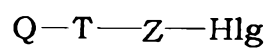
(f)



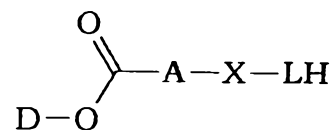
(g)



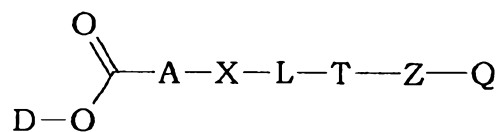
(h)



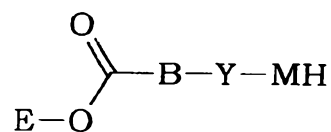
(i)



(j)

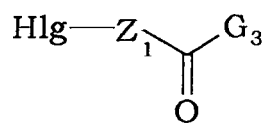


(k)

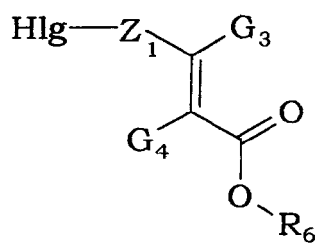


(l')

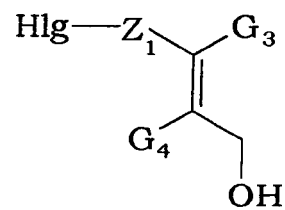
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



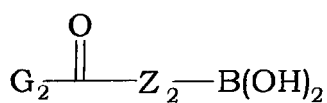
(m)



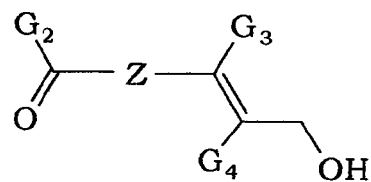
(n)



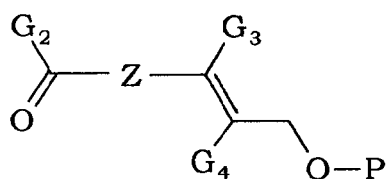
(o)



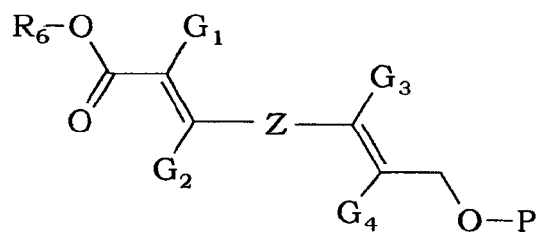
(p)



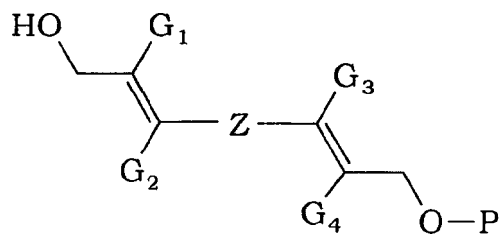
(q)



(r)

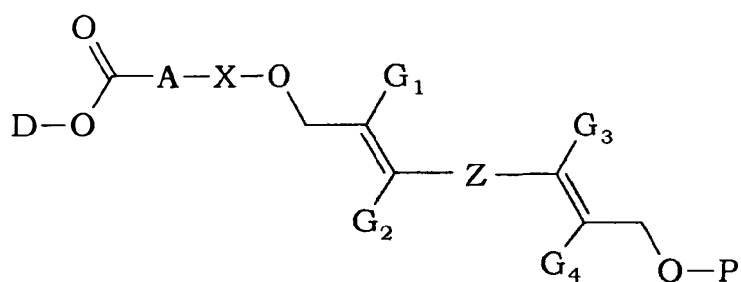


(s)

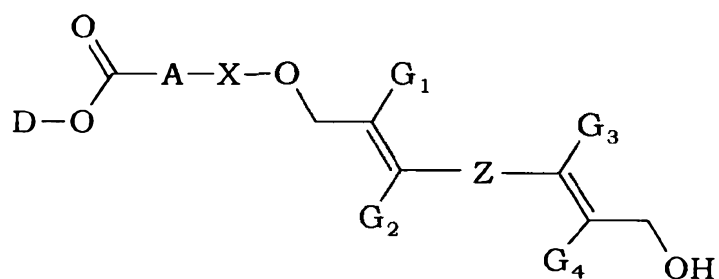


(t)

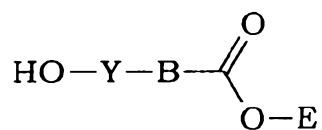
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



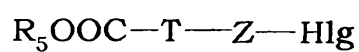
(u)



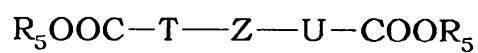
(v)



(x)

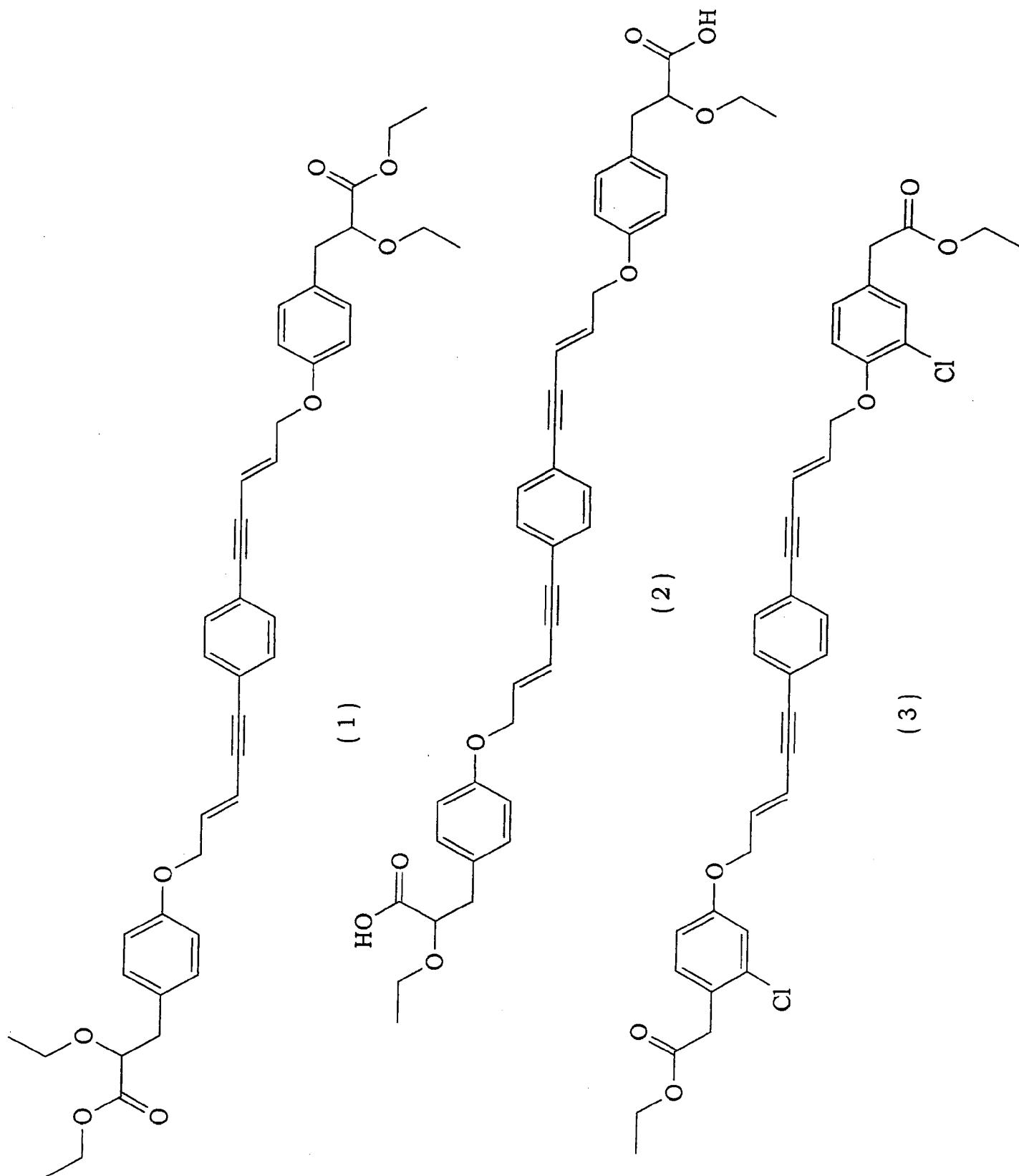


(y)

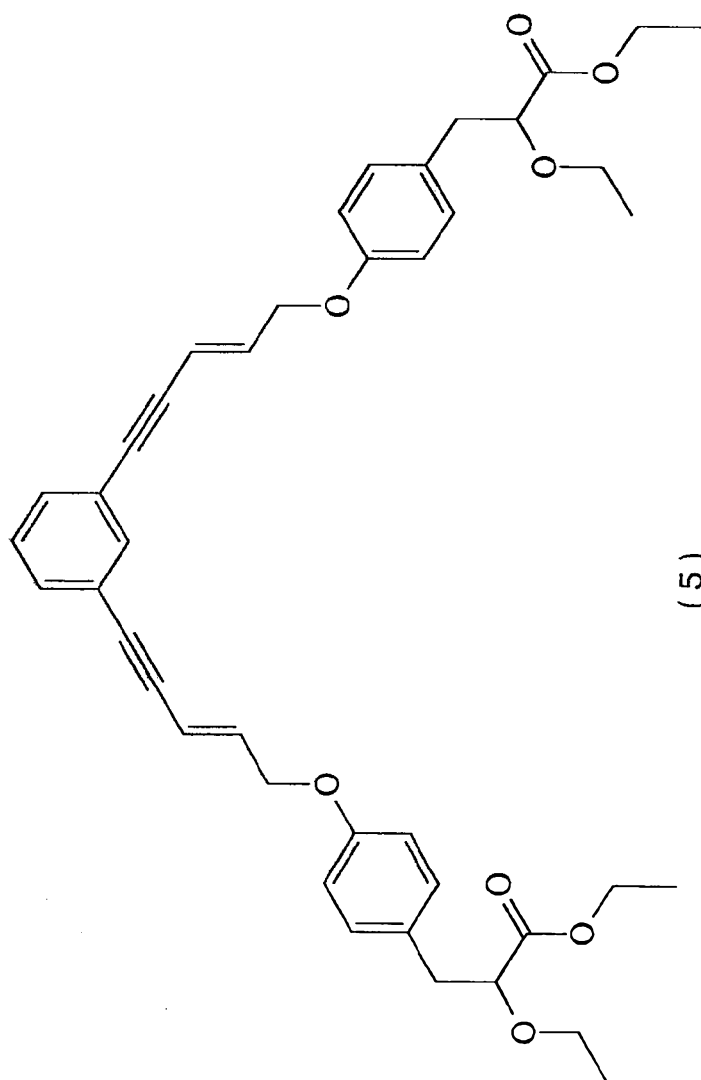
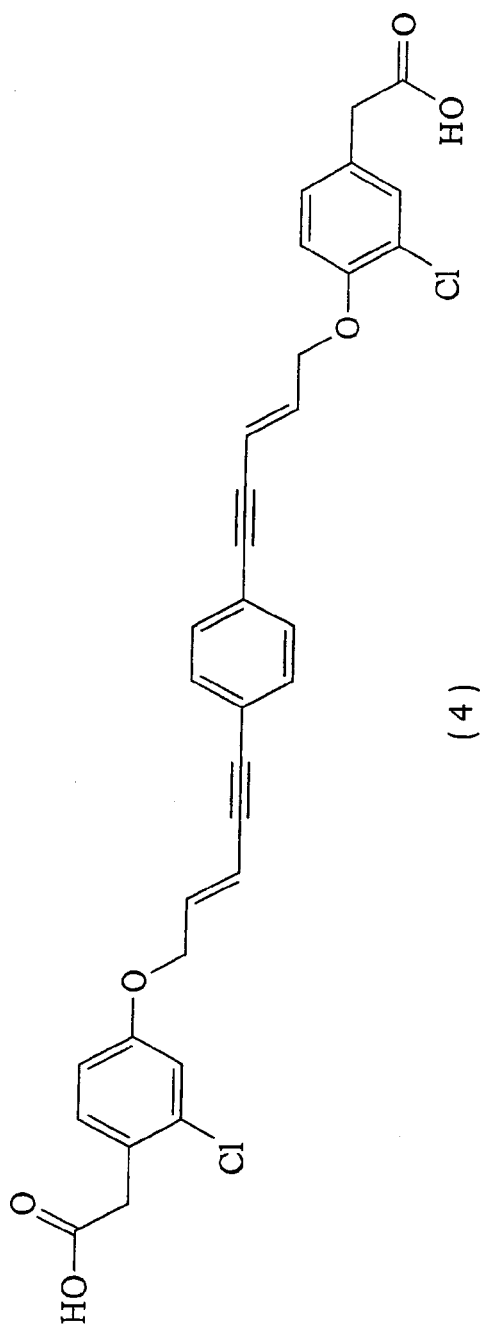


(z)

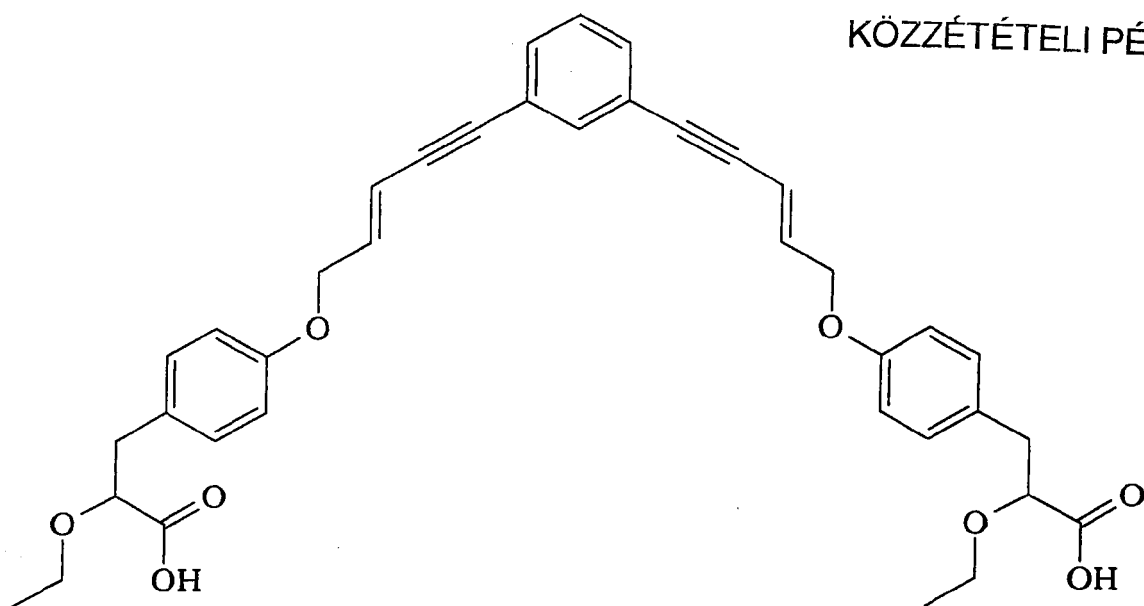
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



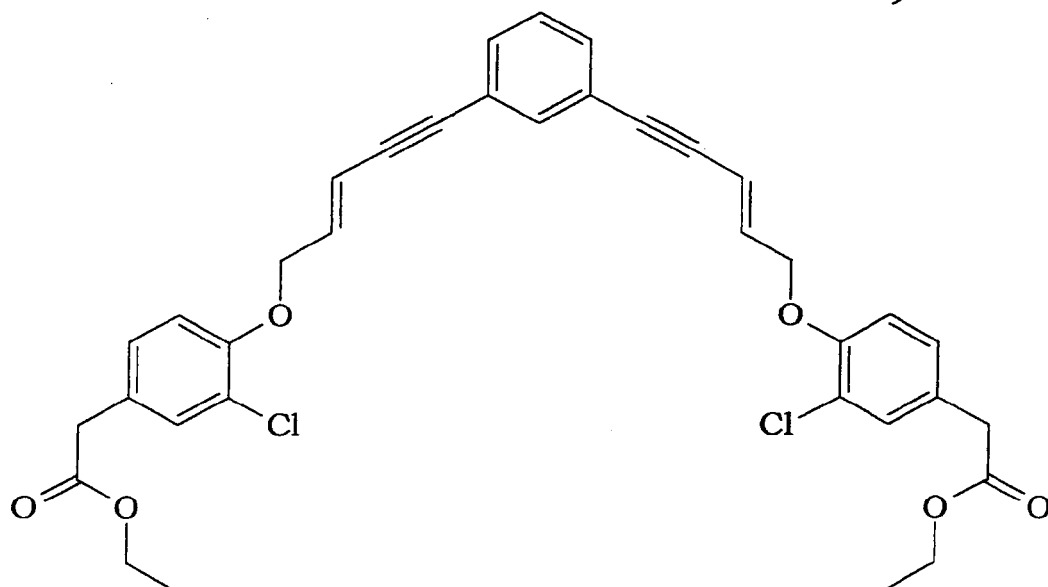
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



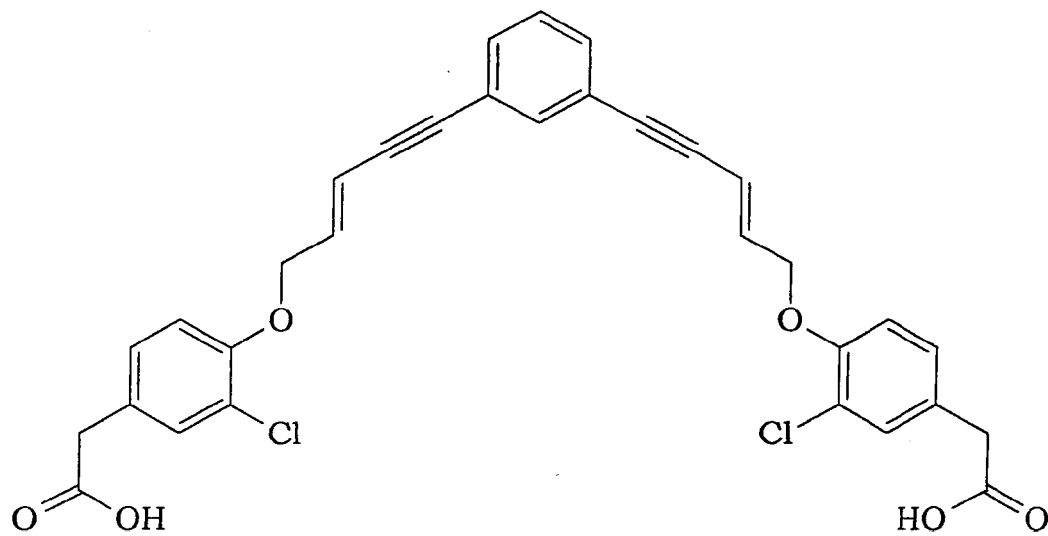
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(6)

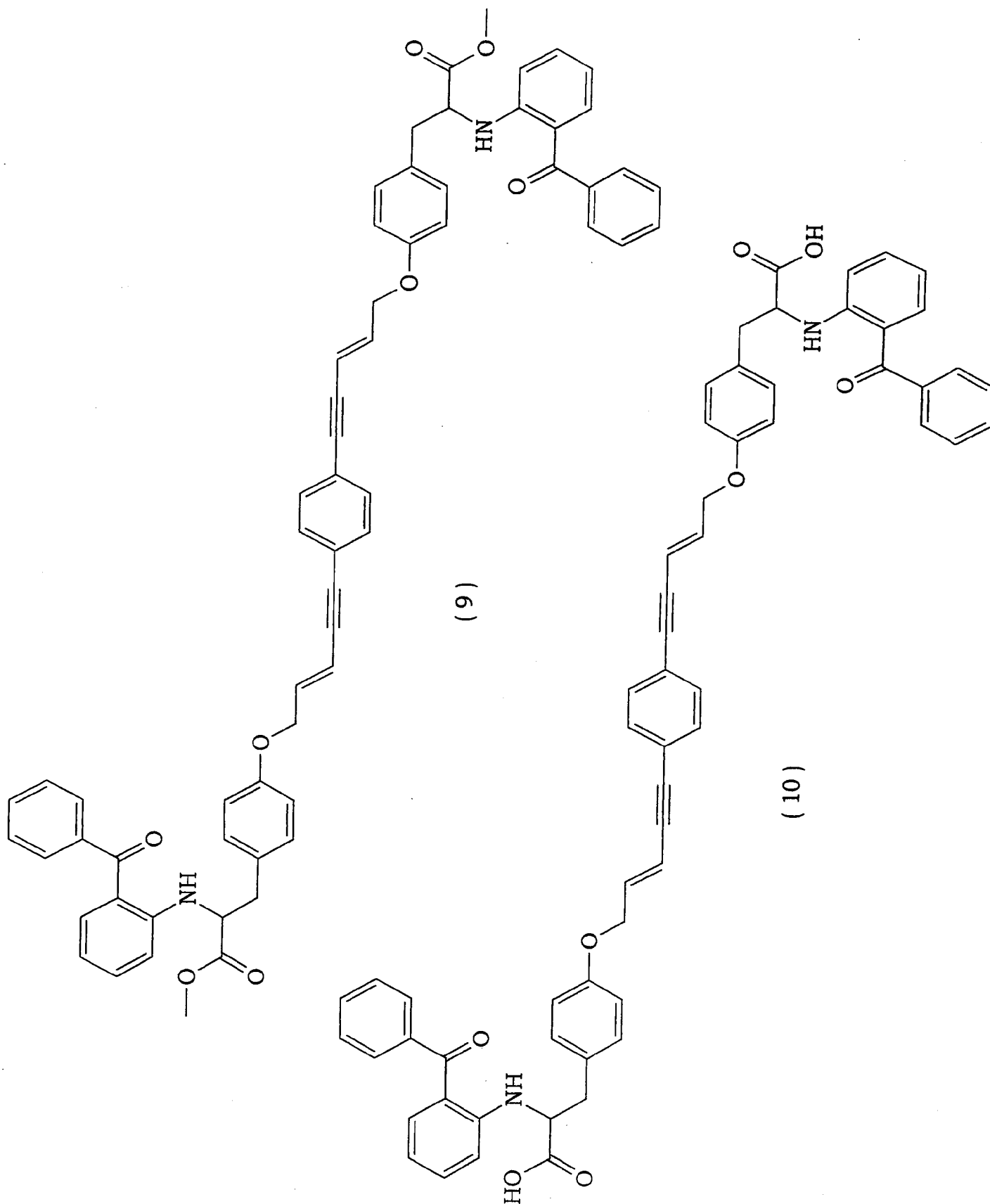


(7)

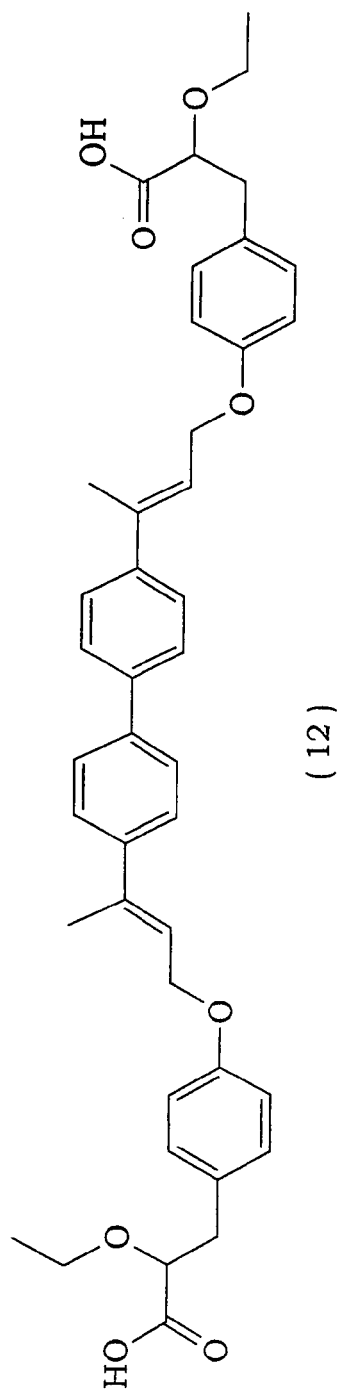
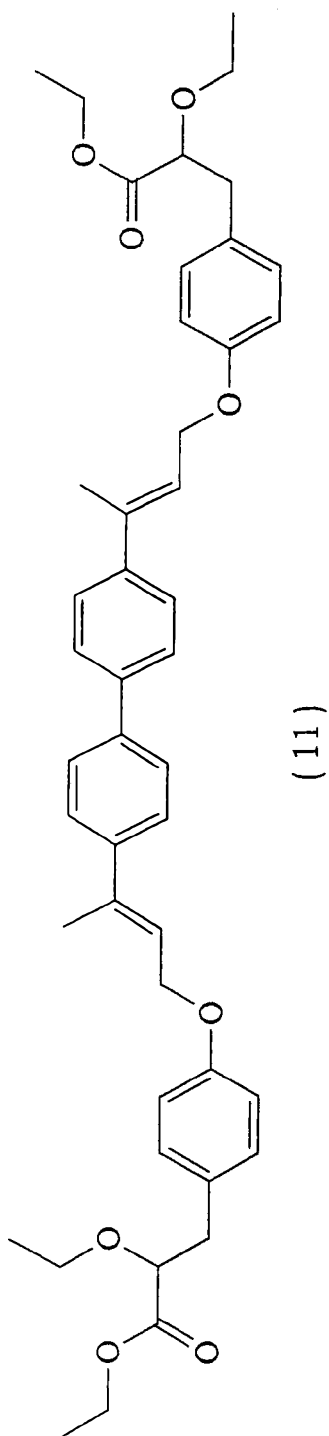


(8)

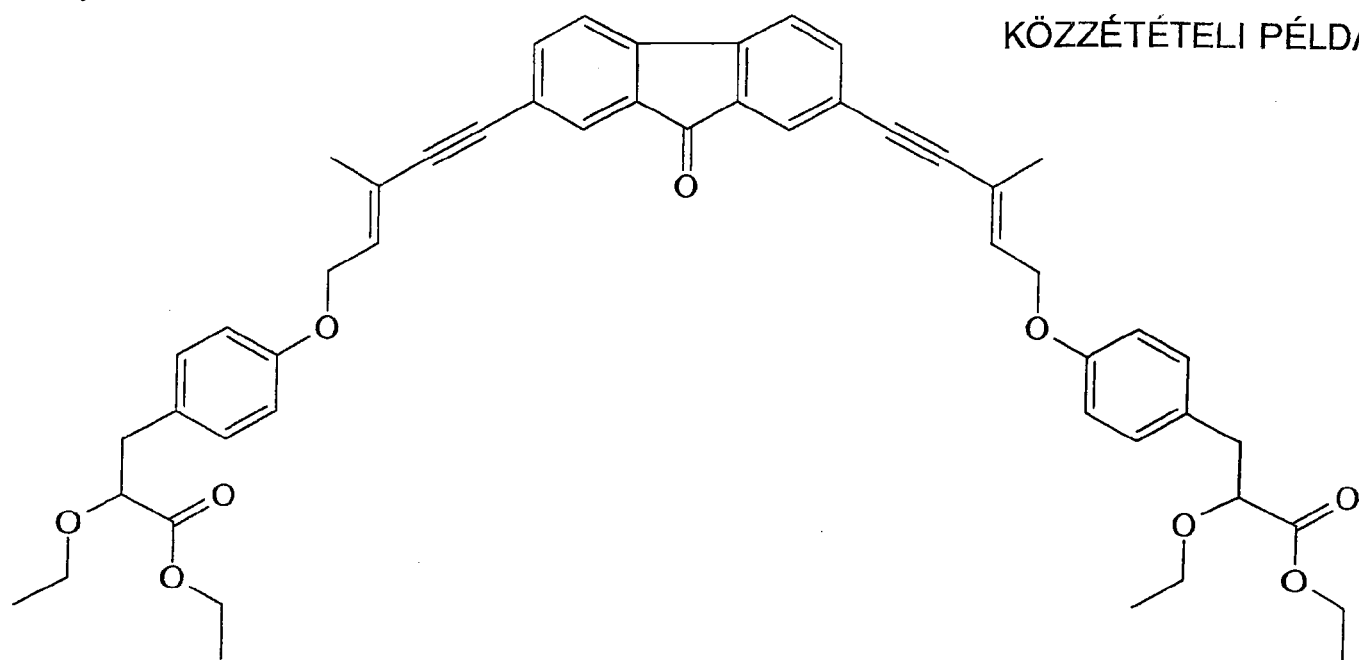
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



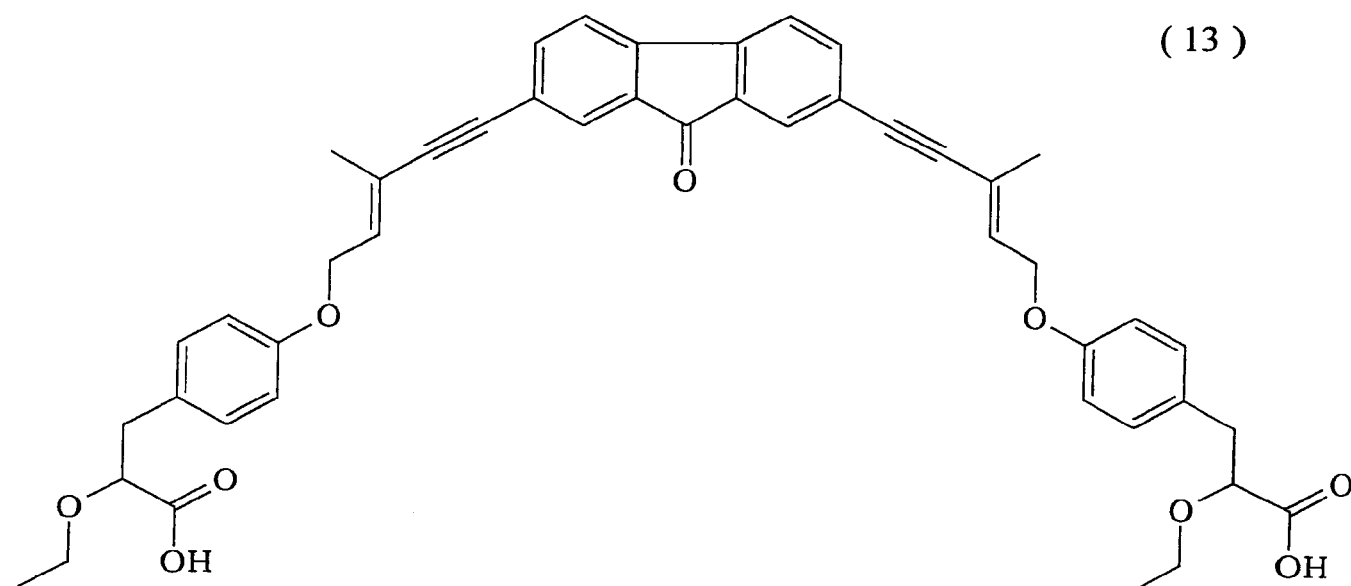
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



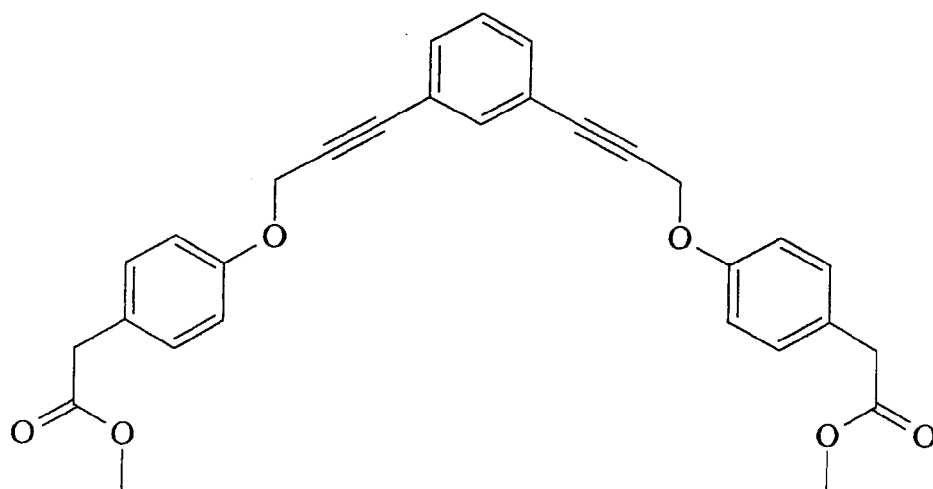
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(13)

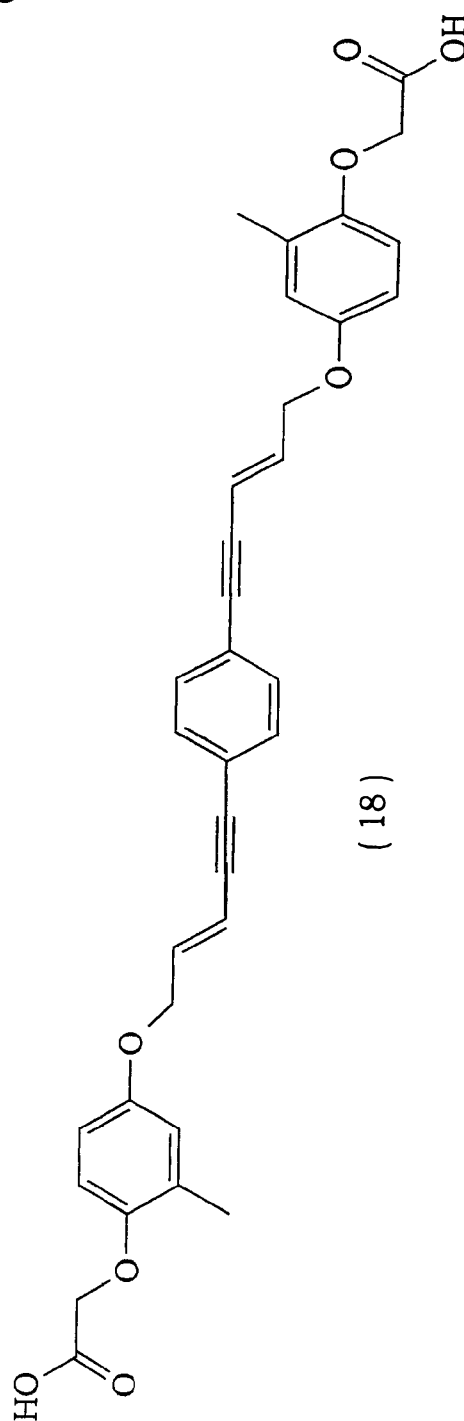
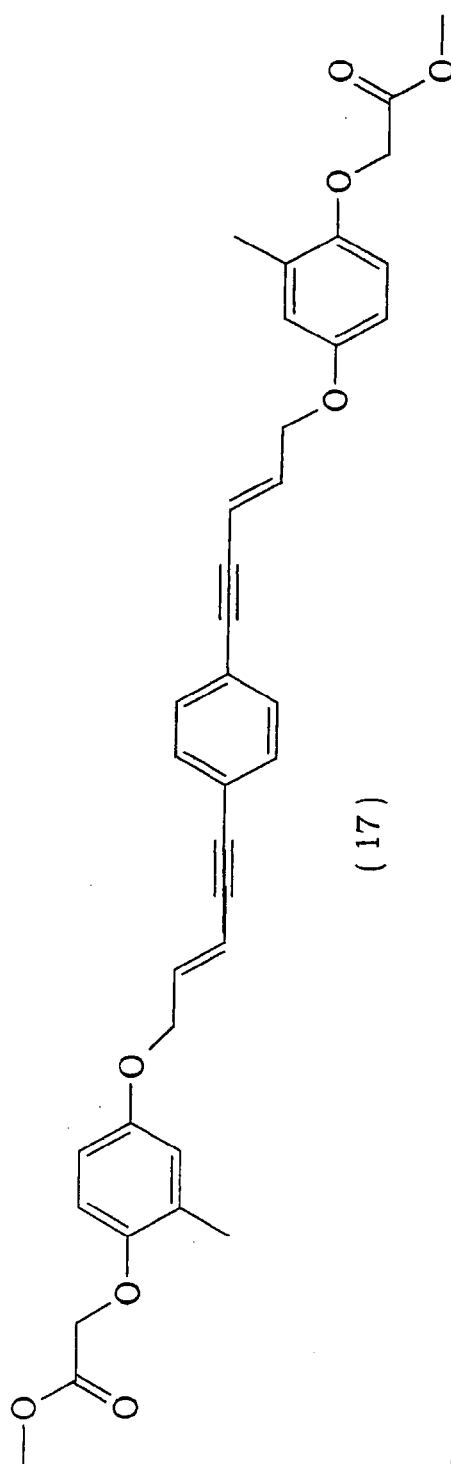
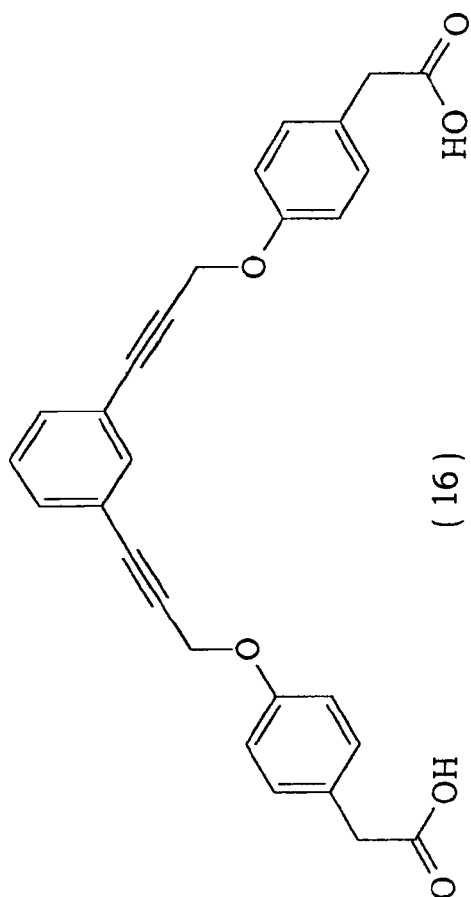


(14)

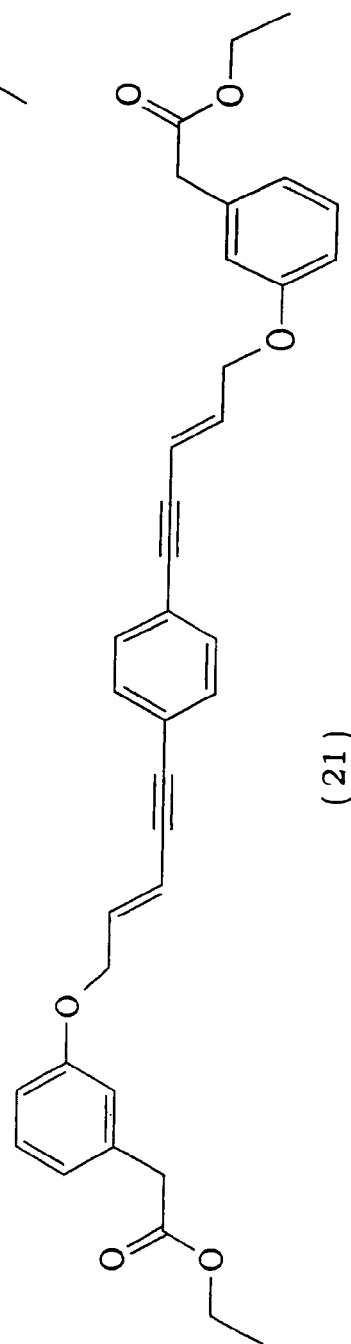
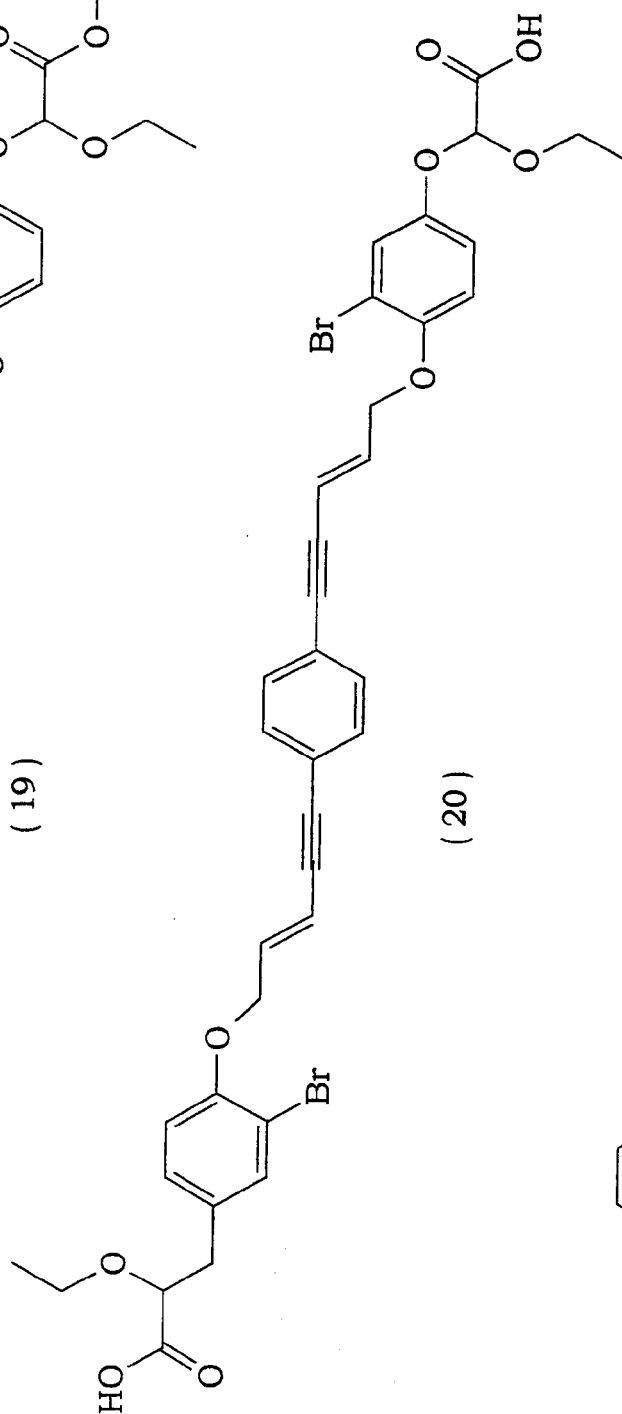
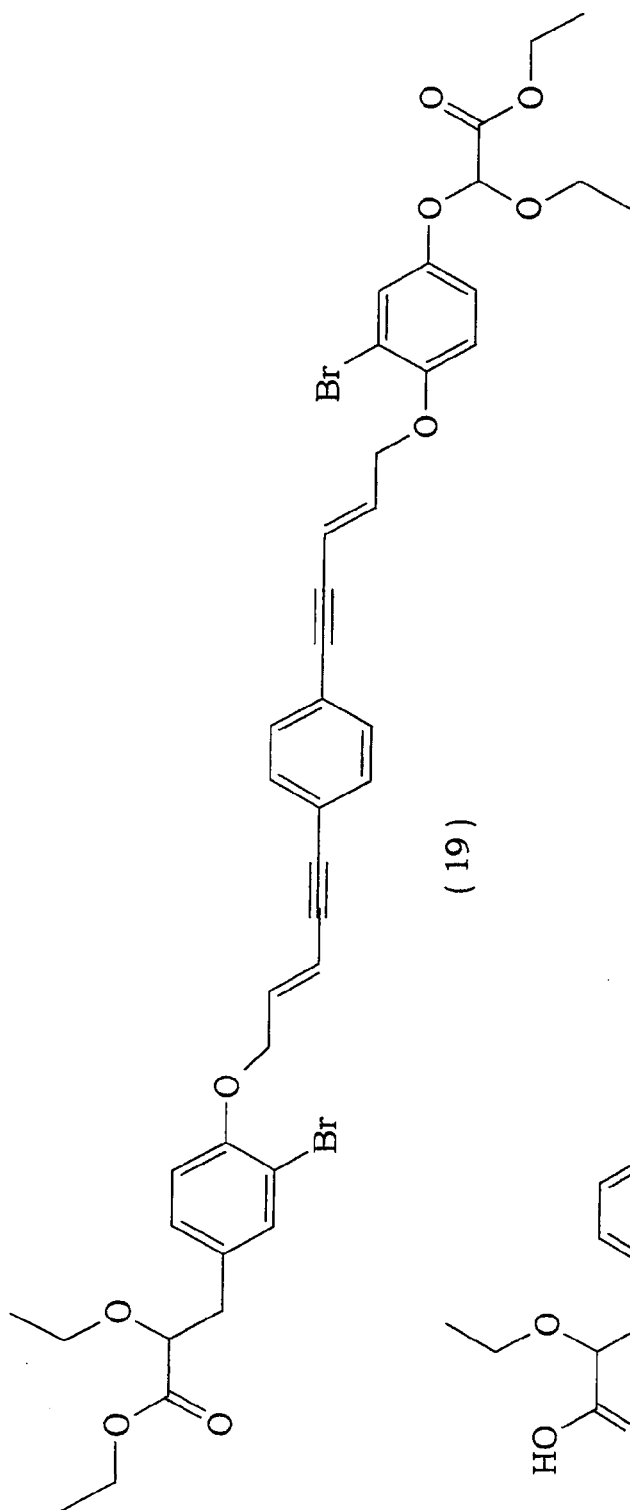


(15)

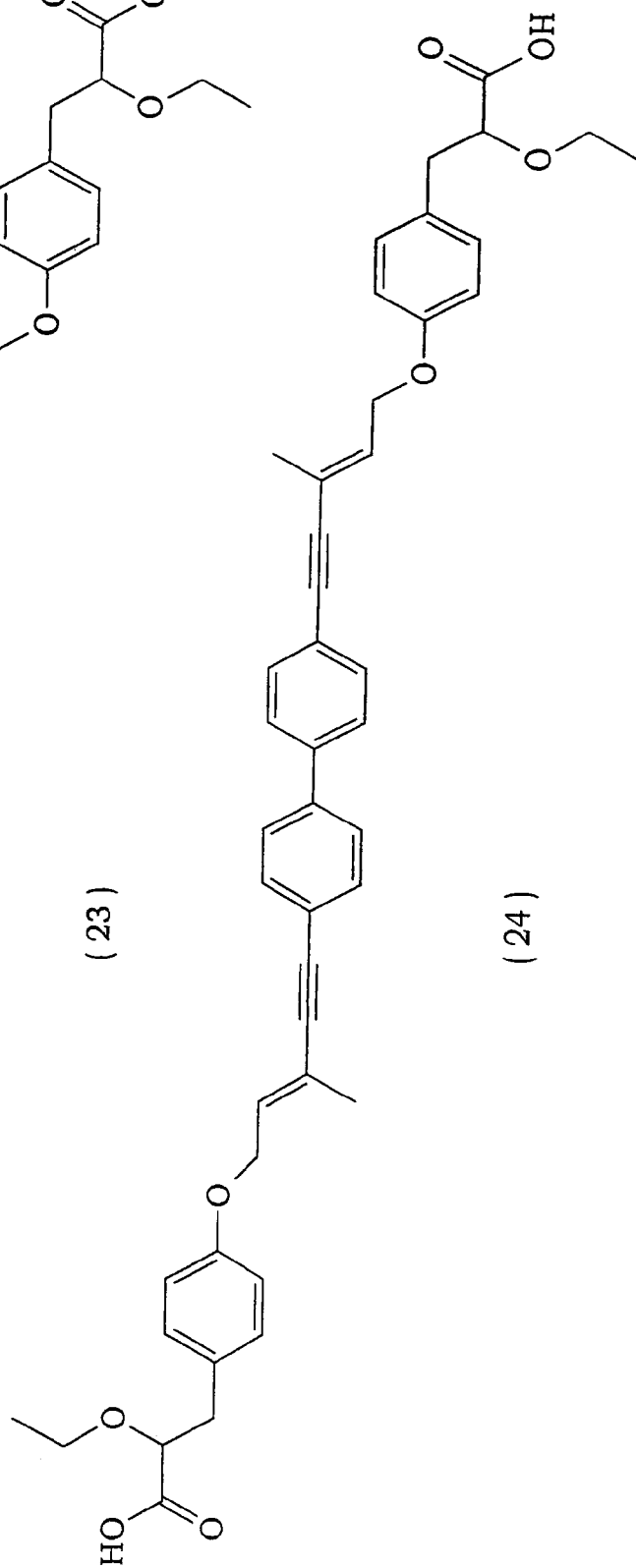
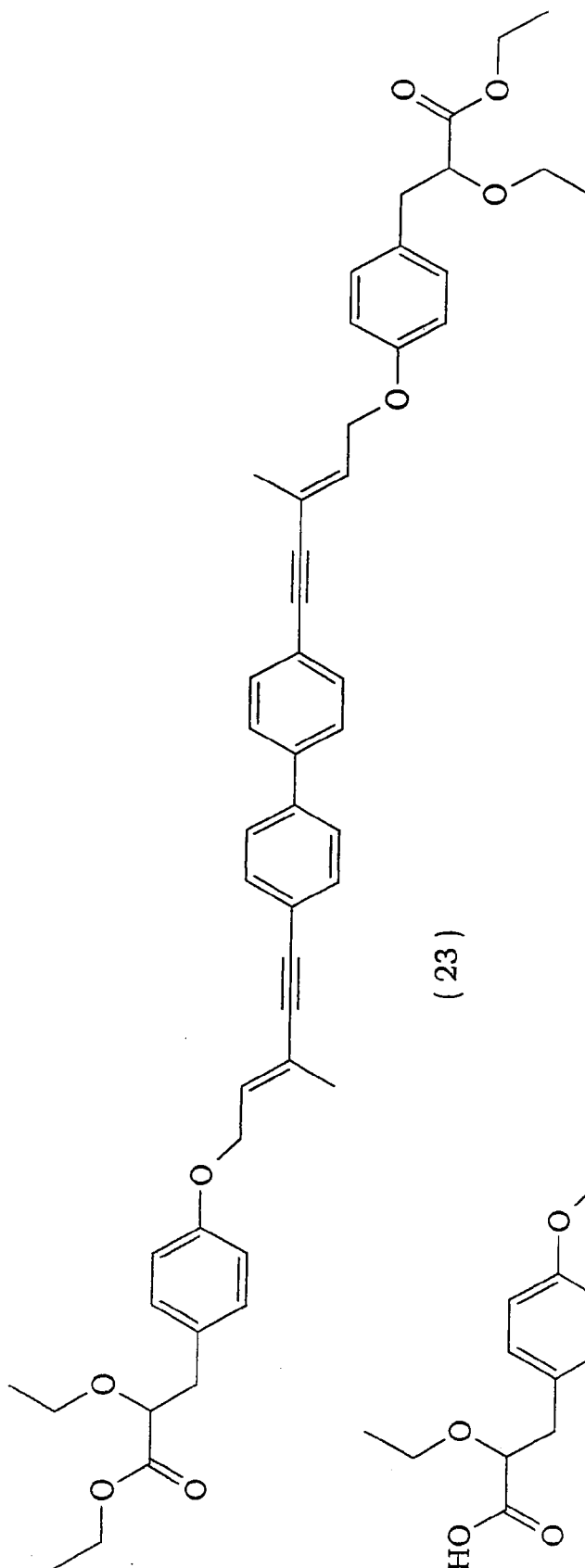
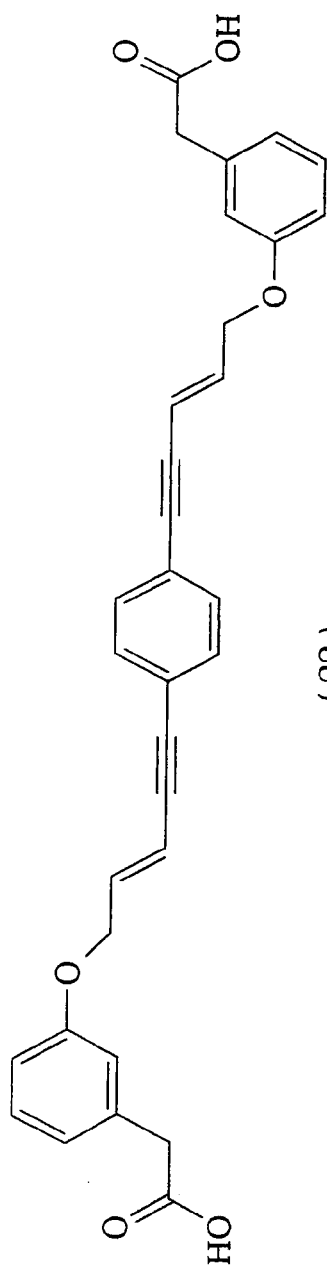
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



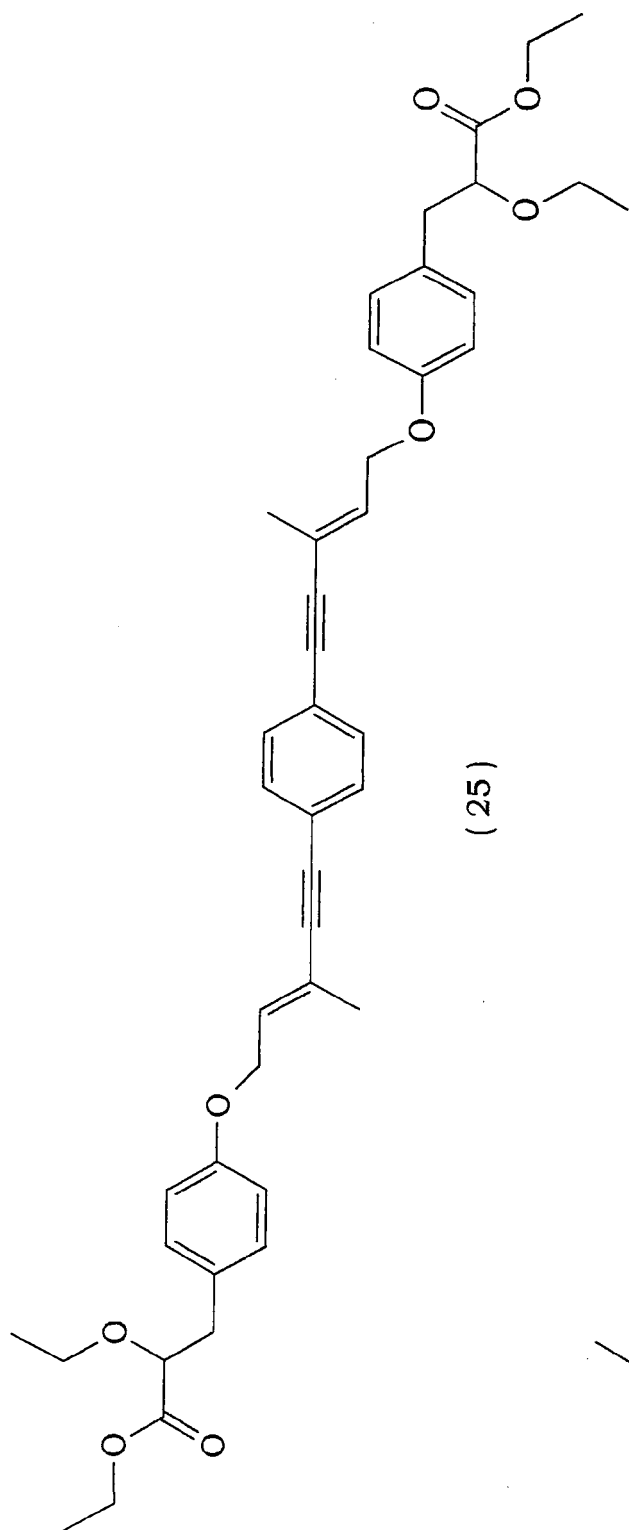
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



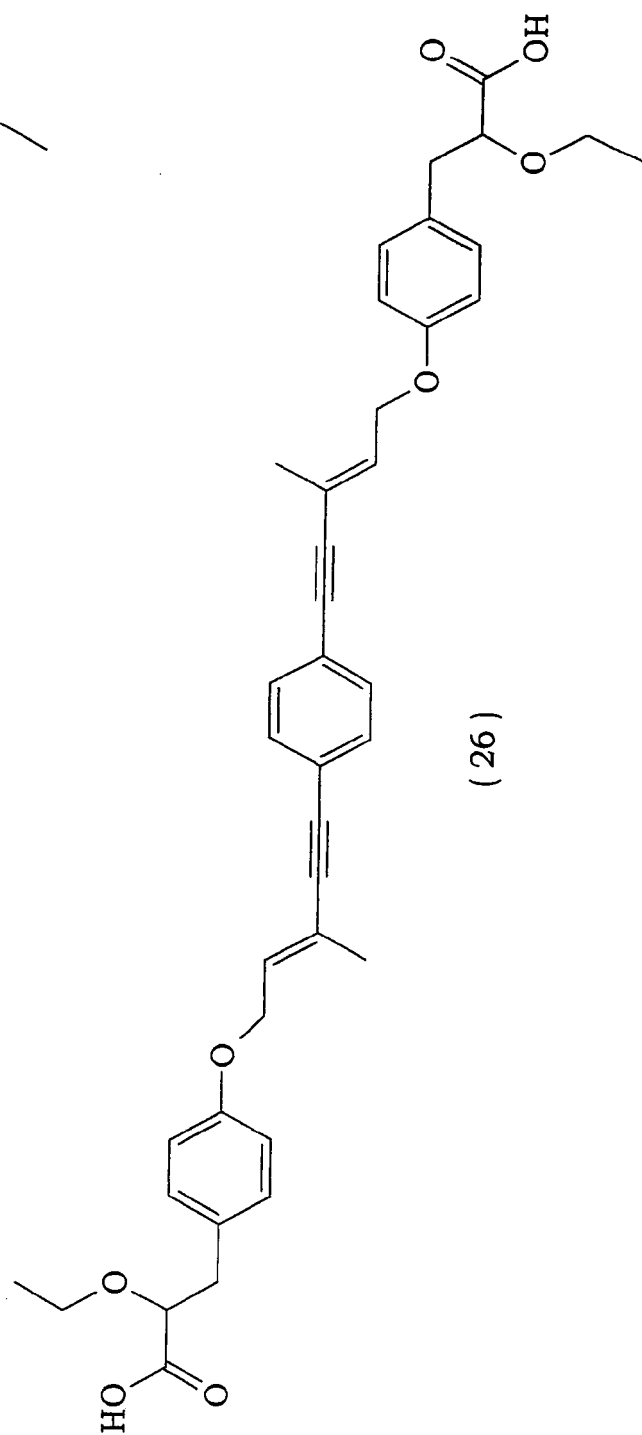
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

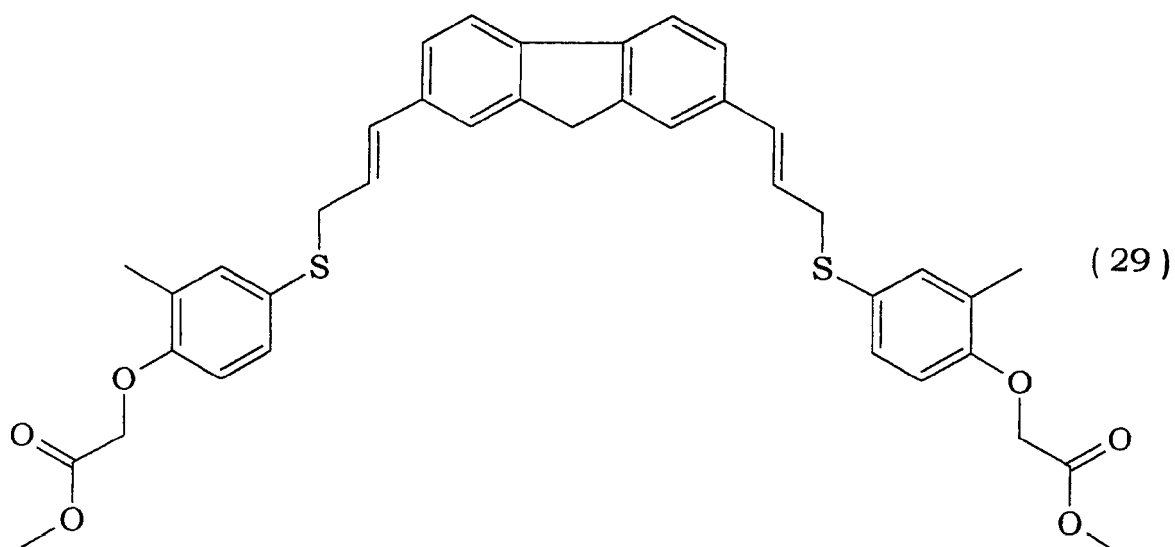
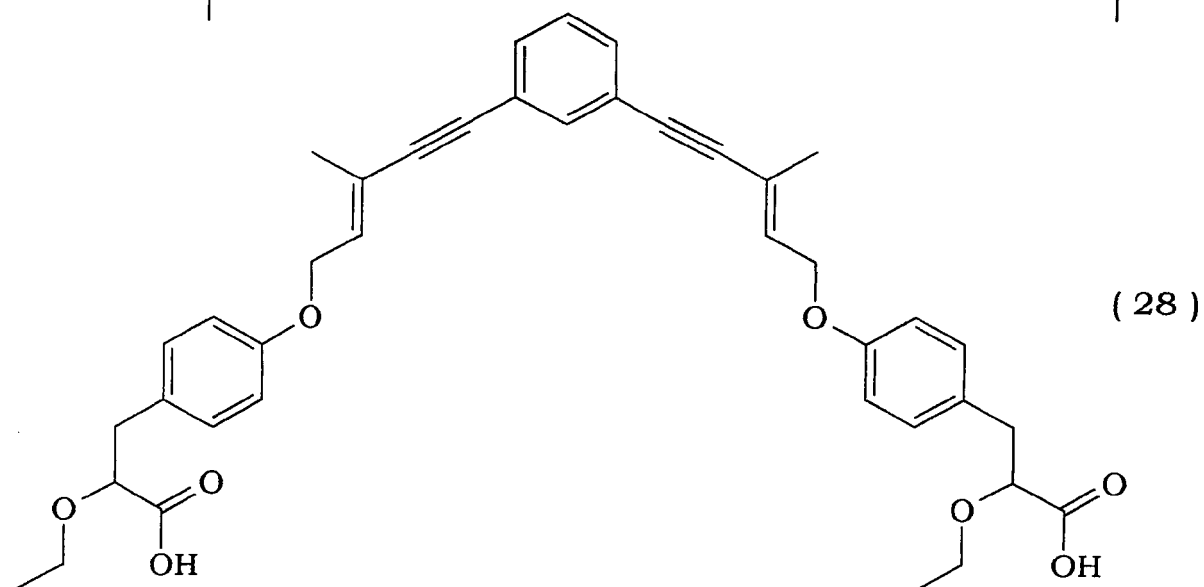
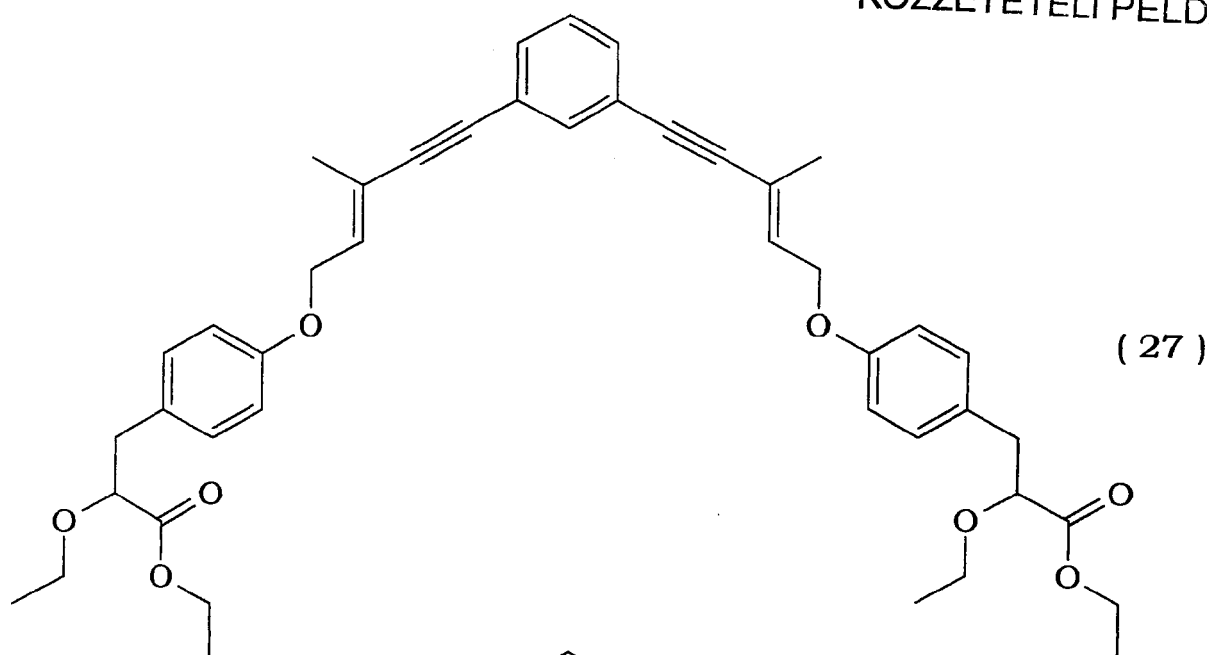


(25)



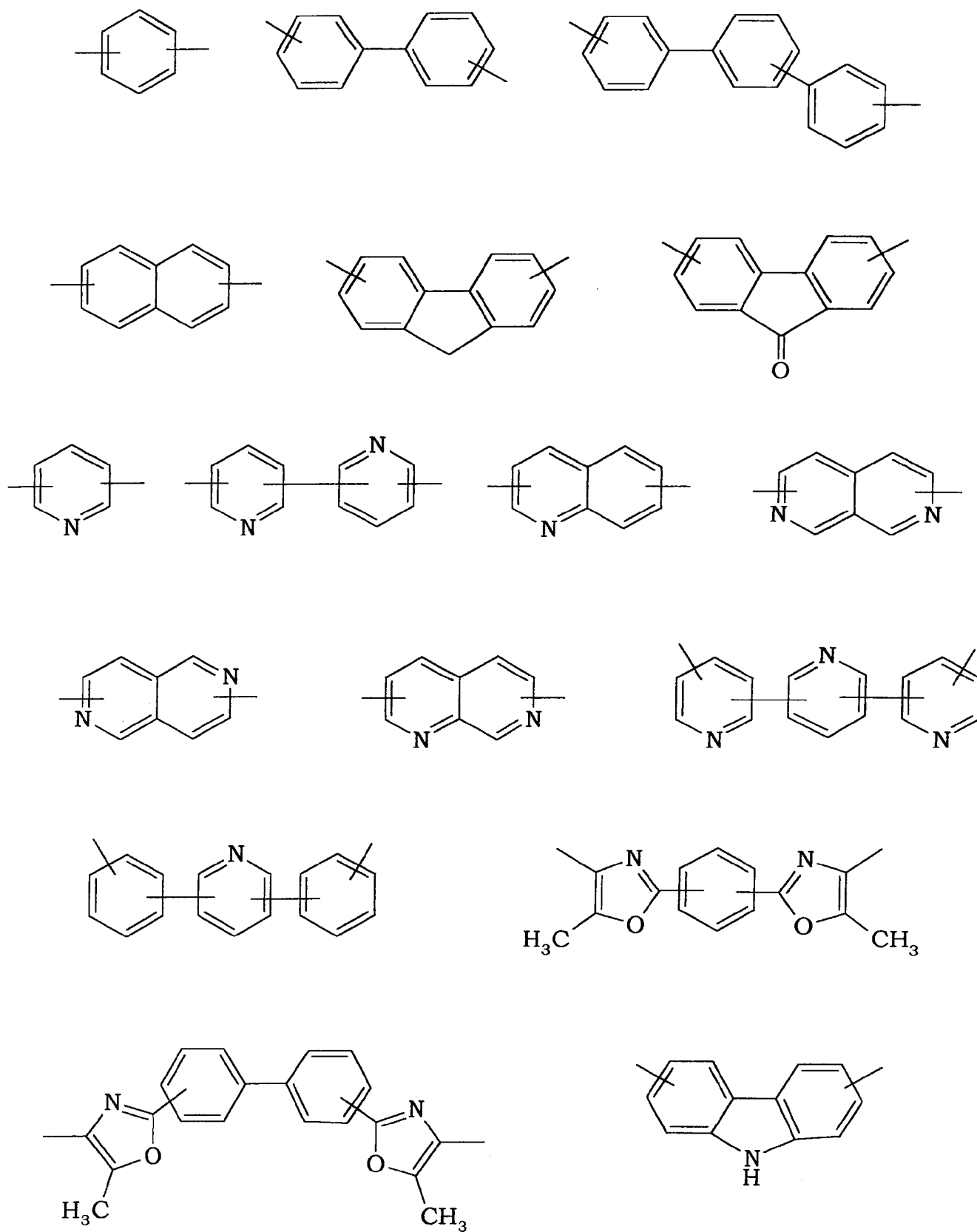
(26)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY



1. ábra

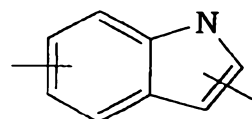
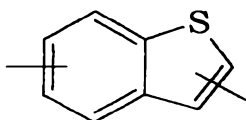
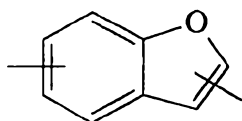
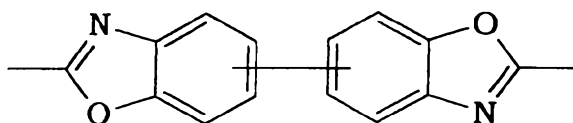
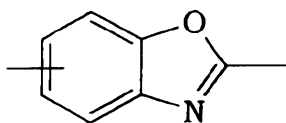
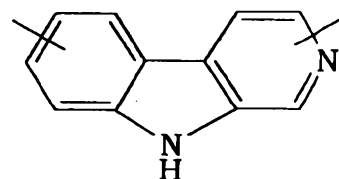
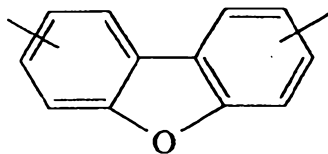
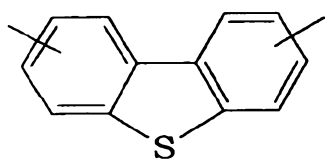
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



P 0 4 0 1 8 3 7

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

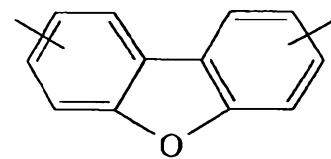
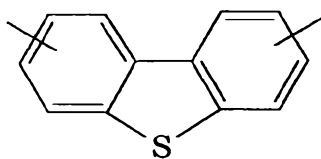
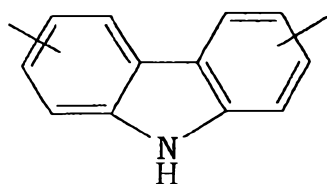
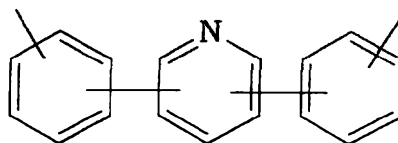
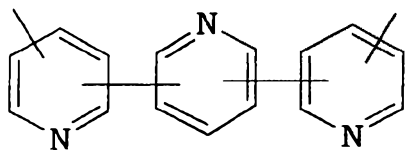
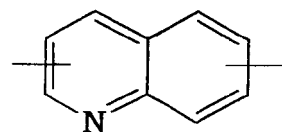
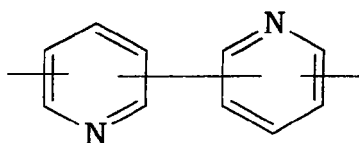
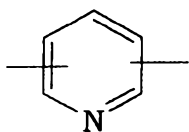
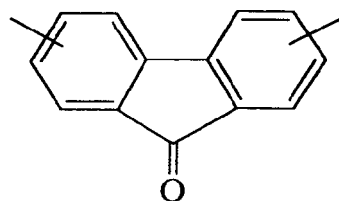
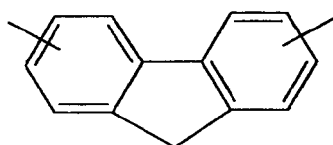
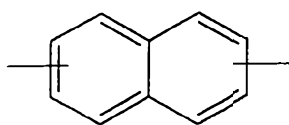
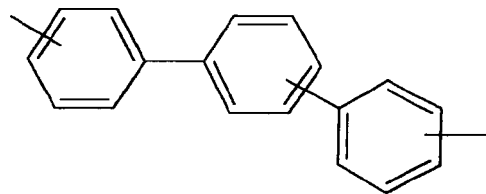
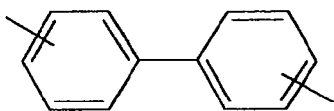
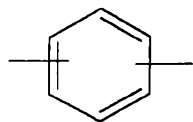
1. ábra (folytatás)



04-01837

2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



P04 01837

3. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

