

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/484**

(33) Země priority: **IN**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/00501**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/66572**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3832

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 265/36
C 07 D 279/16
C 07 D 413/06
C 07 D 417/06
A 61 K 31/538
A 61 K 31/5415
A 61 P 3/06
A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION,
Hyderabad, IN;

(72) Původce:

Lohray Braj Bhushan, Hyderabad, IN;
Lohray Vidya Bhushan, Hyderabad, IN;
Ashok Channaveerappa Bajji, East Salt Lake City, UT,
US;
Kalchar Shivaramayya, Taipei, TW;
Gurram Ranga Madhavan, Hyderabad, IN;
Rajagopalan Ramanujam, Hyderabad, IN;
Ranjan Chakrabarti, Hyderabad, IN;

(74) Zástupce:

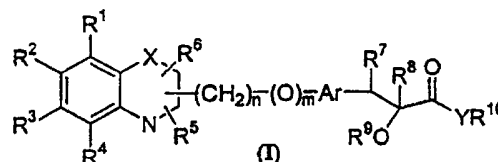
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované bicyklické heterocyklické
sloučeniny, způsob jejich přípravy a jejich
použití jako antiobezitních a
hypocholesterolemických činidel**

(57) Anotace:

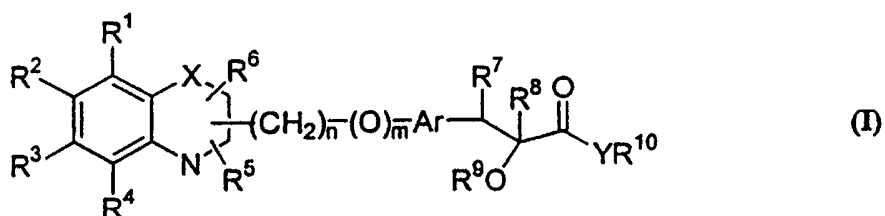
Řešení se týká nových antiobezitních a hypocholesterolemických sloučenin, jejich derivátů, jejich analogů, jejich tautomerních forem, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich farmaceuticky přijatelných solvátů a farmaceuticky přijatelných kompozic s jejich obsahem. Konkrétněji se řešení týká nových β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselin obecného vzorce I, jejich derivátů, jejich analogů, jejich tautomerních forem, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich farmaceuticky přijatelných solvátů a farmaceuticky přijatelných kompozic s jejich obsahem.



Substituované bicycklické heterocycklické sloučeniny, způsob jejich přípravy a jejich použití jako antiobezitních a hypocholesterolemických činidel

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových antiobezitních a hypocholesterolemických sloučenin, jejich derivátů, jejich analogů, jejich tautomerních forem, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich farmaceuticky přijatelných solvátů a farmaceuticky přijatelných kompozic s jejich obsahem. Konkrétněji se předložený vynález týká nových β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselin obecného vzorce (I), jejich derivátů, jejich analogů, jejich tautomerních forem, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich farmaceuticky přijatelných solvátů a farmaceuticky přijatelných kompozic s jejich obsahem.



Předložený vynález se také týká způsobu přípravy výše uvedených nových sloučenin, jejich analogů, jejich

derivátů, jejich tautomerních forem, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich farmaceuticky přijatelných solí, farmaceuticky přijatelných solvátů a farmaceutických kompozic s jejich obsahem.

Předložený vynález se také týká nových meziproductů, způsobů jejich přípravy a jejich použití při přípravě sloučenin obecného vzorce (I).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu snižují hladinu celkového cholesterolu (TC), zvyšují hladinu lipoproteinů o vysoké hustotě (high density lipoprotein - HDL) a snižují hladinu lipoproteinů o nízké hustotě (low density lipoprotein - LDL), což má příznivé účinky na koronární srdeční onemocnění a aterosklerózu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou užitečné pro snižování tělesné hmotnosti a pro léčení a/nebo prevenci onemocnění jako je hypertenze, koronární srdeční onemocnění, ateroskleróza, mrtvice, periferní vaskulární onemocnění a související poruchy. Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčení familiální hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, snižování hladiny aterogenních lipoproteinů, VLDL (lipoprotein o velmi nízké hustotě - very low density lipoprotein) a LDL. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být použity pro léčení jistých ledvinových onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy a nefropatie. Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou také užitečné pro léčení a/nebo prevenci rezistence na

inzulín (diabetes typu II), leptinové rezistence, porušené tolerance glukózy; dyslipidencie a poruch vztahujících se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, rezistence na inzulín, koronární srdeční onemocnění a další kardiovaskulární poruchy. Tyto sloučeniny mohou také být použity jako inhibitory aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci, při léčení diabetických komplikací, poruch vztahujících se k aktivaci buněk endotelu, psoriázy, polycystického vaječnickového syndromu (polycystic ovarian syndrome - PCOS), zánětlivého střevního onemocnění, osteoporózy, myotonní dystrofie, pankreatitidy, arteriosklerózy, retinopatie, xanthomu, zánětu a pro léčení rakoviny. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelné při léčení a/nebo prevenci výše uvedených onemocnění v kombinaci nebo současně s jedním nebo více inhibitorů HMG CoA reduktázy, hypolipidemických/hypolipoproteinemických činidel jako jsou deriváty kyseliny fibrátové, kyselinou nikotinovou, cholestyraminem, colestipolem, probucolem.

Dosavadní stav techniky

Ateroskleróza a další periferní vaskulární onemocnění jsou jedním z hlavních vlivů, ovlivňujících kvalitu života milionů lidí. Proto byla zaměřena velká pozornost na pochopení etiologie hypercholesterolemie a hyperlipidemie a vývoj účinných terapeutických strategií.

Hypercholesterolemie byla definována jako hladina

cholesterolu v plasmě, která přesahuje jistým způsobem definovanou hodnotu, která je nazývána "normální" hladina. V poslední době se přijal názor, že "ideální" hladina cholesterolu v plasmě je mnohem nižší než "normální" hladina cholesterolu u obecné populace a riziko koronárních arteriálních onemocnění (CAD) se zvyšuje, když hladina cholesterolu roste nad "optimální" (nebo "ideální") hodnotu. Existuje jasně vymezený vztah příčiny a následku mezi hypercholesterolemií a CAD, obzvláště u jedinců s vícenásobnými rizikovými faktory. Většina cholesterolu je přítomna v esterifikovaných forách s různými lipoproteiny jako jsou lipoprotein o nízké hustotě (LDL), lipoprotein o střední hustotě (IDL), lipoprotein o vysoké hustotě (HDL) a obzvláště jako lipoprotein o velmi nízké hustotě (VLDL). Studie jasně naznačují, že existuje inverzní korelace mezi CAD a aterosklerózou a sérovými koncentracemi HDL-cholesterolu (Stampfer a kol., N. Engl. J. Med., 325 (1991), 373-381) a riziko CAD se zvyšuje s rostoucími hladinami LDL a VLDL.

Při CAD se obecně v karotidových, koronárních a cerebrálních arteriích nacházejí "tukové proužky", které jsou primárně tvořeny volným a esterifikovaným cholesterolem. Miller a kol., (Br. Med. J, 282 (1981), 1741 - 1744) prokázali, že zvyšování počtu částic HDL může snižovat počet míst stenózy koronárních arterií u člověka a vysoká hladina HDL-cholesterolu může chránit proti postupu aterosklerózy. Picardo a kol., (Arteriosclerosis 6 (1986) 434 - 441) ukázali v *in vitro* experimentu, že HDL je schopen odstraňovat cholesterol z buněk. Tito autoři

naznačují, že HDL může zbavovat tkáň přebytku volného cholesterolu a přenášet jej do jater (Macikinnon a kol., J. Biol. Chem. 261 (1986), 2548 - 2552). Činidla, která zvyšují hladinu HDL cholesterolu, by proto měla mít terapeutický význam pro léčení hypercholesterolemie a koronárních srdečních onemocnění (CHD).

Obezita je onemocnění, které se ve velké míře vyskytuje ve společnostech nadbytku i v rozvojových zemích a je významnou příčinou morbidity a mortality. Jedná se o stav nadbytečné akumulace tělesného tuku. Příčiny obezity nejsou jasné. Předpokládá se, že je genetického původu a nebo je podporována interakcí mezi genotypem a okolím. Bez ohledu na příčinu jejího vzniku je ukládání tuku způsobováno nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie. Součástí léčení obezity je dieta, tělesné cvičení a potlačování chuti k jídlu. Existuje potřeba účinné terapie tohoto onemocnění, protože může vést ke koronárním srdečním onemocněním, diabetu, mrtvici, hyperlipidemii, dně, osteoartritidě, snížené plodnosti a mnoha dalším psychologickým a sociálním problémům.

Diabetes a rezistence na inzulin jsou další onemocnění, které závažně ovlivňují kvalitu života velké části světové populace. Rezistence na inzulin je snížení schopnosti inzulinu vykonávat své biologické působení, které se týká širokého rozmezí koncentrací. Při rezistenci na inzulin dochází v těle pro kompenzaci tohoto jevu k sekreci abnormálně vysokých množství inzulinu, který nedosahuje svého obvyklého působení a proto nevyhnutelně roste

koncentrace plasmové hladiny glukózy a vyvíjí se diabetes. Ve vyvinutých zemích je diabetes mellitus obecný problém, který souvisí s množstvím anomálií včetně obezity, hypertenze, hyperlipidemie (J. Clin. Invest., (1985) 75 : 809 - 817; N. Engl. J. Med. (1987) 317 : 350 - 357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988) 56 : 580 583; J. Clin. Invest., (1975) 68 : 957 - 969) a dalších ledvinových komplikací (viz patentová přihláška č. WO 95/21608). Nyní se stále více uznává, že rezistence na inzulín a relativní hyperinsulinemie přispívají ke vzniku obezity, hypertenze, aterosklerózy a diabetes mellitus typu 2. Souvislost rezistence na inzulín s obezitou, hypertenzí a anginou bylo popsáno jako syndróm, který má rezistenci na inzulín jako hlavní patogenní článek - Syndrom X.

Hyperlipidemie je primární příčinou kardiovaskulárních (CVD) a dalších periferních vaskulárních onemocnění. Vysoké riziko CVD se vztahuje k vysokým hladinám LDL (lipoprotein o nízké hustotě) a VLDL (lipoprotein o velmi nízké hustotě), které jsou pozorovány při hyperlipidemii. Pacienti trpící kromě hyperlipidemie také netolarancí glukózy/ rezistencí na inzulín mají vyšší riziko CVD. Četné dříve provedené studie prokázaly, že snižování plasmových triglyceridů a celkového cholesterolu, obzvláště LDL a VLDL a zvyšování hladiny HDL cholesterolu napomáhá prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Peroxisomovým proliferátorem aktivované receptory (PPAR) jsou členy nadtřídy jaderných receptorů. Bylo zjištěno, že gama (γ) isoforma PPAR (PPAR γ) se podílí na regulaci

diferenciace adipocytů (Endocrinology, (1994) 135: 798-800) a homeostáze energie (Cell, (1995) 83: 803-812), zatímco alfa (α) isoforma PPAR (PPAR α) zprostředkovává oxidaci mastných kyselin (Trend. Endocrin. Metab., (1993) 4 : 291-296), což vede ke snižování v plasmě obíhajících volných mastných kyselin (Current Biol. (1995) 5: 618 - 621). Bylo zjištěno, že PPAR α agonisté jsou použitelní pro léčení obezity (NVO 97/36579). Nedávno bylo zjištěno, že hypolipidemický účinek je posílen, pokud molekula má aktivitu jak agonisty PPAR α , tak i agonisty PPAR γ a takové látky byly navrženy pro léčení syndromu X (WO 97/25042). Byla pozorována synergie mezi inzulínovými senzibilizátory (PPAR γ agonisté) a inhibitorem HMG CoA reduktázy, která je užitečná při léčení aterosklerózy a xanthomu. (EP 0 753 298).

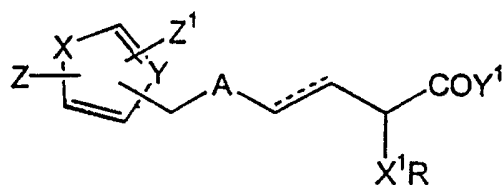
Je známo, že PPAR γ hraje důležitou roli při diferenciaci adipocytů (Cell, (1996) 87, 377-389). Ligandová aktivace PPAR je dostatečná pro způsobení úplné terminální diferenciace (Cell, (1994) 79, 1147-1156) včetně výstupu z buněčného cyklu. PPAR γ je konsistentně exprimován v jistých buňkách a aktivace tohoto jaderného receptoru pomocí PPAR γ agonistů může stimulovat terminální diferenciaci adipocytových prekurzorů a způsobovat morfologické a molekulární změny charakteristik diferencovanějšího a méně maligního stavu (Molecular Cell, (1998), 465-470; Carcinogenesis, (1998), 1949-53; Proc. Natl. Acad. Sci., (1997) 94, 237-241) a inhibici exprese tkáně rakoviny prostaty (Rakovina Research (1998), 58; 3344-3352). Proto

může být použitelný při léčení jistých typů rakoviny, které exprimují PPARy a může přinést plně netoxickou chemoterapii.

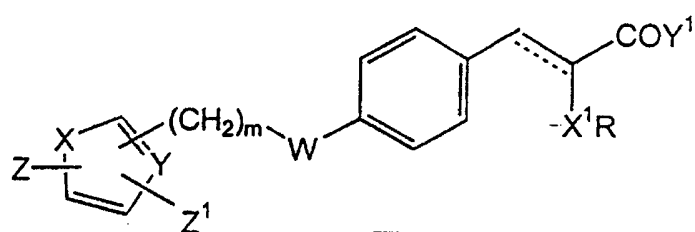
Leptinová rezistence je stav, ve kterém cílové buňky nejsou schopny odezvy na leptinový signál. To může způsobit vznik obezity v důsledku nadbytečného příjmu potravy a sníženého výdeje energie a způsobit porušenou toleranci glukózy, diabetes typu 2, kardiovaskulární onemocnění a podobné další vztahující se komplikace. Kallen a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci., (1996) 93, 5793-5796) popsali inzulinové sensibilizátory, které pravděpodobně exprimují PPAR agonisty a tím snižují plasmové leptinové koncentrace. Nedávno však bylo objeveno, že tyto sloučeniny, které mají inzulinovou senzibilizační aktivitu mají také leptinovou senzibilizační aktivitu. Tyto sloučeniny snižují koncentrace leptinu obíhajícího v plasmě zlepšováním odezvy cílových buněk na leptin (WO 98/02159).

Bylo popsáno, že několik β -aryl- α -hydroxypropionových kyselin, jejich derivátů a jejich analogů je použitelných při léčení hyperglykemie a hypercholesterolemie. Některé z těchto sloučenin, známých ze stavu techniky, jsou stručně popsány dále:

i) U.S. patent 5 306 726; WO 91/19702 popisuje několik derivátů 3-aryl-2-hydroxypropionových kyselin obecného vzorce (IIa) a (IIb) jako hypolipidemická a hypoglykemická činidla.

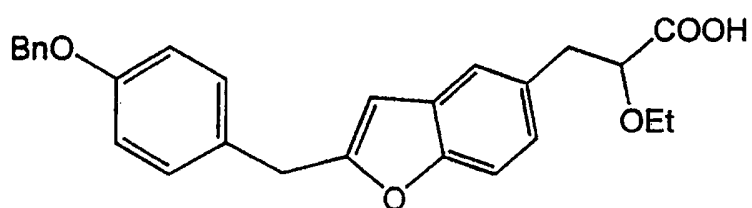


(II a)

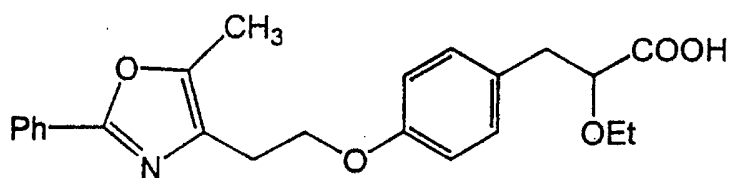


(II b)

Příklady těchto sloučenin jsou dány následujícími obecnými vzorci (II c) a (II d)

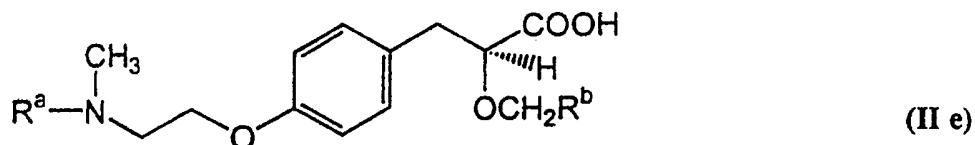


(II c)

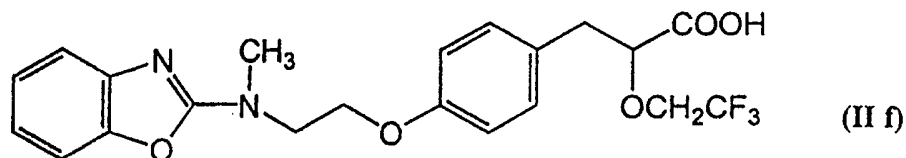


(II d)

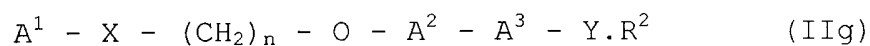
ii) Mezinárodní patentové přihlášky WO 95/03038 a WO 96/04260 popisují sloučeniny obecného vzorce (II e)



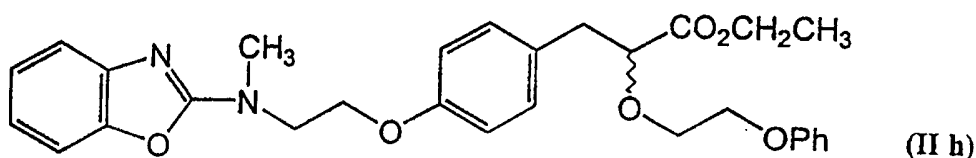
ve kterém R^a představuje 2-benzoxazolyl nebo 2-pyridyl a R^b představují CF_3 , CH_2OCH_3 nebo CH_3 . Typický příklad je kyselina (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-methylamino]ethoxy]fenyl]-2-(2,2,2-trifluorethoxy)-propanová (II f).



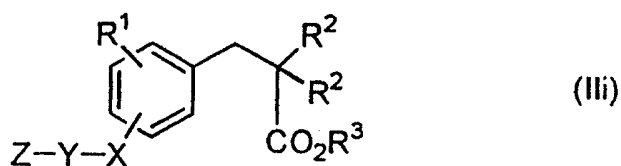
iii) Mezinárodní patentové přihlášky WO 94/13650, WO 94/01420 a WO 95/17394 popisují sloučeniny obecného vzorce (II g)



ve kterém A^1 představují aromatický heterocyklus; A^2 představuje substituovaný benzenový kruh a A^3 představuje skupinu obecného vzorce $(CH_2)_mCH-(OR^1)$, ve které R^1 představuje alkylové skupiny, m je celé číslo od 1 do 5; X představuje substituovaný nebo nesubstituovaný N; Y představuje C=O nebo C=S; R^2 představuje OR^3 , kde R^3 je alkylová, aralkylová nebo arylová skupina a n je celé číslo v rozmezí 2-6. Příklad těchto sloučenin je dán obecným vzorcem (II h)



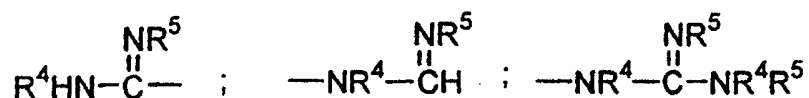
iii) US. patent č. 5,227,490 popisuje sloučeniny obecného vzorce (IIIi)



kde R^1 je zvolen nezávisle ze souboru, zahrnujícího (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_4-C_{10}) alkyl, arylkarboxy, (C_1-C_6) alkyloxy, karboxy (C_0-C_6) alkyl, hydroxy (C_0-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl (C_0-C_6) alkyl, (C_0-C_4) alkylamino (C_0-C_6) alkyl, aryl (C_0-C_{10}) alkylamino (C_0-C_6) alkyl, (C_2-C_{10}) acylamino $(C_0-$

C_6)alkyl, (C_1-C_4) karboalkoxy (C_0-C_6) alkyl nebo atom halogenu;
 R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, hydroxy, (C_1-C_6) alkyloxy, aryl (C_0-C_4) alkyl, aryl (C_0-C_6) alkyloxy, (C_1-C_6) alkyl, kde alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího skupiny hydroxy, (C_1-C_4) alkyloxy, amino (C_1-C_{10}) alkylkarbonyl, aryl (C_0-C_{10}) alkylkarbonyl, aryl (C_0-C_{10}) alkylkarbonylamino, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, aryl (C_0-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonylamino, aryl (C_0-C_{10}) alkylsulfonylamino, (C_1-C_{10}) alkyloxykarbonylamino, aryl (C_0-C_6) alkylamino, aryl (C_0-C_6) alkylkarbonylamino, amino, karboxy, aryl, karbonyl-P- nebo SO_2 -P, kde P je jednoduchá L nebo D aminokyselina nebo sekvence 2-4 L nebo D aminokyselin, spojených amidovou vazbou; nebo R^2 představuje karboxyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, aryl (C_1-C_{10}) alkylkarbonyl, (C_1-C_6) alkyloxykarbonylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylaminokarbonylamino (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_0-C_6) alkylaminokarbonylamino (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_0-C_6) alkyloxykarbonylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl nebo aryl (C_0-C_6) alkyloxykarbonyl a to s tím, že pokud se nachází více než jeden ze substituentů R^2 na témže atomu uhlíku, pak mohou být stejné nebo různé;
 R^3 je atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_{10}) alkyl;
Z je NR^4R^5 , kde R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_{10}) alkyl, kde uvedené alkylové skupiny jsou nesubstituované nebo substituované skupinou (C_1-C_4) alkyloxy, karboxy (C_0-C_6) alkyl, hydroxy, atomem halogenu; nebo Z představuje 4-9 členný mono nebo bicyklický kruhový systém, obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího N, O nebo S a

buď nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami R^4 nebo R^5 nebo



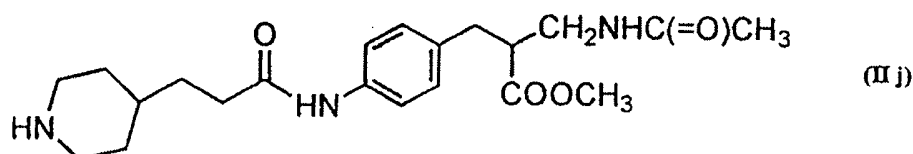
Y představuje (C_1-C_{10}) alkyl, který je buď nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo více skupinami, zvolenými z R^4 nebo R^5 ; nebo Y představuje (C_4-C_8) cykloalkyl, aryl, (C_0-C_3) alkylaryl (C_0-C_3) alkyl, (C_0-C_3) alkylaryl (C_0-C_3) alkylkarbonyl, (C_0-C_3) alkylaryl (C_0-C_3) alkylkarboxamido, (C_0-C_3) alkylaryloxy (C_0-C_3) alkyl, (C_0-C_3) alkyloxy (C_0-C_6) alkyl,



nebo $-(CH_2)_m-Q-(CH)_n$, kde Q představuje C_2-C_8 členný heterocyklický kruh, obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího N, O nebo S a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou oxo, thio nebo (C_1-C_6) alkyl a m a n jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího celá čísla 0, 1, 2 nebo 3;

X představuje O, S, SO, SO_2 , CO, $-NR^4CO-$, $CONR^4-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C=C-$, $-NR^4CS-$, $-CSNR^4-$ nebo SO_2NR^4- nebo NR^4SO_2 ,

Příklad těchto sloučenin je dán obecným vzorcem (II j)



Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce (I), vyvinutých s cílem získat nové sloučeniny pro snižování hladiny cholesterolu a snižování tělesné hmotnosti s příznivými účinky pro léčení a/nebo prevenci onemocnění vztahujících se ke zvýšeným hladinám lipidů, ateroskleróze, koronárním arteriálním onemocněním, Syndromu-X, porušené tolerance glukózy rezistenci na inzulin, rezistenci na inzulin vedoucí k diabetu typu 2 a k souvisejícím diabetickým komplikacím, pro léčení onemocnění, při kterých je rezistence na inzulin patofyziologický mechanismus, pro léčení hypertenze s lepší účinností, silou a nižší toxicitou.

Hlavním cílem předloženého vynálezu je proto podat nové β -aryl- α -oxysubstituované alkylkarboxylové kyseliny a jejich deriváty, jejich analogy, jejich tautomerní formy, jejich stereoisomery, jejich polymorfy, jejich farmaceuticky přijatelné sole, jejich farmaceuticky přijatelné solváty a farmaceutické kompozice s jejich obsahem nebo jejich směsí.

Dalším cílem předloženého vynálezu je podat nové β -aryl- α -oxysubstituované alkylkarboxylové kyseliny a jejich deriváty, jejich analogy, jejich tautomerní formy, jejich

stereoisomery, jejich polymorfy, jejich farmaceuticky přijatelné sole, jejich farmaceuticky přijatelné solváty, farmaceutická kompozice s jejich obsahem nebo jejich směsi, které mohou mít aktivitu agonistů PPAR α a/nebo PPAR γ a popřípadě inhibovat HMG CoA reduktázu, a to navíc k aktivitě jako agonisté PPAR α a/nebo PPAR γ .

Dalším cílem předloženého vynálezu je podat nové β -aryl- α -oxysubstituované alkylkarboxylové kyseliny a jejich deriváty, jejich analogy, jejich tautomerní formy, jejich stereoisomery, jejich polymorfy, jejich farmaceuticky přijatelné sole, jejich farmaceuticky přijatelné solváty, farmaceutická kompozice s jejich obsahem nebo jejich směsi, které mají zvýšenou aktivitu, ale jsou bez toxických účinků nebo mají snížený toxický účinek.

Ještě dalším cílem předloženého vynálezu je podat způsob přípravy nových β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce (I) definovaného výše, jejich analogů, jejich tautomerních forem, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich farmaceuticky přijatelných solvátů a farmaceutických kompozic, obsahující tyto sloučeniny nebo jejich směsi, které mají zvýšený účinek, bez toxických účinků nebo se sníženými toxickými účinky.

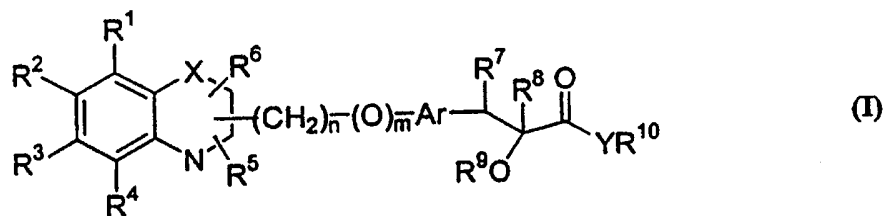
Ještě dalším cílem předloženého vynálezu je podat farmaceutické kompozice, obsahující sloučeniny obecného

vzorce (I), jejich analogy, jejich deriváty, jejich tautomery, jejich stereoisomery, jejich polymorfy, jejich sole, jejich solváty nebo jejich směsi v kombinaci s vhodnými nosiči, rozpouštědly, ředidly a dalšími prostředky, obvykle používanými při přípravě takových kompozic.

Ještě dalším cílem předloženého vynálezu je podat nové meziprodukty, způsob jejich přípravy a použití těchto meziproduktů ve způsobu přípravy β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselin obecného vzorce (I), jejich derivátů, jejich analogů, jejich tautomerů, jejich stereoisomerů, jejich polymorfů, jejich solí a jejich farmaceuticky přijatelných solvátů.

Detailní popis vynálezu

β -aryl- α -oxysubstituované propionové kyseliny, jejich deriváty a jejich analogy podle předloženého vynálezu mají obecný vzorec (I)



ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy,

nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty, nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo

heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu nebo vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu s R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku nebo NR^{12} , kde R^{12} představuje atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} a R^{12} spolu mohou vytvářet 5 nebo 6 člennou cyklickou strukturu obsahující atomy uhlíku, alespoň jeden atom dusíku a může popřípadě obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy, zvolených ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo atom dusíku;

vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a m je celé číslo 0 nebo 1.

Vhodné skupiny představované výrazy $R^1 - R^4$ a skupiny R^5 a R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, zahrnují atom vodíku, atom halogenu jako je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu; a následující skupiny: hydroxy, kyano, nitro, formyl, substituovaná nebo nesubstituovaná (C_1-C_{12})alkylová skupina, obzvláště lineární nebo rozvětvená (C_1-C_{10})alkylová skupina jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, oktyl a podobně; cyklo(C_3-C_6)alkylová skupina jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně, cykloalkylová skupina může být substituovaná; (C_1-C_6)alkoxy skupina jako je methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy, isopropyloxy a podobně; cyklo(C_3-C_6)alkoxy skupiny jako je cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a podobně, cykloalkoxy skupina může být substituovaná; arylová skupina jako je fenyl, naftyl a podobně, arylová skupina může být substituovaná; aryloxy skupina jako je fenoxi, naftyloxy a podobně, aryloxy skupina může být substituovaná; aralkyl jako je benzyl, fenethyl, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, naftylmethyl a podobně, aralkylová skupina může být substituovaná a substituovaný aralkyl je skupina jako je $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ a podobně; aralkoxy skupina jako je benzyloxy, fenethyloxy, naftylmethyloxy, fenylpropyloxy podobně, aralkoxy skupina může být substituovaná; heterocyklylové skupiny jako je aziridiny, pyrrolidiny, morfoliny, piperidiny, piperaziny a podobně, heterocyklylová skupina může být substituovaná; heteroarylová skupina jako je pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl,

tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuryl a podobně, heteroarylová skupina může být substituovaná; heteroaralkylová skupina jako je furanmethyl, pyridinmethyl, oxazolmethyl, oxazolethyl a podobně, heteroaralkylová skupina může být substituovaná; heteroaryloxy a heteroaralkoxy, kde heteroarylové a heteroaralkylové části jsou jako bylo definováno výše a mohou být substituované; acylová skupina jako je acetyl, propionyl, benzoyl a podobně, acylová skupina může být substituovaná; acyloxy skupina jako je OOCMe, OOCeT, OOCPh a podobně, která může být substituovaná; acylamino skupiny jako je NHCOCH_3 , NHCOC_2H_5 , NHCOC_3H_7 , NHCOC_6H_5 a podobně, které mohou být substituované; monoalkylamino skupina jako je NHCH_3 , NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , $\text{NHC}_6\text{H}_{13}$ a podobně, která může být substituovaná; dialkylamino skupina jako je $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ a podobně, která může být substituovaná; arylamino skupina jako je HNC_6H_5 , $\text{NCH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ a podobně, arylamino skupina může být substituovaná; aralkylamino skupina jako je $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$ a podobně, která může být substituovaná; amino skupina; alkoxykarbonyl jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně, alkoxykarbonylová skupina může být substituovaná; aryloxykarbonylová skupina jako je fenoxycarbonyl, naftyloxykarbonyl a podobně, aryloxykarbonylová skupina může být substituovaná; aralkoxykarbonylová skupina jako je benzyloxykarbonyl, fenethyloxykarbonyl, naftylmethoxykarbonyl a podobně, která může být substituovaná; $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylthio}$, která může být substituovaná; alkoxykarbonylamino skupina jako je

NHCOOC₂H₅, NHCOOCH₃ a podobně, která může být substituovaná; aryloxykarbonylamino skupina jako je NHCOOC₆H₅, NCH₃COOC₆H₅, NC₂H₅COOC₆H₅, NHCOOC₆H₄CH₃, NHCOOC₆H₄OCH₃ a podobně, která může být substituovaná; aralkoxykarbonylamino skupina jako je NHCOOCH₂C₆H₅, NHCOOCH₂CH₂C₆H₅, N(CH₃)COOCH₂C₆H₅, N(C₂H₅)COOCH₂C₆H₅, NHCOOCH₂C₆H₄CH₃, NHCOOCH₂C₆H₄OCH₃ a podobně, která může být substituovaná; karboxylová kyselina nebo její deriváty jako jsou amidy, jako CONH₂, CONHMe, CONMe₂, CONHEt, CONEt₂, CONHfenyl a podobně deriváty karboxylových kyselin mohou být substituované; sulfonová kyselina nebo její deriváty jako je SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, SO₂NHCF₃ a podobně, deriváty sulfonových kyselin mohou být substituované. Jeden nebo oba substituenty R⁵ a R⁶ mohou také představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku.

Pokud skupiny představované symboly R¹ - R⁴ a skupiny R⁵ a R⁶, pokud jsou vázány k atomu uhlíku, jsou substituované, substituenty mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, thio nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkylthio, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty a sulfonovou kyselinu nebo její deriváty. Tyto skupiny jsou jak bylo definováno výše.

Výhodné substituenty skupin R^1 - R^6 představují atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu; alkylová skupina jako je methyl, ethyl, iso-propyl, n-propyl, n-butyl; cykloalkylová skupina jako je cyklopropyl; arylová skupina jako je fenyl; aralkylová skupina jako je benzyl; (C_1-C_3) -alkoxy, benzyloxy, hydroxy a skupiny acyl nebo acyloxy.

Vhodné skupiny představované výrazy R^5 a R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, zahrnují atom vodíku a následující skupiny: hydroxy formyl, substituovaná nebo nesubstituovaná (C_1-C_{12}) alkylová skupina, obzvláště lineární nebo rozvětvená (C_1-C_6) alkylová skupina jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl a podobně; (C_1-C_6) alkoxy skupina jako je methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy, iso-propyloxy a podobně, která může být substituovaná; cyklo (C_3-C_6) alkylová skupina jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně, cykloalkylová skupina může být substituovaná; cyklo (C_3-C_6) alkoxy skupiny jako je cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a podobně, cykloalkoxy skupina může být substituovaná; arylová skupina jako je fenyl, naftyl a podobně, arylová skupina může být substituovaná; aralkyl jako je benzyl, fenethyl, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, naftylmethyl a podobně, aralkylová skupina může být substituovaná a substituovaný aralkyl je skupina jako je $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ a podobně; aryloxy skupina jako je fenoxo, naftyloxy a podobně, aryloxy skupina může být substituovaná; aralkoxy skupina jako je benzyloxy,

fenethyloxy, naftylmethyloxy, fenylpropyloxy podobně, aralkoxy skupina může být substituovaná; heterocyklylové skupiny jako je aziridiny, pyrrolidiny, morfoliny, piperidiny, piperaziny a podobně, heterocyklylová skupina může být substituovaná; heteroarylová skupina jako je pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuryl a podobně, heteroarylová skupina může být substituovaná; heteroaralkylová skupina jako je furanmethyl, pyridinmethyl, oxazolmethyl, oxazolethyl a podobně, heteroaralkylová skupina může být substituovaná; heteroaryloxy a heteroaralkoxy, kde heteroarylové a heteroaralkylové části jsou jako bylo definováno výše a mohou být substituované; acylová skupina jako je acetyl, propionyl, benzoyl a podobně, acylová skupina může být substituovaná; acyloxy skupina jako je OOCMe , OOCeT , OOCPh a podobně, která může být substituovaná; monoalkylamino skupina jako je NHCH_3 , NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , $\text{NHC}_6\text{H}_{13}$ a podobně, která může být substituovaná; dialkylamino skupina jako je $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ a podobně, která může být substituovaná; acylamino skupiny jako je NHCOCH_3 , NHCOC_2H_5 , NHCOC_3H_7 , NHCOC_6H_5 a podobně, které mohou být substituované; arylamino skupina jako je HNC_6H_5 , $\text{NCH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ a podobně, která může být substituovaná; amino skupina; aralkylamino skupina jako je $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$ a podobně, která může být substituovaná; alkoxykarbonyl jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně, která může být substituovaná; aryloxykarbonylová skupina jako je fenoxycarbonyl, naftyloxykarbonyl a podobně, aryloxykarbonylová skupina

může být substituovaná; aralkoxykarbonylová skupina jako je benzyloxykarbonyl, fenethyloxykarbonyl, naftylmethoxykarbonyl a podobně, která může být substituovaná; (C₁-C₆)-alkylthio, která může být substituovaná; karboxylová kyselina nebo její deriváty jako jsou amidy, jako CONH₂, CONHMe, CONMe₂, CONHEt, CONEt₂, CONHfenyl a podobně deriváty karboxylových kyselin mohou být substituované; sulfonová kyselina nebo její deriváty jako je SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, SO₂NHCF₃ a podobně, deriváty sulfonových kyselin mohou být substituované.

Pokud skupiny představované symboly R⁵ a R⁶, pokud jsou vázány k atomu dusíku, jsou substituované, substituenty mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, jako je atom fluoru nebo chloru, skupiny hydroxy, acyl, acyloxy nebo amino. Tyto skupiny jsou jak bylo definováno výše.

Vhodné X zahrnuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR¹¹, výhodně atom kyslíku a atom síry. Vhodné R¹¹ představuje atom vodíku nebo následující skupiny: (C₁-C₆)alkylová skupina jako je methyl, ethyl, propyl a podobně; (C₃-C₆)cykloalkylová skupina jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně; arylová skupina jako je fenyl nebo naftyl a podobně; aralkylová skupina jako je benzyl, fenethyl a podobně; acylová skupina jako je acetyl, propanoyl, butanoyl, benzoyl a podobně; (C₁-C₆)alkoxykarbonylová skupina jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně; aryloxykarbonyl jako je fenoxycarbonyl, CH₃OC₆H₄OCO, Hal-C₆H₄OCO, CH₃C₆H₄OCO,

naftyloxykarbonyl a podobně; aralkoxykarbonyl jako je benzyloxykarbonyl, fenethyloxykarbonyl a podobně; skupiny představované symbolem R^{11} mohou být substituované nebo nesubstituované. Pokud skupiny představované symboly R^{11} jsou substituované, substituenty mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, popřípadě halogenovaný nižší alkyl, hydroxy, popřípadě halogenovaný (C_1-C_3) alkoxy. Tyto skupiny jsou jak bylo definováno výše.

Skupina představovaná symbolem Ar výhodně zahrnuje substituované nebo nesubstituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího divalentní fenylen, naftylen, pyridyl, chinoliny, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyrany, dihydrobenzopyrany, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, indenyl, pyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl a podobně. Substituenty skupin, představovaných symbolem Ar zahrnují přímý nebo rozvětvený a popřípadě halogenovaný (C_1-C_6) alkyl, popřípadě halogenovaný (C_1-C_3) alkoxy, atom halogenu, acyl, amino, acylamino, thio, karboxylové nebo sulfonové kyseliny nebo jejich deriváty. Substituenty jsou definovány stejně, jako tomu bylo u R^1-R^4 .

Výhodnější Ar představují substituované nebo nesubstituované skupiny jako je divalentní fenylen, naftylen, benzofurany, indolyl, indoliny, chinoliny, azaindolyl, azaindoliny, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl.

Ještě výhodnější Ar představují divalentní fenylen nebo benzofuryl, které mohou být nesubstituované nebo

substituované skupinami alkyl, halogenalkyl, methoxy nebo halogenalkoxy.

Vhodný R^7 zahrnuje atom vodíku, hydroxy, nižší alkylové skupiny jako je methyl, ethyl nebo propyl; (C_1-C_3) alkoxy skupiny jako je methoxy, ethoxy, propoxy a podobně; atom halogenu jako je fluor, chlor, brom nebo jod; aralkyl jako je benzyl, fenethyl a podobně, které mohou být nesubstituované nebo substituované nebo R^7 spolu s R^8 představují vazbu. Substituenty jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydroxy a alkyl.

Vhodný R^8 může být atom vodíku, hydroxy, nižší alkylová skupina jako je methyl, ethyl nebo propyl; (C_1-C_3) alkoxy skupina jako je methoxy, ethoxy, propoxy a podobně; atom halogenu jako je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu; lineární nebo rozvětvená (C_2-C_{10}) acylová skupina jako je acetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, benzoyl a podobně; aralkyl jako je benzyl, fenethyl, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný nebo R^8 spolu s R^7 vytváří vazbu. Substituenty jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydroxy nebo alkyl.

Vhodné skupiny představované výrazy R^9 mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, a následující skupiny: lineární nebo rozvětvená (C_1-C_{16}) alkylová, výhodně (C_1-C_{12}) alkylová skupina jako je methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, pentyl, hexyl, oktyl a podobně, alkylová skupina může být substituovaná; (C_3-C_7) cykloalkylová skupina jako je cyklopropyl, cyklobutyl,

cyklopentyl, cyklohexyl a podobně, cykloalkylová skupina může být substituovaná; arylová skupina jako je fenyl, naftyl a podobně, arylová skupina může být substituovaná; aralkylová skupina jako je benzyl, fenethyl a podobně, kde alkylová část může obsahovat 1-6 atomů uhlíku a arylová skupina může být substituovaná; heteroarylová skupina jako je pyridyl, thienyl, furyl a podobně, heteroarylová skupina může být substituovaná; heteroaralkylová skupina jako je furanmethyl, pyridinmethyl; oxazolmethyl, oxazolethyl a podobně, heteroaralkylová skupina může být substituovaná; heterocyklylová skupina jako je aziridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl a podobně, heterocyklylová skupina může být substituovaná; přímá nebo rozvětvená (C_2-C_6) acylová skupina, jako je acetyl, propanoyl, butanoyl, benzoyl, oktanoyl, dekanoyl a podobně, která může být substituovaná; (C_1-C_6)alkoxykarbonyl jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně, alkoxykarbonylová skupina může být substituovaná; aryloxykarbonyl jako je fenoxykarbonyl, naftyloxykarbonyl a podobně, aryloxykarbonylová skupina může být substituovaná; (C_1-C_6)alkylaminokarbonyl, alkylová skupina může být substituovaná; arylaminokarbonyl jako je FenylNHCO, naftylaminokarbonyl, arylová část být substituovaná. Substituenty mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy,

alkoxykarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty, nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty. Tyto substituenty jsou jako bylo definováno výše.

Vhodné skupiny představované výrazy R^{10} mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a následující skupiny: přímý nebo rozvětvený (C_1-C_{16}) alkyl, výhodně (C_1-C_{12}) alkyl jako je methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl; n-butyl, iso-butyl, pentyl, hexyl, oktyl a podobně, alkylová skupina může být substituovaná; (C_3-C_7) cykloalkyl jako je cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně, cykloalkylová skupina může být substituovaná; arylová skupina jako je fenyl, naftyl a podobně, arylová skupina může být substituovaná; heteroarylová skupina jako je pyridyl, thienyl, furyl a podobně, heteroarylová skupina může být substituovaná; heteroaralkylová skupina jako je furanmethyl, pyridinmethyl, oxazolmethyl, oxazolethyl a podobně, heteroaralkylová skupina může být substituovaná; aralkylová skupina jako je benzyl, fenethyl a podobně, aralkylová skupina může být substituovaná; heterocyklylová skupina jako je aziridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl a podobně, heterocyklylová skupina může být substituovaná. Substituenty na R^{10} mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy,

alkoxykarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty. Tyto substituenty jsou jak bylo definováno výše.

Vhodné skupiny představované výrazy R^{12} mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a následující skupiny: přímý nebo rozvětvený (C_1-C_{16})alkyl, výhodně (C_1-C_{12})alkyl jako je methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, oktyl a podobně; hydroxy(C_1-C_6)alkyl; arylová skupina jako je fenyl, naftyl a podobně; aralkylová skupina jako je benzyl, fenethyl a podobně; heterocyklylová skupina jako je aziridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl a podobně; heteroarylová skupina jako je pyridyl, thienyl, furyl a podobně; heteroaralkylová skupina jako je furanmethyl, pyridinmethyl, oxazolmethyl, oxazolethyl a podobně.

Vhodný kruhové struktury vytvořené spolu skupinami R^{10} a R^{12} mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl a podobně.

Vhodné m je celé číslo v rozmezí 0-1. Pokud $m = 0$, Ar výhodně představuje substituované nebo nesubstituované skupiny benzofuryl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indolyl, indolinyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzopyranyl a pokud $m = 1$, Ar představuje výhodně substituované nebo nesubstituované skupiny divalentní fenylene, naftylene, pyridyl, chinolinyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl,

azaindolylyl, azaindolinylyl, pyrazolylyl, benzothiazolylyl, benzoxazolylyl a podobně.

Pokud $m = 0$, Ar výhodně představuje divalentní benzofurylovou skupinu, výhodněji skupinu benzofuran-2,5-diyl a pokud $m = 1$, Ar představuje fenyleneovou skupinu.

Vhodné n je celé číslo v rozmezí od 1 do 4, výhodně n představuje celé číslo 1 nebo 2.

Pokud $m = 1$, n výhodně představuje 2.

Kromě toho pokud $m = 0$, n výhodně představuje 1.

Farmaceuticky přijatelné sole, tvořící součást předloženého vynálezu, zahrnují sole odvozené od anorganických bází jako je Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; sole organických bází jako je N,N'-diacetylethylendiamin, betain, kofein, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, N-ethymorfolin, N-ethylpiperidin, glukamin, glukosamin, hydrabamin, isopropylamin, methylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, prokain, puriny, theobromin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin, tromethamin, diethanolamin, meglumin, ethylendiamin, N,N'-difenylethylendiamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, N-benzylfenylethylamin, cholin, hydroxid cholinu, dicyklohexylamin, benzylamin, fenylethylamin, dialkylamin, trialkylamin, thiamin, aminopyrimidin, aminopyridin, purin, spermidin a podobně; chirální báze jako je alkylfenylamin, glycinol, fenylglycinol a podobně, sole přírodních

aminokyselin jako je glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, norleucin, tyrosin, cystin, cystein, methionin, prolin, hydroxyprolin, histidin, ornithin, lysin, arginin, serin, threonin, fenylalanin; v přírodě se nevyskytující aminokyseliny jako jsou -D-isomery nebo substituované aminokyseliny; guanidin, substituovaný guanidin, kde substituenty jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího skupiny nitro, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, amoniové nebo substituované amoniové sole a sole hliníku. Tyto sole také mohou zahrnovat adiční sole kyselin, pokud je to možné a vhodné, mezi které patří sírany, dusičnany, fosforečnany, perchloráty, boritany, hydrogenhalogenidy, octany, vínany, maleinany, citronany, jantarany, palmitany, methansulfonáty, benzoáty, salicyláty, hydroxynaftoáty, benzensulfonáty, askorbáty, glycerofosfáty, ketoglutaráty a podobně. Farmaceuticky přijatelné solváty mohou být hydráty nebo obsahovat další krystalizační rozpouštědla jako jsou alkoholy.

Obzvláště vhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, zvolené ze souboru zahrnujícího

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-

- yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;
- (+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;
- (-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;
- Ethyl (E/Z)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát;
- Ethyl (E)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát;
- Ethyl (Z)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát;
- Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;
- Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;
- Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;
- (±) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát;
- (+) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát;
- (-) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát;
- (±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;
- (+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E/Z)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxyprenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxyprenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxyprenoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

Ethyl (E)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

Ethyl (Z)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

(±) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-

yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-

5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

05.12.01

(+) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

- (-) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;
- (±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (+) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (-) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (+) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (-) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (+) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (-) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

- (±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
- (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-

2-benzyloxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-benzyloxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-benzyloxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-butoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-butoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-butoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-hexyloxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-hexyloxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-hexyloxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-
yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(+) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(-) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(+) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(-) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 4-nitrofenyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) 4-nitrofenyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) 4-nitrofenyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 4-nitrofenyl-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) 4-nitrofenyl-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

a

(-) 4-nitrofenyl-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát.

Podle jednoho předmětu předloženého vynálezu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^7 a R^8 spolu představují vazbu, Y představuje atom kyslíku, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , X, n, m a Ar mají výše uvedený význam, mohou být připraveny libovolným ze způsobů, znázorněných ve Schématu I.

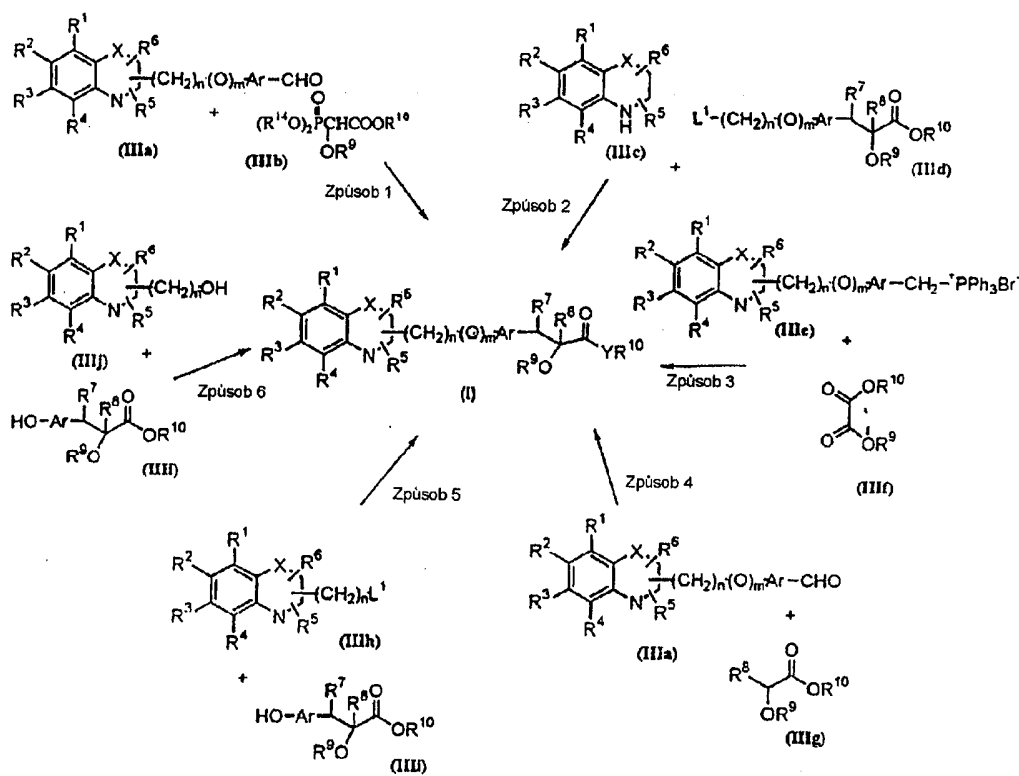


Schéma I

Způsob (1):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa), kde všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIb), kde R^9 , R^{10} mají výše uvedený význam s výjimkou atomu vodíku a R^{14} představuje (C_1-C_6) alkyl, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^7 , R^8 spolu představují vazbu a Y představuje atom kyslíku může být prováděna bez rozpouštědla v přítomnosti báze jako jsou hydridy alkalických kovů jako je NaH nebo KH; organolithiové sloučeniny jako je CH_3Li , $BuLi$ a podobně; alkoxidy jako je NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- a podobně nebo jejich

směsi. Reakce může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, dioxan, DMF, DMSO, DME a podobně nebo jejich směsi. HMPA může být použit jako korozpouštědlo. Reakční teplota může být v rozmezí od $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotě v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce probíhá účinněji za bezvodých podmínek. Sloučenina obecného vzorce (IIIb) může být připravena postupem podle způsobu popsaného v literatuře (Annalen. Chemie, (1996) 53, 699).

Alternativně sloučenina obecného vzorce (I) může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce (IIIa), kde všechny symboly mají výše uvedený význam, s Wittigovými reagenty jako je $\text{Hal}^-\text{PPh}_3^+\text{CH}-(\text{OR}^9)\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, za podobných reakčních podmínek jako bylo popsáno výše.

Způsob (2):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIc), kde všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIId), kde R^7 , R^8 spolu představují vazbu, L^1 je odštěpitelná skupina jako je atom halogenu, p-toluensulfonát, methansulfonát; trifluormethansulfonát a podobně, výhodně atom halogenu a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) definované výše může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je DMSO, DMF, DME, THF, dioxan, ether a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako jsou alkalické látky jako

hydroxid sodný nebo hydroxid draselný; uhličitany alkalických kovů jako je uhličitan sodný nebo uhličitan draselný; hydridy alkalických kovů jako je hydrid sodný nebo hydrid draselný; organokovové báze jako je *n*-butyllithium; amidy alkalických kovů jako je sodamid nebo jejich směsi. Množství báze může být v rozmezí od 1 do 5 ekvivalentů, vztaženo k množství sloučeniny obecného vzorce (IIIc), výhodně je množství báze v rozmezí od 1 do 3 ekvivalentů. Může být přidán katalyzátor přechodu fáze jako je tetraalkylamonium halogenid nebo hydroxid. Reakce může být prováděna při teplotě v rozmezí od 0 °C do 150 °C, výhodně při teplotě v rozmezí od 15 °C do 100 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 0,25 do 48 hodin, výhodně od 0,25 do 12 hodin.

Způsob (3):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIe), kde všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (III_f), kde $R^9 = R^{10}$ a mají výše uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^7 a R^8 spolu představují vazbu a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, může být prováděna bez rozpouštědla v přítomnosti báze jako jsou hydridy alkalických kovů jako NaH nebo KH; organolithiové sloučeniny jako je CH_3Li , $BuLi$ a podobně; alkoxidy jako je NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v přítomnosti aprotických rozpouštědel jako je THF, dioxan, DMF, DMSO, MME a podobně nebo jejich směsi. HMPA může být použit jako korozpouštědlo. Reakční teplota může být v rozmezí od -78 °C do 100 °C, výhodně v

rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Způsob (4):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIg), kde R^8 představuje atom vodíku a R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, může být prováděna v přítomnosti báze. Povaha báze není kritická. Může být použita libovolná báze, normálně užívaná pro aldolovou kondenzační reakci; mohou být použity báze jako jsou hydridy kovů jako je NaH nebo KH; alkoxidy kovů jako je NaOMe, K^+BuO^- nebo NaOEt a podobně; amidy kovů jako je LiNH_2 nebo $\text{LiN}(\text{iPr})_2$. Mohou být použita aprotická rozpouštědla jako je THF, ether nebo dioxan. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar, nebo He a reakce je účinnější za bezvodých podmínek. Může být použita teplota v rozmezí od $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. Původně vytvořený β -hydroxy produkt může být dehydratován za obvyklých dehydratačních podmínek jako je zpracování pomocí p-TSA v rozpouštědlech jako je benzen nebo toluen. Povaha rozpouštědla a dehydratačního činidla není kritická. Může být použita teplota v rozmezí od $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, výhodně teplota zpětného toku rozpouštědla s kontinuálním odebíráním vody použitím Dean Starkova separátoru pro odstraňování vody.

Způsob (5):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIh), v kterém všechny symboly mají výše uvedený význam a L^1 představuje odštěpitelnou skupinu jako je atom halogenu, p-

toluensulfonát, methansulfonát, trifluormethansulfonát a podobně, se sloučeninou obecného vzorce (IIIi), ve kterém R^7 a R^8 spolu představují vazbu a R^9 , R^{10} a Ar mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém $m = 1$ a všechny ostatní symboly jsou jako bylo definováno výše, může být prováděna v přítomnosti aprotických rozpouštědel jako je THF, DMF, DMSO, DME a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 nebo NaH nebo jejich směsi. Aceton může být použit jako rozpouštědlo, ve kterém Na_2CO_3 nebo K_2CO_3 jsou použity jako báze. Reakční teplota může být v rozmezí od $0\text{ }^{\circ}C$ - $120\text{ }^{\circ}C$, výhodně při teplotě v rozmezí $30\text{ }^{\circ}C$ - $100\text{ }^{\circ}C$. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 1 do 24 hodin, výhodně od 2 do 12 hodin. Sloučenina obecného vzorce (IIIi) může být připravena známými způsoby pomocí Wittig-Hornerovy reakce mezi arylaldehydem chráněným hydroxylovou skupinou jako je benzyloxyarylaldehyd a sloučeninou obecného vzorce (IIIb), následovanou deprotekcí.

Způsob (6):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIj), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIi), ve kterém R^7 a R^8 spolu představují vazbu a R^9 , R^{10} a Ar mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), kde $m = 1$ a všechny ostatní symboly jsou jako bylo definováno výše, může být prováděna použitím vhodných kopulačních činidel jako je

dicyklohexylmočovina, triaryl-fosfin/ dialkylaza-dikarboxylát jako je PPh_3 / DEAD a podobně. Reakce může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, DME, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , toluen, acetonitril, CCl_4 a podobně. Inertní atmosféra může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti DMAP, HOBT a tyto mohou být použity v rozmezí od 0,05 do 2 ekvivalentů, výhodně od 0,25 do 1 ekvivalentů. Reakční teplota může být v rozmezí od 0 °C do 100 °C, výhodně v rozmezí od 20 °C do 80 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 0,5 do 24 hodin, výhodně od 6 do 12 hodin.

V jiném provedení předloženého vynálezu sloučenina obecného vzorce (I), ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , X, n, m, a Ar mají výše uvedený význam, R^7 představuje atom vodíku, skupiny hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl, nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu, R^8 představuje atom vodíku, hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl a Y představuje atom kyslíku, může být připravena jedním nebo více způsoby, znázorněnými ve Schématu II:

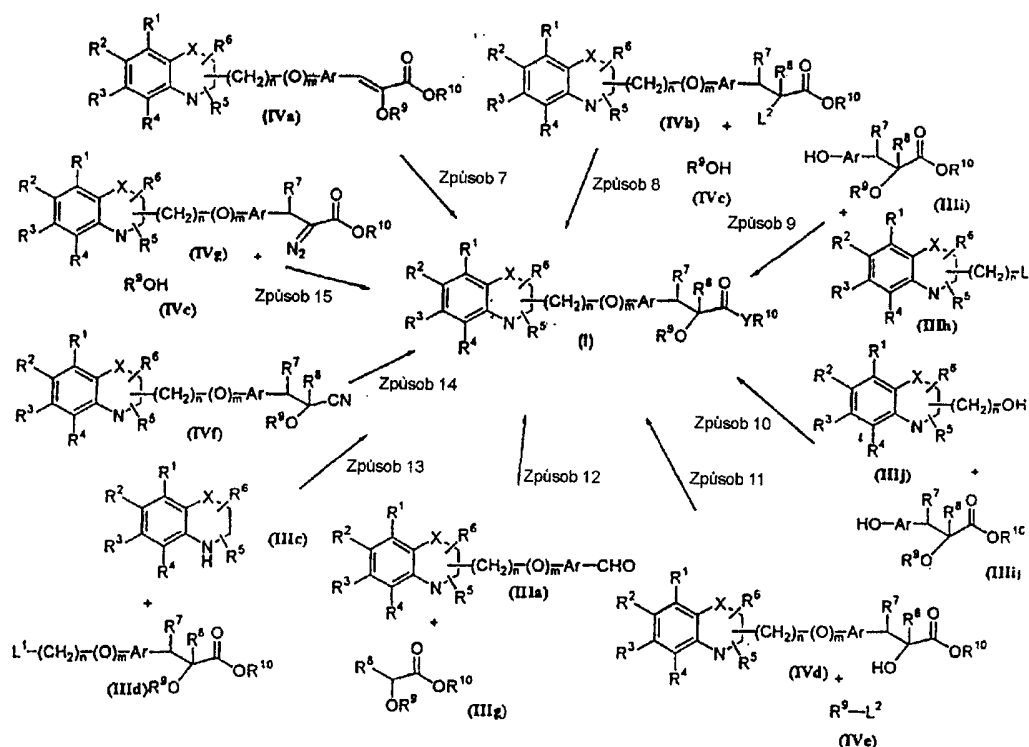


Schéma II

Způsob (7):

Redukce sloučeniny obecného vzorce (IVa), které představuje sloučeninu obecného vzorce (I), ve kterém R⁴ a R⁸ spolu představují vazbu a Y představuje atom kyslíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, získané výše uvedeným způsobem (Schéma I), pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R⁷ a R⁸ každý představují atom vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, může být prováděna v přítomnosti plynného vodíku a katalyzátoru jako je Pd/C, Rh/C, Pt/C a podobně. Mohou být použity směsi katalyzátorů. Reakce může také být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je dioxan, kyselina octová,

ethylacetát a podobně. Může být použit tlak v rozmezí od atmosférického tlaku do tlaku 80 psi. Vysoký tlak může být použit pro snížení reakční doby. Katalyzátor může být výhodně 5 - 10 % Pd/C a množství použitého katalyzátoru může být v rozmezí od 1 do 50 % hmot. Reakce také může být prováděna použitím redukce v rozpouštědle obsahujícím kov, jako je hořčík v alkoholu nebo amalgam sodíku v alkoholu, výhodně methanolu. Hydrogenace může být prováděna v přítomnosti kovového katalyzátoru obsahujícího chirální ligandy pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) v opticky aktivní formě. Kovový katalyzátor může obsahovat rhodium, ruthenium, indium a podobně. Chirální ligandy mohou být výhodně chirální fosfiny jako je (2S,3S)-bis(difenylfosfino)butan, 1,2-bis(difenylfosfino)ethan, 1,2-bis(2-methoxyfenylfenyl-fosfino)ethan, (-)-2,3-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(difenylfosfino)butan a podobně. Může být použit libovolný chirální katalyzátor, který dává požadovanou optickou čistotu produktu (I) (Ref : Principles of Asymmetric Synthesis, Tet. Org. Chem. Series, sv. 14, str. 311-316, Ed. Baldwin J. E.).

Způsob (8):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IVb), ve kterém R^{10} je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku, L^2 je odštěpitelná skupina jako je atom halogenu a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam s alkoholem obecného vzorce (IVc), kde R^9 je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) definovaného výše, může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, DMF, DMSO, DME a

podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako je KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- nebo NaH nebo jejich směsi. Mohou být použity katalyzátory přenosu fáze jako jsou tetraalkylamonium halogenidy nebo hydroxidy. Reakční teplota může být v rozmezí od 20 °C do 120 °C, výhodně v rozmezí od 30 °C do 100 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 1 do 12 hodin, výhodně od 2 do 6 hodin. Sloučenina obecného vzorce (IVb) a její příprava byla popsána v naší mezinárodní patentové publikaci č. WO 98/52946.

Způsob (9):

Reakce sloučenina obecného vzorce (IIIh) definovaného výše se sloučeninou obecného vzorce (IIIi), kde všechny symboly mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém $m = 1$ a všechny ostatní symboly jsou jako bylo definováno výše, může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, DMF, DMSO, DME a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která je udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH a podobně nebo jejich směsi. Aceton může být použit jako rozpouštědlo pokud je K_2CO_3 nebo Na_2CO_3 použit jako báze. Reakční teplota může být v rozmezí od 20 °C do 120 °C, v rozmezí od 30 °C do 80 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 1 do 24 hodin, výhodně od 2 do 12 hodin. Sloučenina obecného vzorce (IIIi) může být připravena Wittig-Hornerovou reakcí mezi chráněným

hydroxyarylaldehydem a sloučeninou obecného vzorce (IIIb), kterou následuje redukce dvojné vazby a deprotektce. Alternativně sloučenina obecného vzorce (IIIi) může být připravena postupem podle dokumentu WO 94/01420.

Způsob (10):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIj) definovaného výše se sloučeninou obecného vzorce (IIIi), kde všechny symboly mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), kde $m = 1$ a všechny ostatní symboly jsou jako bylo definováno výše, může být prováděna použitím vhodných kopulačních činidel jako je dicyklohexylmočovina, triarylfosfin/dialkylazadikarboxylát jako je PPh_3 / DEAD a podobně. Reakce může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THY, DME, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , toluen, acetonitril, tetrachlormethan a podobně. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti DMAP, HOBT, které mohou být použity v rozmezí od 0,05 do 2 ekvivalentů, výhodně 0,25 do 1 ekvivalentů. Reakční teplota může být v rozmezí od 0 °C do 100 °C, výhodně v rozmezí od 20 °C do 80 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 0,5 do 24 hodin, výhodně od 6 do 12 hodin.

Způsob (11):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IVd), který představuje sloučeninu obecného vzorce (I), ve kterém R^9 představuje atom vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IVe), ve kterém R^9

je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku a L^2 je odštěpitelná skupina jako je atom halogenu, může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, DMF, DMSO, DME a podobně. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako je KOH, NaOH, NaOMe, K^+BuO^- , NaH a podobně. Může být použit katalyzátor přenosu fáze jako jsou tetraalkylamonium halogenidy nebo hydroxidy. Reakční teplota může být v rozmezí od 20 °C do 150 °C, výhodně v rozmezí od 30 °C do 100 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 1 do 24 hodin, výhodně od 2 do 6 hodin.

Způsob (12):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa) definovaného výše se sloučeninou obecného vzorce (IIIg), kde R^8 představuje atom vodíku a R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, může být prováděna za obvyklých podmínek. Použitá báze není kritická. Může být použita libovolná báze, normálně používaná pro aldolovou kondenzační reakci, hydridy kovu jako je NaH nebo KH; alkoxidy jako je NaOMe, K^+BuO^- nebo NaOEt; amidy kovů jako je $LiNH_2$, nebo $LiN(iPr)_2$. Může být použito aprotické rozpouštědlo jako je THF. Může být použita inertní atmosféra jako je argon a reakce je účinnější za bezvodých podmínek. Může být použita teplota v rozmezí od -80 °C do 25 °C. β -hydroxyaldolový produkt může být dehydroxylován použitím obvyklých způsobů, výhodně iontovým hydrogenačním způsobem jako je zpracování trialkylsilanem v přítomnosti kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Může být použito rozpouštědlo jako je

CH_2Cl_2 . Výhodně reakce probíhá při teplotě 25 °C. Vyšší teplota může být použita, jestliže je reakce pomalá.

Způsob (13):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIc), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIId), ve kterém L^1 je odštěpitelná skupina jako je atom halogenu, p-toluensulfonát, methansulfonát, trifluormethansulfonát a podobně, výhodně L^1 představuje atom halogenu, a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je DMSO, DMF, DME, THF, dioxan, ether a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako jsou alkalické látky jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně; alkalické uhličitany kovů jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný a podobně; hydridy alkalických kovů jako je hydrid sodný nebo hydrid draselný; organokovové báze jako je n-butyl lithium; amidy alkalických kovů jako je sodamid nebo jejich směsi. Množství báze může být v rozmezí od 1 do 5 ekvivalentů, vztaženo k množství sloučeniny obecného vzorce (IIIc), výhodně se množství báze pohybuje v rozmezí od 1 do 3 ekvivalentů. Reakce může být prováděna při teplotě v rozmezí od 0 °C do 150 °C, výhodně při teplotě v rozmezí od 15 °C do 100 °C. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 0,25 do 24 hodin, výhodně od 0,25 do 12 hodin.

Způsob (14):

Přeměna sloučeniny obecného vzorce (IVf), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, na sloučeninu obecného vzorce (I), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, může být prováděna buď v přítomnosti báze nebo kyseliny a volba báze nebo kyseliny není kritická. Může být použita libovolná báze, normálně používaná pro hydrolýzu nitrilu na kyselinu, jako jsou hydroxidy kovů jako je NaOH nebo KOH ve vodném rozpouštědle nebo libovolná kyselina, normálně používaná pro hydrolýzu nitrilu na ester, jako je bezvodý HCl v přebytku alkoholu jako je methanol, ethanol, propanol a podobně. Reakce může být prováděna při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, výhodně při teplotě v rozmezí od 25 °C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 0,25 do 48 hodin.

Způsob (15):

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IVg), ve kterém R^{10} je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IVc), ve kterém R^9 je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) (inserční reakcí zprostředkovanou rhodium karbenoidem) může být prováděna v přítomnosti rhodnatých solí jako je octan rhodnatý. Reakce může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je benzen, toluen, dioxan, ether, THF a podobně nebo jejich směsi nebo, je-li to možné, v přítomnosti R^9OH jako rozpouštědla při libovolné teplotě zaručující dostatečnou rychlost

vytváření požadovaného produktu, obecně při zvýšené teplotě, jako je teplota zpětného toku rozpouštědla. Inertní atmosféra může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 0,5 do 24 hodin, výhodně od 0,5 do 6 hodin.

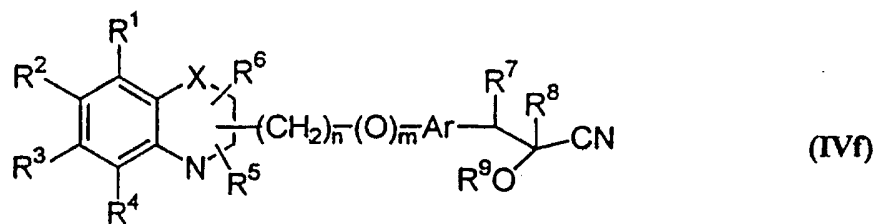
Sloučenina obecného vzorce (I), ve kterém R^{10} představuje atom vodíku může být připravena hydrolýzou, využívající obvyklých způsobů, sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^{10} představuje všechny skupiny definované výše s výjimkou atomu vodíku. Hydrolýza může být prováděna v přítomnosti báze jako je Na_2CO_3 a vhodného rozpouštědla jako je methanol, ethanol a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna při teplotě v rozmezí od 20 °C - 40 °C, výhodně při teplotě 25 °C - 30 °C. Reakční doba může být v rozmezí od 2 do 12 hodin, výhodně od 4 do 8 hodin.

Sloučenina obecného vzorce (I), ve kterém Y představuje atom kyslíku a R^{10} představuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, může být přeměněna na sloučeninu obecného vzorce (I), ve kterém Y představuje NR^{12} , reakcí s vhodnými aminy obecného vzorce $NHR^{10}R^{12}$, kde R^{10} a R^{12} mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Y představuje NR^{12} a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam. Alternativně může být sloučenina obecného vzorce (I), ve kterém YR^{10} představuje OH, přeměněna na halogenid kyseliny, výhodně $YR^{10} = Cl$, reakcí s vhodnými reagenty jako je oxalylchlorid, thionylchlorid a podobně, po které následuje zpracování aminy obecného vzorce $NHR^{10}R^{12}$, ve kterém R^{10} a R^{12} mají výše uvedený

význam. Alternativně mohou být smíšené anhydridy připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém YR^{10} představuje OH a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, zpracováním halogenidy kyselin jako je acetylchlorid, acetylbromid, pivaloylchlorid, dichlorbenzoylchlorid a podobně. Reakce může být prováděna v přítomnosti vhodné báze jako je pyridin, triethylamin, diisopropylethylamin a podobně. Mohou být použita rozpouštědla jako jsou halogenované uhlovodíky jako je $CHCl_3$ nebo CH_2Cl_2 ; uhlovodíky jako je benzen, toluen, xylén a podobně. Reakce může být prováděna při teplotě v rozmezí od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotě v rozmezí od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto připravené halogenidy kyselin nebo smíšené anhydridy mohou být dále zpracovány pomocí vhodných aminů obecného vzorce $NHR^{10}R^{12}$, ve kterém R^{10} a R^{12} mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Y představuje NR^{12} a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (IIIa) byl popsán v naší mezinárodní publikované přihlášce č. WO 98/52946.

Jiné provedení předloženého vynálezu se týká nových meziproduktů obecného vzorce (IVf)



ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl,

aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu nebo R^7 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

způsob jeho přípravy a jeho použití pro přípravu (β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselin.

Sloučenina obecného vzorce (IVf), ve kterém R^7 a R^8 každý představují atom vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, se připraví způsobem, naznačeným ve Schématu III

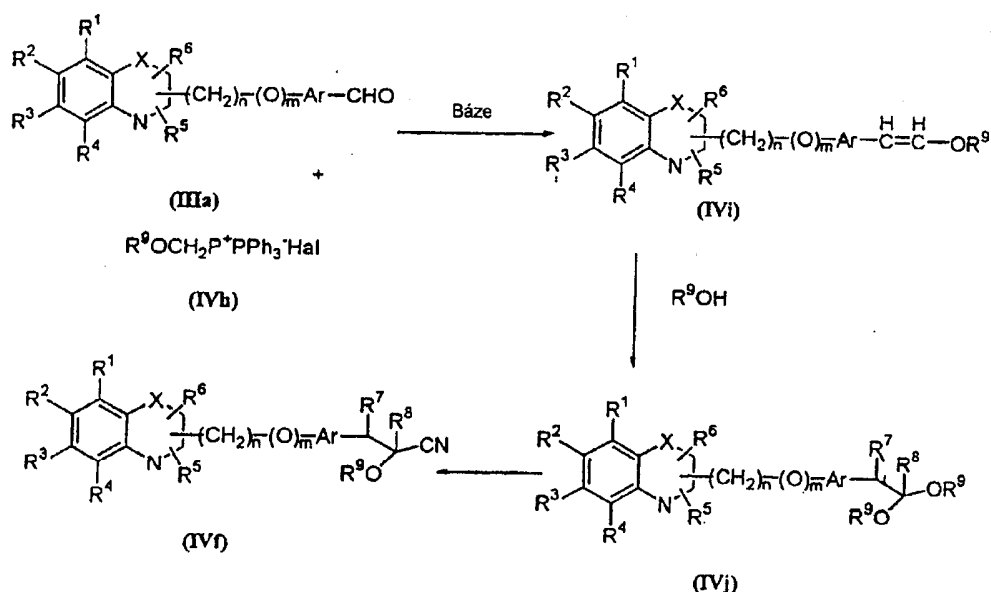


Schéma III

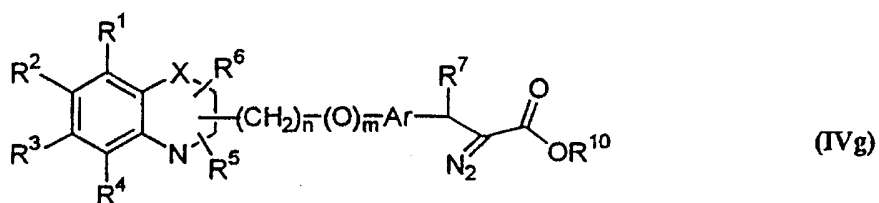
Reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IVh), ve kterém R⁹ je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku a Hal představuje atom halogenu jako je Cl, Br nebo I pro získání sloučeniny obecného vzorce (IVi) může být prováděna za obvyklých podmínek v přítomnosti báze. Báze není kritická. Může být použita libovolná báze, normálně používaná pro Wittigovu reakci, hydridy kovů jako je NaH nebo KH; alkoxidy kovů jako je NaOMe, K⁺BuO⁻, nebo NaOEt nebo amidy kovů jako je LiNH₂ nebo LiN(iPr)₂. Může být použito aprotické rozpouštědlo jako je THF, DMSO, dioxan, DME a podobně. Může být použita směs rozpouštědel. HMPA může být použit jako korozpouštědlo. Může být použita inertní atmosféra, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je argon a reakce je

účinnější za bezvodých podmínek. Může být použita teplota v rozmezí od -80°C do 100°C .

Sloučenina obecného vzorce (IVi), ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam a R^9 je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku, může být přeměněna na sloučeninu obecného vzorce (IVj), ve kterém R^7 a R^8 představují atomy vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, zpracováním alkoholem obecného vzorce R^9OH , ve kterém R^9 je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku za bezvodých podmínek v přítomnosti silné bezvodé kyseliny jako je p-toluensulfonová kyselina.

Sloučenina obecného vzorce (IVj) definovaného výše dává po zpracování trialkylsilylkyanidem jako je trimethylsilylkyanid sloučeninu obecného vzorce (IVf), kde R^7 a R^8 představují atomy vodíku, R^9 je jako bylo definováno výše s výjimkou atomu vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam.

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou nové meziprodukty obecného vzorce (IVg)



ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud

jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty, nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R⁷ představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu;

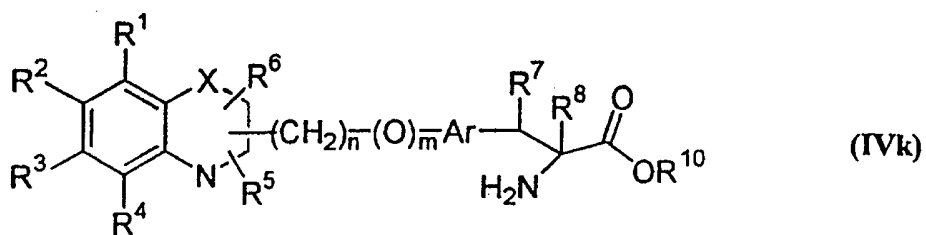
R¹⁰ představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku nebo NR¹², kde R¹² představuje atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a m je celé číslo 0 nebo 1 a způsob jejich výroby a jejich použití při přípravě β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselin.

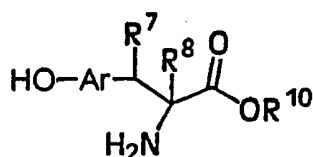
Sloučeniny obecného vzorce (IVg), ve kterém všechny symboly jsou jako bylo definováno výše mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (IVk),



ve kterém R⁸ je atom vodíku a všechny ostatní symboly jsou jako bylo definováno výše, se vhodným diazotizačním činidlem.

Diazotizační reakce může být prováděna za obvyklých podmínek. Vhodné diazotizační činidlo je alkylnitrid jako je iso-amylnitrid. Reakce může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, dioxan, ether, benzen a podobně nebo jejich směsi. Může být použita teplota v rozmezí od - 50 °C do 80 °C. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N₂, Ar nebo He. Doba trvání reakce může být v rozmezí od 1 do 24 h, výhodně od 1 do 12 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce (IVk) mohou být také připraveny reakcí mezi (IIIh), ve kterém všechny symboly jsou jako bylo definováno výše a sloučeniny obecného vzorce (IVl),



(IVl)

ve kterém R^8 představuje atom vodíku a všechny ostatní symboly jsou jako bylo definováno výše.

Reakce sloučenin obecného vzorce (IIIh), ve kterém všechny symboly jsou jako bylo definováno výše a sloučeniny obecného vzorce (IVl), ve kterém všechny symboly jsou jako bylo definováno výše, může být prováděna v přítomnosti rozpouštědel jako je THF, DMF, DMSO, DME a podobně nebo jejich směsi. Reakce může být prováděna v inertní atmosféře, která může být udržována pomocí inertních plynů jako je N_2 , Ar nebo He. Reakce může být prováděna v přítomnosti báze jako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 nebo NaH nebo jejich směsi. Aceton může být použit jako rozpouštědlo pokud K_2CO_3 nebo Na_2CO_3 jsou použity jako báze. Reakční teplota může být v rozmezí od 20°C do 120°C , výhodně v rozmezí od 30°C do 80°C . Doba trvání reakce může být v rozmezí od 1 do 24 hodin, výhodně od 2 do 12 hodin.

Je zřejmé, že ve všech výše uvedených reakcích může být libovolná reaktivní skupina na substrátové molekule chráněna způsobem, který je obvyklý v chemické praxi. Vhodné ochranné skupiny v libovolné z výše uvedených reakcí jsou skupiny, které jsou obvykle používány a známy ze stavu techniky. Způsoby vytváření a odstraňování takových

ochranných skupin jsou ty z obvyklých způsobů, které jsou odpovídající molekule, která má být chráněna.

Farmaceuticky přijatelné sole se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (I) s 1 až 4 ekvivalenty báze jako je hydroxid sodný, methoxid sodný, hydrid sodný, hydroxid draselný, t-butoxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hořečnatý a podobně, v rozpouštědlech jako je ether, THF, methanol, t-butanol, dioxan, isopropanol, ethanol a podobně. Mohou být použity směsi rozpouštědel. Mohou být také použity organické báze jako je lysin, arginin, diethanolamin, cholin, guanidin a jejich deriváty a podobně. Alternativně, pokud je to možné, mohou být připraveny adiční sole kyselin zpracováním kyselinami jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina octová, kyselina citronová, kyselina maleinová, kyselina salicylová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina askorbová, kyselina palmitová, kyselina jantarová, kyselina benzoová, kyselina benzensulfonová, kyselina vinná a podobně v rozpouštědlech jako je ethylacetát, ether, alkoholy, aceton, THF, dioxan a podobně. Mohou být použity směsi rozpouštědel.

Stereoisomery sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být připraveny použitím reakčních činidel v jejich jedné enantiomerické formě ve způsobu podle vynálezu, pokud je to možné a nebo prováděním reakce v přítomnosti reagentů nebo katalyzátorů v jejich jedné enantiomerické formě nebo

rozdělením směsi stereoisomerů obvyklými způsoby. Některé z výhodných způsobů zahrnují použití mikrobiálního oddělení, oddělení diastereomerických solí, vzniklých s chirálními kyselinami jako je kyselina mandlová, kyselina kafrsulfonová, kyselina vinná, kyselina mléčná a podobně, pokud je to možné nebo použití chirálních bází jako je brucin, cinchona alkaloidy a jejich deriváty a podobně. Běžně používané způsoby jsou popsány v monografii Jaques a kol. v "Enantiomers, Racemates a Resolution" (Wiley - Interscience, 1981). Konkrétněji sloučenina obecného vzorce (I), kde YR^9 představuje OH, může být přeměněna na 1:1 směs diastereomerických amidů zpracováním chirálními aminy, aminokyselinami, aminoalkoholy odvozenými od aminokyselin; obvyklé reakční podmínky mohou být použity pro přeměnu kyseliny na amid; diastereomery mohou být separovány buď frakční krystalizací nebo chromatografií a stereoisomery sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být připraveny hydrolýzou čistého diastereomerického amidu.

Různé polymorfy sloučenin obecného vzorce (I), které představují součást předloženého vynálezu, mohou být připraveny krystalizací sloučenin obecného vzorce (I) za různých podmínek. Například použití různých běžně používaných rozpouštědel nebo jejich směsí pro rekrystalizaci; krystalizace za různých teplot; různé způsoby ochlazování v rozmezí od velmi prudkého po velmi pomalé ochlazování během krystalizace. Polymorfy mohou také být získány zahříváním nebo tavením sloučeniny následovaným postupným nebo rychlým ochlazením. Přítomnost polymorfů může být určena NMR spektroskopií s pevnou sondou, IR

spektroskopií, diferenciální skanovací kalorimetrií, práškovou rentgenovou difrakcí nebo dalšími podobnými způsoby.

Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic, obsahujících sloučeniny obecného vzorce (I), jak byl definován výše, jejich deriváty, jejich analogy, jejich tautomerní formy, jejich stereoisomery, jejich polymorfy, jejich farmaceuticky přijatelné sole nebo jejich farmaceuticky přijatelné solváty v kombinaci s obvyklými farmaceuticky používanými nosiči, ředidly a podobně, které jsou použitelné pro léčení a/nebo prevenci onemocnění jako je hypertenze, koronární srdeční onemocnění, ateroskleróza, mrtvice, periferní vaskulární onemocnění a související poruchy. Tyto sloučeniny jsou použitelné pro léčení familiální hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, snižování aterogenních lipoproteinů, VLDL a LDL. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být použity pro léčení jistých ledvinových onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefroskleróza, nefropatie. Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou také užitečné pro léčení/prevenci rezistence na inzulin (diabetes typu II), leptinové rezistence, porušené tolerance glukózy, dyslipidemie, poruch vztahujících se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, rezistence na inzulin, koronární srdeční onemocnění, a další kardiovaskulární poruchy. Tyto sloučeniny mohou také být použitelné jako inhibitory aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci, jako činidla při zánětech, při léčení diabetických komplikací, poruch vztahujících se

k aktivaci buněk endotelu, psoriázy, polycystického vaječnickového syndromu (PCOS), zánětlivých střevních onemocněních, osteoporóze, myotonní dystrofii, pankreatitidě, retinopatii, arterioskleróze, xanthomu a pro léčení rakoviny. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelný při léčení a/nebo prevenci výše uvedených onemocnění v kombinace/ současně s jedním nebo více inhibitory HMG CoA reduktázy, hypolipidemickými/ hypolipoproteinemickými činidly jako jsou deriváty kyseliny fibrátové, kyselina nikotinová, cholestyramin, colestipol, probucol nebo jejich kombinace. Sloučeniny podle předloženého vynálezu v kombinaci s inhibitory HMG CoA reduktázy, hypolipidemickými/ hypolipoproteinemickými činidly mohou být podávány společně nebo v takovém časovém intervalu, aby působily synergicky. Inhibitory HMG CoA reduktázy mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího inhibitory, které se používají pro léčení nebo prevenci hyperlipidemie jako je lovastatin, provastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin a jejich analogy. Vhodný derivát kyseliny fibrátové může být gemfibrozil, clofibrát, fenofibrát, ciprofibrát, benza-fibrát a jejich analogy.

Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic, obsahujících sloučeniny obecného vzorce (I), jak byly definovány výše, jejich deriváty, jejich analogy, jejich tautomerní formy, jejich stereoisomery, jejich polymorfy, jejich farmaceuticky přijatelné sole nebo jejich farmaceuticky přijatelné solváty a jeden nebo více inhibitorů HMG CoA reduktázy, hypolipidemických/

hypolipoproteinemických činidel jako jsou deriváty kyseliny fibrátové, kyselina nikotinová, cholestyramin, colestipol, probucol v kombinaci s obvyklými farmaceuticky používanými nosiči, ředidly a podobně.

Farmaceutické kompozice mohou být v normálně používaných formách, jako jsou tablety, kapsle, prášky, sirupy, roztoky, suspenze a podobně, mohou obsahovat chuťová činidla a sladidla a pod. ve vhodných pevných nebo kapalných nosičích nebo ředidlech nebo ve vhodných sterilních médiích pro vytvoření injektovatelných roztoků nebo suspenzí. Takové kompozice typicky obsahují od 1 do 20 %, výhodně od 1 do 10 % hmot. účinné sloučeniny a zbývající část kompozice je tvořena farmaceuticky přijatelnými nosiči, ředidly nebo rozpouštědly.

Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče zahrnují pevná plnidla nebo ředidla a sterilní vodné nebo organické roztoky. Účinná sloučenina je v takových kompozicích přítomna v množstvích dostatečných pro poskytnutí požadované dávky ve výše uvedeném rozmezí. Tak pro orální podávání mohou být sloučeniny kombinovány s vhodným pevným nebo tekutým nosičem nebo ředidlem pro získání kapslí, tablet, prášků, sirupů, roztoků, suspenzí a podobně. Farmaceutické kompozice mohou, je-li to požadováno, obsahovat další komponenty jako jsou ochucovací činidla, sladidla excipienty a podobně. Pro parenterální podávání mohou být sloučeniny kombinovány se sterilními vodnými nebo organickými médii pro vytvoření injektovatelných roztoků nebo suspenzí. Například mohou být použity roztoky v

sezamovém oleji nebo podzemnicovém oleji, vodném propylenglykolu a podobně, stejně tak jako vodné roztoky vodou rozpustných farmaceuticky přijatelných adičních solí kyselin nebo solí s bázičnými sloučeninami. Injektovatelné roztoky připravené tímto způsobem mohou být podávány intravenózně, intraperitoneálně, subkutánně nebo intramuskulárně, přičemž u člověka je výhodné intramuskulární podávání.

Pro nasální podávání mohou přípravky obsahovat polymorfní formy sloučenin podle předloženého vynálezu rozpuštěné nebo suspendované v takovém nosiči, obzvláště ve vodném nosiči, pro aerosolovou aplikaci. Nosiče mohou obsahovat aditiva jako jsou solubilizační činidla jako je propylenglykol, povrchově aktivní činidla, činidla pro zvyšování absorpce jako je lecitin (fosfatidylcholin) nebo cyklodextrin nebo konzervační činidla jako je paraben.

Tablety, dražé nebo kapsle, obsahující talek a/nebo uhlovodíkový nosič a podobně jsou obzvláště vhodné pro orální podávání. Výhodně nosiče pro tablety, dražé nebo kapsle zahrnují laktózu, kukuřičný škrob a/nebo bramborový škrob. Pokud je používáno sladidlo, může být použit sirup nebo elixír.

Typická příprava tablety je následující:

Příklad přípravy tablety:

a) 1)	Účinná složka	30 g
2)	Laktóza	95 g
3)	Kukuřičný škrob	30 g
4)	Karboxymethylcelulóza	44 g
5)	Stearan hořečnatý	1 g

Celkově

200 g na 1000 tablet

Složky 1 až 3 se stajnoměrně smíchají s vodou a granulují po sušení za sníženého tlaku. Složky 4 a 5 se dobře smíchají s granulemi a tablety se lisují na tabletovacím stroji pro přípravu 1000 tablet, z nichž každá obsahuje 30 mg účinné složky.

b) 1)	Účinná složka	30 g
2)	Fosforečnan vápenatý	90 g
3)	Laktóza	40 g
4)	Kukuřičný škrob	35 g
5)	Polyvinylpyrrolidon	3,5 g
6)	Stearan hořečnatý	1,5 g

Celkově

200 g na 1000 tablet

Složky 1 až 4 se stajnoměrně smíchají s vodným roztokem složky 5 a granulují po sušení za sníženého tlaku. Přidá se složka 6 a tablety se lisují na tabletovacím stroji pro přípravu 1000 tablet, z nichž každá obsahuje 30 mg účinné složky.

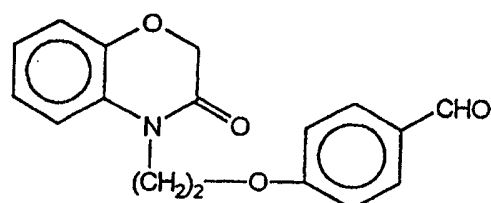
Sloučeniny obecného vzorce (I), jak byly definovány výše, se klinicky podávají savcům, v to počítaje člověka, cestou orální, nasální, pulmonární, transdermální nebo parenterální, rektální, ve formě depotu, cestou subkutánní, intravenózní, intrauretální, intramuskulární, intranasální, ve formě očního roztoku nebo masti. Podávání cestou orální je preferováno, neboť je výhodnější a vylučuje možnou bolest a podráždění v místě injekce. Za situací, kdy však pacient nemůže polknout léčivo nebo je narušena absorpce následná po orálním podání, ať již v důsledku nemoci nebo abnormality, je podstatné, aby látka mohla být podána parenterálně. V případě obou způsobů podávání je dávkování v rozmezí od asi 0,01 do asi 100 mg na jeden kg tělesné hmotnosti subjektu denně nebo výhodně od asi 0,01 do asi 30 mg na jeden kg tělesné hmotnosti denně, podáváno v jediné dávce nebo v rozdělených dávkách. Optimální dávkování pro jednotlivého pacienta však bude určeno osobou zodpovědnou za léčení, přičemž nejprve budou obecně podávány menší dávky a poté se dávka postupně zvýší pro určení nejvhodnější dávky.

Příklady provedení vynálezu

Předložený vynález je dále detailně vysvětlen pomocí dále podávaných příkladů, které jsou uvedeny pouze jako ilustrace a nepředstavují omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Příprava 1

(±) 4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]benzaldehyd



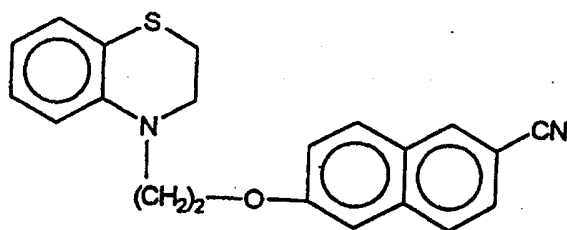
Směs 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-onu (1,6 g, 10,7 mmolů), 4-(2-bromethoxy)benzaldehydu (2,95 g, 12,8 mmolů) a uhličitán draselný (5,93 g, 42,97 mmolů) v bezvodém dimethylformamidu (30 ml) byl míchán při teplotě 80 °C po dobu 10 hodin. Byla přidána voda (100 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 X 75 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány vodou (50 ml), solným roztokem (50 ml), sušeny (Na₂SO₄), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (2 : 8) pro získání sloučeniny z názvu (2,9 g, 91 %) ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání: 75 - 78 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 4,37 (s, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,96 - 7,26 (komplex, 6H), 7,82 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 9,89 (s, 1H).

Příprava 2

(±) 6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]kyanonaftalen

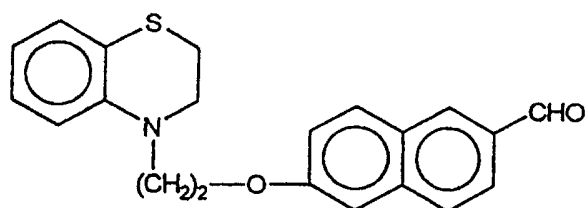


Směs 2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethylmethansulfonátu (0,49 g, 1,82 mmolů), 2-hydroxy-6-kyanonaftalenu (0,28 g, 1,65 mmolů) a uhličitán draselný (1,15 g, 8,28 mmolů) v bezvodém dimethylformamidu (15 ml) byl míchán při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Byla přidána voda (50 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 X 25 ml). Zkombinované ethylacetátové vrstvy byly promývány vodou (25 ml), solným roztokem (20 ml), sušeny (Na₂SO₄), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru pro získání sloučeniny z názvu (0,41 g, 72 %) ve formě bledě žluté pevné látky. Teplota tání: 94 - 96 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,05 (t, J = 5,21 Hz, 2H), 3,79 - 3,85 (komplex, 4H), 4,31 (t, J = 5,82 Hz, 2H), 6,64 - 6,78 (komplex, 2H), 6,97 - 7,25 (komplex, 4H), 7,53 - 7,80 (komplex, 3H), 8,13 (s, 1H).

Příprava 3

(±) 6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftaldehyd



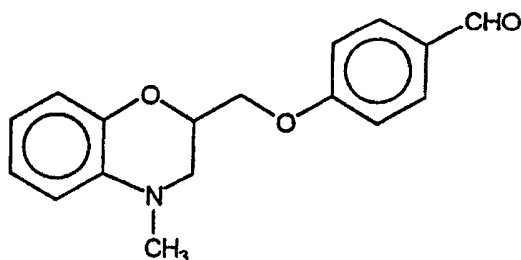
Do roztoku ($\pm$) 6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]kyanonaftalenu (8 g, 22,9 mmolů) získaného v přípravě 2 v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) byl přidán diisobutylaluminum hydrid (93 ml, 20 % v toluenu) při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ v průběhu 1 hodiny. Po ukončení přidávání byla reakční směs míchána při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 16 hodin. Po uplynutí této doby byl přidán ethylformiát (20 ml) a směs byla míchána po dobu 1 hodin při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Byl přidán nasycený roztok chloridu amonného (15 ml). Reakční směs byla okyselena 10 % kyselinou sírovou a extrahována ethylacetátem (2 X 75 ml). Zkombinované ethylacetátové vrstvy byly promývány vodou (2 X 50 ml), solným roztokem (50 ml), sušeny (Na_2SO_4), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (10 : 90) pro získání sloučeniny z názvu (4,5 g, 56 %) ve formě bledě žluté pevné látky.

Teplota tání: $100 - 102\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,06 (t, $J = 5,20\text{ Hz}$, 2H), 3,72 - 3,86 (komplex, 4H), 4,33 (t, $J = 5,67\text{ Hz}$, 2H), 6,60 - 6,79 (komplex, 2H), 6,97 - 7,25 (komplex, 4H), 7,74 - 7,93 (komplex, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

Příprava 4

(±) 4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxybenzaldehyd



Do roztoku 4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-methanolu (6,0 g, 33,51 mmolů) v dichloromethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (10,15 g, 100,5 mmolů) po dusíkovou atmosférou při teplotě 25 °C. Do výš uvedené reakční směsi byl přidán methansulfonylchlorid (5,75 g, 50,25 mmolů) při teplotě 0 °C a směs byla míchána po dobu 10 hodin při teplotě 25 °C. Byla přidána voda (50 ml) a směs byla extrahována chloroformem (2 X 25 ml). Zkombinované organické extrakty byly promývány vodou (50 ml), sušeny (Na₂SO₄), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a hexanu (2 : 8) pro získání (4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl methansulfonátu (3,7 g, 43 %) ve formě sirupu.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,88 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,13 - 3,31 (komplex, 2H), 4,41 (d, J = 5,20 Hz, 2H), 4,53 - 4,55 (komplex, 1H), 6,81 - 6,89 (komplex, 4H).

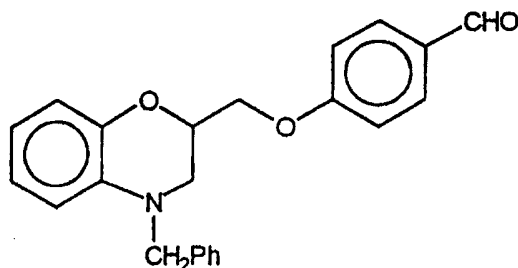
Směs (4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl

methansulfonátu (3,7 g, 14,39 mmolů), 4-hydroxybenzaldehydu (2,6 g, 21,29 mmolů) a uhličitanu draselného (5,9 g, 42,7 mmolů) v bezvodém dimethylformamidu (30 ml) byla míchána při teplotě 80 °C po dobu 10 hodin. Byla přidána voda (100 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 X 70 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány vodou (50 ml), solným roztokem (50 ml) a sušeny (Na₂SO₄), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (2 : 8) pro získání sloučeniny z názvu (1,3 g, 32 %) ve formě husté tekutiny.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,93 (s, 3H), 3,24 - 3,46 (komplex, 2H), 4,14 - 4,37 (komplex, 2H), 4,68 - 4,71 (komplex, 1H), 6,72 - 7,70 (komplex, 6H), 7,86 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 9,92 (s, 1H).

Příprava 5

(±) 4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxybenzaldehyd



Sloučenina z názvu (3,2 g, 80 %) byla připravena ve formě bledě žluté pevné látky z 4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-methanolu (4,0 g, 15,68 mmolů) způsobem

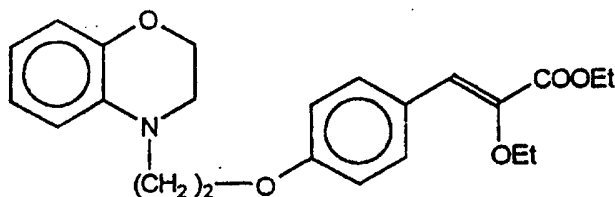
podobným způsobu, který byl popsán v přípravě 4.

Teplota tání: 92 - 94 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,38 - 3,43 (komplex, 2H), 4,14 - 4,32 (komplex, 2H), 4,46 (d, $J = 7,80$ Hz, 2H), 4,60 - 4,65 (komplex, 1H), 6,65 - 6,89 (komplex, 4H), 7,00 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,32 (s, 5H), 7,83 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 9,90 (s, 1H).

Příklad 1

Ethyl (E/Z)-3-[4-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy)fenyl]-2-ethoxypropenoát



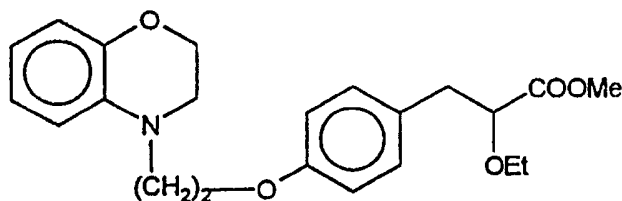
Roztok triethyl-2-ethoxyfosfonoacetátu (W. Grell a H. Machleidt, *Annalen Chemie*, 1960, 699, 53), (7,8 g, 29,1 mmolů) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) byla pomalu přidána do míchané a olejem chlazené suspenze hydridu sodného (60 % disperze v oleji) (1,39 g, 29,1 mmolů) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) po dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a poté následovala adice roztoku 4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]benzaldehydu (7,5 g, 26,5 mmolů), která byla připravena způsobem, který je popsán v Přípravě 1 a zveřejněn v našem patentovém dokumentu WO 98/52946, v

bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml). Směs byl ponechán zahřát se na teplotu 25 °C a byla míchán po dobu dalších 20 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a residuum bylo suspendováno ve vodě (100 ml) a extrahováno ethylacetátem (2 X 75 ml). Zkombinované ethylacetátové vrstvy byly promývány vodou (75 ml), solným roztokem (50 ml), sušeny (Na₂SO₄), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleum etheru (2 : 8) jako vymývacího rozpouštědla pro získání sloučeniny z názvu (8,0 g, 75 %) ve formě gumy (65:35 Z:E směs geometrických isomerů) (R. A. Aitken a G. L. Thom, *Synthesis*, 1989, 958).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,18 a 1,36 (kombinované 6H, isomerický OEt, tripletové signály), 3,51 (t, J = 4,48 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,39 Hz, 2H), 3,89 - 4,03 (komplex, 2H), 4,10 - 4,34 (komplex, 6H), 6,07 (s, 0,35H, E olefinový proton), 6,63 - 7,14 (komplex, 6,65H), 7,73 (d, J = 8,72 Hz, 2H).

Příklad 2

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát



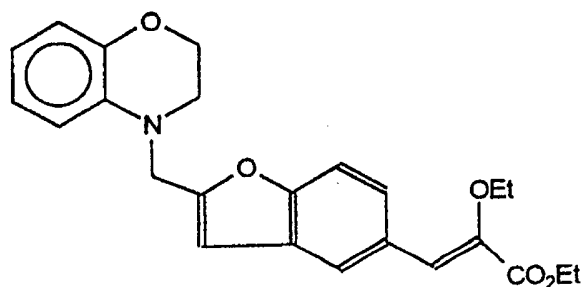
Směs ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-

yl)ethoxy] fenyl]-2-ethoxypropenoátu (8,0 g, 20,0 mmolů) získaného v příkladu 1 a hořčických stěpin (9,64 g, 396,7 mmolů) v bezvodém methanolu (50 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 20 hodin. Po uplynutí této doby byla přidána voda (50 ml) a pH bylo upraveno na hodnotu přibližně 7,0 použitím 10 % vodné kyseliny chlorovodíkové a roztok byl extrahován ethylacetátem (2 X 10 ml). Zkombinované organické extrakty byly promývány vodou (75 ml), solným roztokem (75 ml), sušeny (Na₂SO₄), filtrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (2 : 8) jako vymývacího rozpouštědla pro získání sloučeniny z názvu (5,0 g, 64 %) ve formě gumovité tekutiny.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,15 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 2,93 (d, J = 6,64 Hz, 2H), 3,23 - 3,38 (komplex, 1H), 3,43 - 3,72 (komplex, 8H), 3,97 (t, J = 6,90 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 4,20 Hz, 2H), 6,55 - 6,83 (komplex, 6H), 7,13 (d, J = 8,39 Hz, 2H).

Příklad 3

Ethyl (E/Z)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát

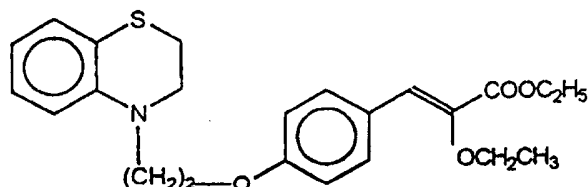


Sloučenina z názvu (0,8 g, 58 %) byla připravena ve formě gumovitého materiálu z 5-formyl-2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methyl benzofuranu (1,0 g, 3,41 mmolů) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,06 a 1,38 (6H, OCH_2CH_3 a OCH_2CH_3 , tripletové signály), 3,48 (t, $J = 4,98$ Hz, 2H), 3,89 - 4,18 (komplex, 2H), 4,28 - 4,40 (komplex, 4H), 4,54 a 4,56 (kombinované, 2H, $-\text{NCH}_2$ -signály), 6,20 (0,5 H, E isomer olefinového protonu), 6,52 a 6,59 (kombinované, 1H), 6,65 - 6,83 (komplex, 2,5H), 7,08 - 7,11 (komplex, 1H), 7,32 - 7,44 (komplex, 2H), 7,69 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H).

Příklad 4

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát

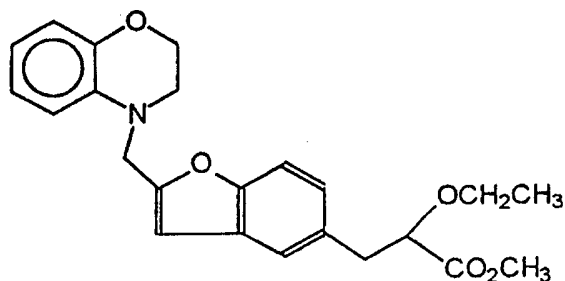


Sloučenina z názvu byla připravena ve formě 38 : 62 poměru geometrických isomerů (jak bylo změřeno pomocí ^1H NMR) (3,2 g, 71 %) ve formě gumovitého materiálu z 4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]benzaldehydu (3,3 g, 11,03 mmolů) připravena způsobem, který je popsán patentové publikaci č. WO 98/52946 způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,14 a 1,35 (kombinované, 6H, isomerní $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ tripletové signály), 3,02 (t, $J = 4,90$ Hz, 2H), 3,69 - 3,88 (komplex, 4H), 3,92 - 4,03 (komplex, 2H), 4,12 - 4,33 (komplex, 4H), 6,06 (s, 0,38 H, E olefinový proton), 6,61 - 7,14 (komplex, 6,62H), 7,73 (d, $J = 8,81$ Hz, 2H).

Příklad 5

(±) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát

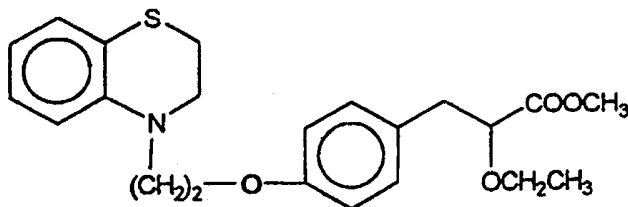


Sloučenina z názvu (0,6 g, 78 %) byla připravena ve formě gumy z ethyl (E/Z)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methyl-benzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoátu (0,8 g, 1,96 mmolů) získaného v příkladu 3 způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 3,07 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 3,28 - 3,67 (komplex, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,03 (t, $J = 6,00$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 4,47$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,62 - 6,89 (komplex, 4H), 7,10 (d, $J = 7,05$ Hz, 1H), 7,35 (komplex, 2H).

Příklad 6

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát



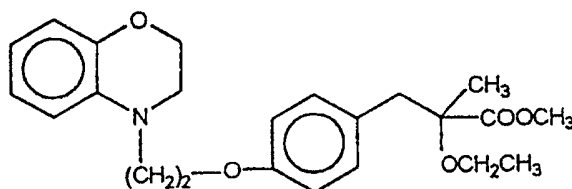
Sloučenina z názvu (2,3 g, 76 %) byla připravena ve formě

gumovité tekutiny z ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoátu (3,1 g, 7,50 mmolů) získaného v příkladu 4 způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, J = 7,01 Hz, 3H), 2,93 (d, J = 6,65 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,21 Hz, 2H), 3,23 - 3,41 (komplex, 1H), 3,52 - 3,80 (komplex, 8H), 3,97 (t, J = 7,01 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 6,61 - 6,82 (komplex, 4H), 6,92 - 7,05 (komplex, 2H), 7,13 (d, J = 8,53 Hz, 2H).

Příklad 7

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát



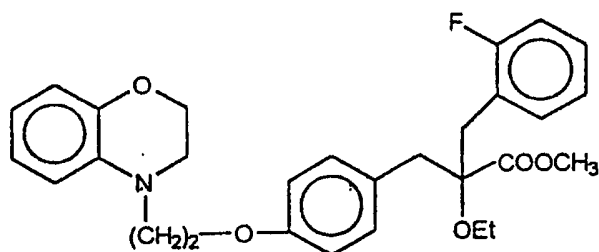
Do roztoku (±) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát (0,6 g, 1,5 mmolů) získaného v příkladu 2 v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) byl přidán lithium diisopropyl amid (5,25 μl , 0,5 ml roztok ve směsi THF / hexan) při teplotě -78°C . Po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě -78°C , byl přidán methyljodid (0,75 ml) a reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí (přibližně 25°C) a míchána po dobu dalších 20 hodin při stejné teplotě. Byla přidána voda (20 ml),

směs byla okyselena 1 N kyselina chlorovodíková a extrahována ethylacetátem (2 X 25 ml). Zkombinované ethylacetátové vrstvy byly promývány vodou (25 ml), solným roztokem (25 ml), sušeny (Na_2SO_4), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (0,5 g, 80 %) ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,21 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 3,32 - 3,58 (komplex, 4H), 3,62 - 3,84 (komplex, 5H), 4,14 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,25$ Hz, 2H), 6,55 - 6,88 (komplex, 6H), 7,08 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H).

Příklad 8

(±) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát



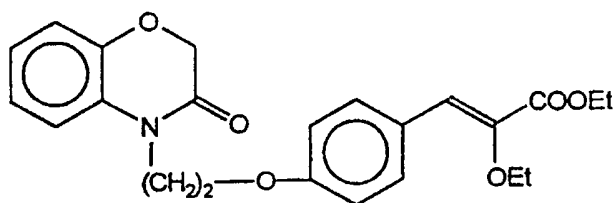
Sloučenina z názvu (0,6 g, 78 %) byla připravena ve formě hnědé tekutiny z (±) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoátu (0,6 g, 1,5 mmolů) získaného v příkladu 2 způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 7.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,22 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 3,03

- 3,18 (komplex, 4H), 3,51 (t, $J = 4,20$ Hz, 2H), 3,59 - 3,71 (komplex, 7H), 4,14 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,24$ Hz, 2H), 6,42 - 6,85 (komplex, 6H), 6,90 - 7,32 (komplex, 6H).

Příklad 9

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát



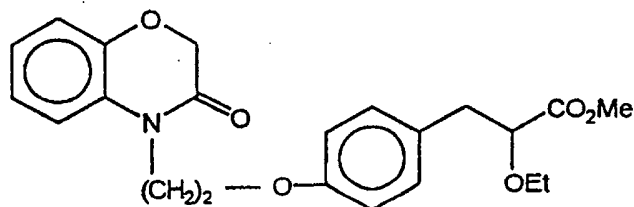
Sloučenina z názvu (3,9 g, 97 %) byla získána s poměrem 32 : 68 E:Z isomerů ve formě bílé pevné látky z 4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]benzaldehydu (2,9 g, 9,7 mmolů), získaného v přípravě 1, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

Teplota tání: 92 - 95 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,13 - 1,43 (komplex, 6H), 3,88 - 4,02 (komplex, 2H), 4,07 - 4,40 (komplex, 6H), 4,60 (s, 2H), 6,05 (s, 0,32 H, E olefinový proton), 6,76 - 7,32 (komplex, 6,68 H), 7,71 (d, $J = 8,72$ Hz, 2H).

Příklad 10

(±) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát

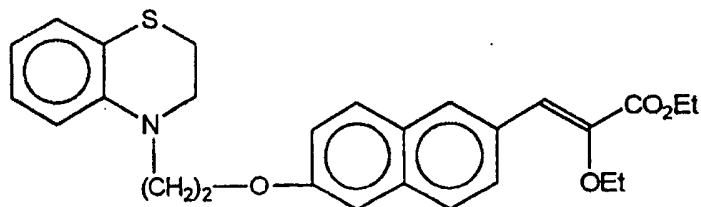


Sloučenina z názvu (1,0 g, 51 %) byla připravena ve formě bezbarvého sirupu z ethyl-(E/Z)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoátu (2,0 g, 4,8 mmolů), získaného v příkladu 9, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,14 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,92 (d, $J = 6,60$ Hz, 2H), 3,25 - 3,41 (komplex, 1H), 3,53 - 3,61 (komplex, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (t, $J = 7,00$ Hz, 1H), 4,21 - 4,32 (komplex, 4H), 4,68 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H), 6,98 - 7,33 (komplex, 6H).

Příklad 11

Ethyl (E/Z)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát



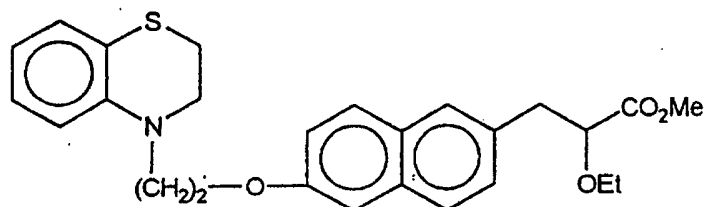
Sloučenina z názvu ve formě 1 : 1 směsi E/Z isomerů (1,74

g, 87 %) byla připravena ve formě hnědého sirupu z 6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftaldehydu (1,5 g, 4,29 mmolů), získaného v přípravě 3, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,99 - 1,47 (komplex, 6H), 3,06 (t, $J = 4,98$ Hz, 2H), 3,79 - 3,95 (komplex, 4H), 3,99 - 4,18 (komplex, 2H), 4,25 - 4,37 (komplex, 4H), 6,23 (s, 0,5H, E olefinový proton), 6,59 - 6,79 (komplex, 2H), 6,97 - 7,29 (komplex, 4,5H), 7,57 - 7,95 (komplex, 3H), 8,14 (s, 1H).

Příklad 12

(±) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát



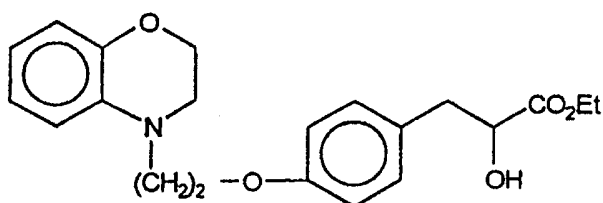
Sloučenina z názvu (1,25 g, 75 %) byla připravena ve formě bezbarvého sirupu z ethyl (E/Z)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoátu (1,7 g, 3,67 mmolů), získaného v příkladu 11, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,14 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H), 3,06 (t, $J = 5,21$ Hz, 2H), 3,13 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 3,29 - 3,37 (komplex, 1H), 3,57 - 3,64 (komplex, 1H), 3,70 (s,

3H), 3,77 - 3,83 (komplex, 4H), 4,09 (t, $J = 7,20$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 6,62 - 6,79 (komplex, 2H), 6,96 - 7,36 (komplex, 5H), 7,60 - 7,70 (komplex, 3H).

Příklad 13

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát

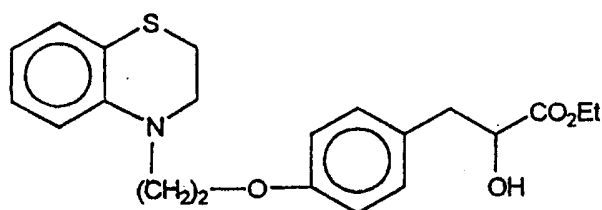


Sloučenina z názvu (0,14 g, 32 %) byla připravena ve formě gumovité tekutiny z 2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethyl methansulfonátu (0,36 g, 1,42 mmolů), uhličitanu draselného (0,80 g, 5,8 mmolů) a ethyl 2-hydroxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (0,3 g, 1,42 mmolů) za použití podmínek analogických podmínkám, popsaným v přípravě 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,24 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 2,71 (d, $J = 6,23$ Hz, 1H, D_2O zaměnitelný), 2,84 - 3,10 (komplex, 2H), 3,50 (t, $J = 4,47$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 5,48$ Hz, 2H), 4,11 - 4,26 (komplex, 6H), 4,37 - 4,39 (komplex, 1H), 6,61 - 6,86 (komplex, 6H), 7,11 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H).

Příklad 14

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát

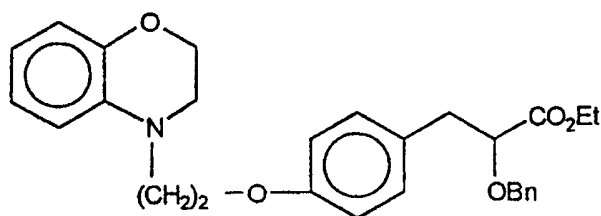


Sloučenina z názvu (1,9 g, 17 %) byla připravena ve formě gumovité tekutiny z 2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethyl methansulfonátu (8,2 g, 30,0 mmolů), uhličitanu draselného (20,7 g, 150 mmolů) a ethyl 2-hydroxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (6,3 g, 30,0 mmolů) za použití podmínek analogických podmínkám, popsáným v přípravě 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,29 (t, $J = 7,11$ Hz, 3H), 2,70 - 2,80 (bs, 1H, D_2O zaměnitelný), 2,82 - 3,15 (komplex, 4H), 3,65 - 3,82 (komplex, 4H), 4,10 - 4,30 (komplex, 4H), 4,28 - 4,40 (komplex, 1H), 6,62 - 6,89 (komplex, 4H), 6,92 - 7,18 (komplex, 4H).

Příklad 15

(±) Ethyl 3-[4-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy)fenyl]-2-benzyloxypropanoát



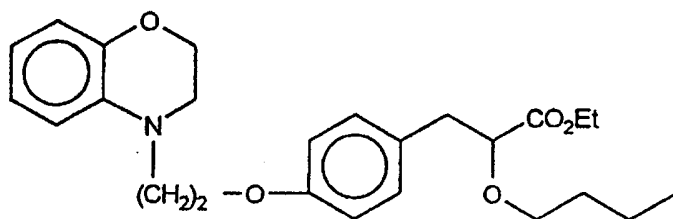
Roztok (±) ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoátu (0,5 g, 1,34 mmolů), získaného v příkladu 13, v bezvodém dimethylformamidu (5 ml) byl přidán do míchané a ledem chlazené suspenze hydridu sodného (60 disperze v oleji) (0,08 g, 1,66 mmolů) v bezvodém dimethylformamidu (3 ml) po dusíkovou atmosférou. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a následovalo přidání benzylbromidu (0,46 g, 2,69 mmolů). Směs byla ponechána zahřát se na teplotu 25 °C a míchání pokračovalo po dobu dalších 18 hodin. Byla přidána voda (25 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 X 50 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány vodou (50 ml), solným roztokem (50 ml), sušeny (Na_2SO_4) a filtrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (2 : 8) jako vymývacího rozpouštědla pro získání sloučeniny z názvu (0,3 g) spolu s benzyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]-fenyl]-2-benzyloxypropanoátem. Tato směs (1 : 1) byla použita v příkladu 47 bez jakékoli separace.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,23 (t, J = 7,05 Hz, 1,5H), 2,99 (d, J = 7,06 Hz, 4H), 3,00 - 3,72 (komplex, 8H), -4,05 - 4,30 (komplex, 12H), 4,32 - 4,71 (komplex, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,55 - 6,89 (komplex, 12H), 7,05 - 7,36 (komplex, 19H).

Příklad 16

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát

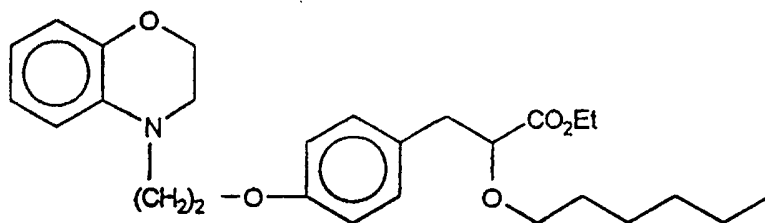


Sloučenina z názvu (0,4 g, 52 %) byla připravena ve formě gumovité tekutiny z 2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethylmethansulfonátu (0,46 g, 1,78 mmolů), uhličitanu draselného (0,98 g, 7,12 mmolů) a ethyl 2-butoxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (0,47 g, 1,78 mmolů) za použití podmínek analogických podmínkám, popsáným v přípravě 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,84 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H), 1,19 - 1,34 (komplex, 5H), 1,43 - 1,55 (komplex, 2H), 2,92 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,22 - 3,36 (komplex, 1H), 3,48 - 3,59 (komplex, 3H), 3,68 (t, $J = 5,82$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6,20$ Hz, 1H), 4,11 - 4,24 (komplex, 6H), 6,61 - 6,86 (komplex, 6H), 7,13 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H).

Příklad 17

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát

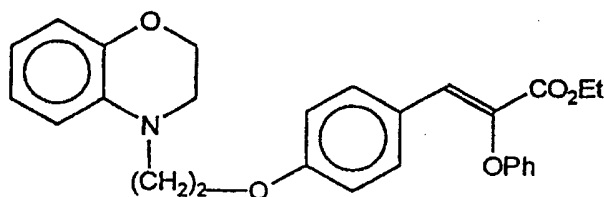


Sloučenina z názvu (0,31 g, 50 %) byla připravena ve formě bezbarvý sirup z 2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethyl methansulfonátu (0,35 g, 1,3 mmolů), uhličitanu draselného (0,75 g, 5,4 mmolů) a ethyl 2-hexyloxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (0,4 g, 1,3 mmolů) za použití podmínek analogických podmínkám, popsáným v přípravě 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,85 (t, $J = 5,72$ Hz, 3H), 1,20 - 1,34 (komplex, 7H), 1,40 - 1,66 (komplex, 4H), 2,93 (d, $J = 6,00$ Hz, 2H), 3,21 - 3,31 (komplex, 1H), 3,49 - 3,60 (komplex, 3H), 3,68 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H), 4,11 - 4,24 (komplex, 6H), 6,62 - 6,81 (komplex, 5H), 7,09 - 7,16 (komplex, 3H).

Příklad 18

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxy propenoát



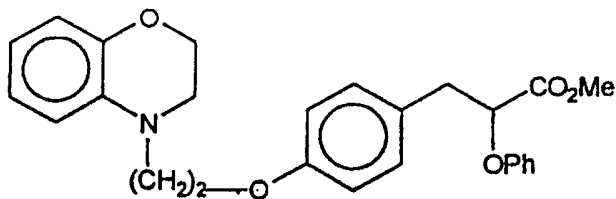
Sloučenina z názvu (0,92 g, 58 %) byla připravena jako směs E : Z isomerů (40 : 60) ve formě bílé sirupovité kapaliny z 4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]benzaldehydu (1,0 g, 3,0 mmolů) a triethyl 2-fenoxyfosfonoacetátu (A. G. Schultz, a kol. J. Org. Chem., 1983, 48, 3408) (1,3 g, 4,0 mmolů) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v

příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,06 a 1,18 (kombinované 3H, isomerní OCH_2CH_3 , tripletové signály), 3,43 - 3,57 (komplex, 2H), 3,64 - 3,75 (komplex, 2H), 4,06 - 4,28 (komplex, 6H), 6,60 - 6,90 (komplex, 8H), 6,94 - 7,12 (komplex, 2H), 7,22 - 7,45 (komplex, 3H), 7,64 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H).

Příklad 19

($\pm$) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát

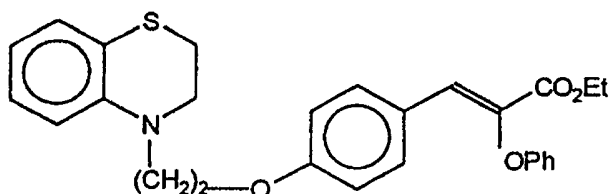


Sloučenina z názvu (0,49 g, 57 %) byla připravena ve formě gumovitého materiálu z ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropenoátu (0,9 g, 2,0 mmolů), získaného v příkladu 18, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,17 (d, $J = 6,20$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 4,30$ Hz, 2H), 3,65 - 3,70 (komplex, 5H), 4,14 (t, $J = 5,76$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 4,15$ Hz, 2H), 4,75 (t, $J = 6,40$ Hz, 1H), 6,61 - 6,98 (komplex, 9H), 7,17 - 7,27 (komplex, 4H).

Příklad 20

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxy propenoát

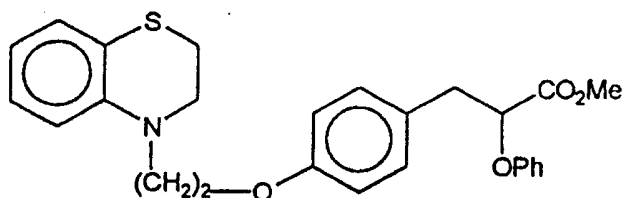


Sloučenina z názvu (3,7 g, 60 %) byla připravena jako směs E : Z isomerů (35 : 65) ve formě gumovitého materiálu z 4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]benzaldehydu (4,0 g, 13,0 mmolů) a triethyl 2-fenoxyfosfonoacetátu (A. G. Schultz, a kol. J. Org. Chem. 1983, 48, 3408), (5,07 g, 16,0 mmolů) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,05 - 1,36 (komplex, 3H), 3,00 - 3,11 (komplex, 2H), 3,64 - 3,85 (komplex, 4H), 4,09 - 4,30 (komplex, 4H), 6,58 - 7,13 (komplex, 8H), 7,20 - 7,46 (komplex, 4H), 7,65 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H).

Příklad 21

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát

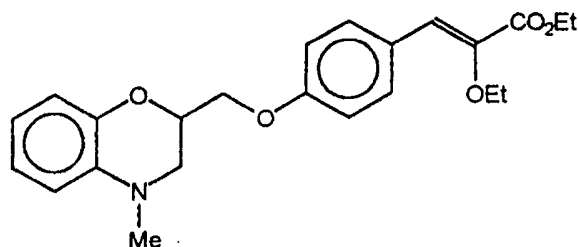


Sloučenina z názvu (2,3 g, 64 %) byla připravena ve formě gumovitého materiálu z ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropenoátu (3,7 g, 8,0 mmolů), získaného v příkladu 20, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,99 (t, $J = 5,43$ Hz, 2H), 3,15 (d, $J = 5,99$ Hz, 2H), 3,60 - 3,78 (komplex, 7H), 4,13 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H), 4,74 (t, $J = 6,23$ Hz, 1H), 6,58 - 6,89 (komplex, 6H), 6,90 - 7,06 (komplex, 2H), 7,11 - 7,30 (komplex, 5H).

Příklad 22

Ethyl (E/Z)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát



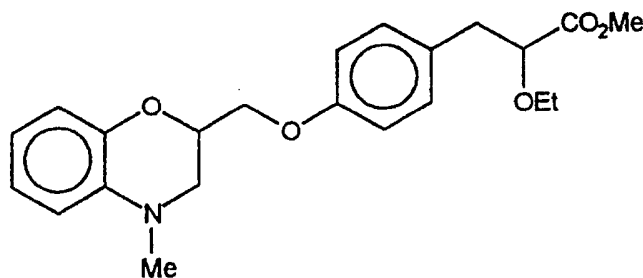
Sloučenina z názvu (0,4 g, 25 %) byla připravena jako směs E : Z isomerů (1 : 1) ve formě hnědé tekutiny z 4-(4-

methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxybenzaldehydu (1,2 g, 4,24 mmolů), získaného v přípravě 4, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,36 (t, $J = 7,10$ Hz, 6H), 2,90 (s, 3H), 3,26 - 3,45 (komplex, 2H), 3,99 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 4,10 - 4,38 (komplex, 4H), 4,50 - 4,60 (komplex, 1H), 6,70 (d, $J = 7,47$ Hz, 2H), 6,81 - 6,90 (komplex, 5H), 7,75 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H).

Příklad 23

(±) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát



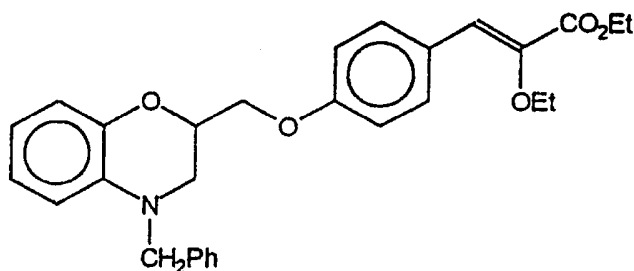
Sloučenina z názvu (0,25 g, 65 %) byla připravena ve formě husté tekutiny z ethyl (E/Z)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoátu (0,4 g, 1,0 mmolů) získaného v příkladu 22 způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 6,20$ Hz, 2H), 3,19 - 3,41 (komplex, 3H), 3,55 - 3,66 (komplex, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 - 4,24 (komplex, 3H), 4,60 - 4,64 (komplex, 1H), 6,64 - 7,08

(komplex, 6H), 7,15 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H).

Příklad 24

Ethyl (E/Z)-3-(4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát

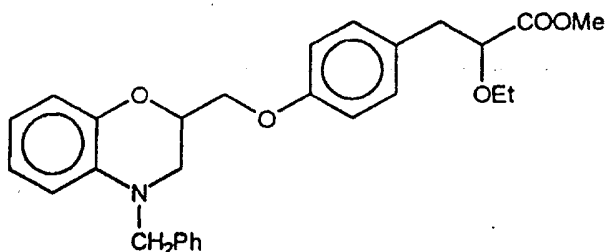


Sloučenina z názvu (3,0 g, 76 %) byla připravena jako směs E:Z isomerů (1 : 1) ve formě bílé sirupovité kapaliny z 4-[4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxybenzaldehydu (3,0 g, 8,35 mmolů), získaného v přípravě 5, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,33 - 1,40 (komplex, 6H), 3,39 - 3,44 (komplex, 2H), 3,99 (q, $J = 7,00$ Hz, 2H), 4,11 - 4,38 (komplex, 4H), 4,46 (d, $J = 5,00$ Hz, 2H), 4,52 - 4,66 (komplex, 1H), 6,60 - 6,97 (komplex, 7H), 7,28 (s, 5H), 7,75 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H).

Příklad 25

(±) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát

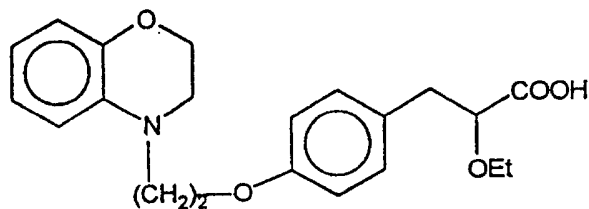


Sloučenina z názvu (1:5 g, 100 %) byla připravena z ethyl (E/Z)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoátu (1,5 g, 3,17 mmolů), získaného v příkladu 24, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,17 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,96 (d, $J = 6,60$ Hz, 2H), 3,31 - 3,57 (komplex, 3H), 3,60 - 3,70 (komplex, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,97 - 4,26 (komplex, 3H), 4,47 (d, $J = 4,00$ Hz, 2H), 4,56 - 4,61 (komplex, 1H), 6,68 - 6,90 (komplex, 6H), 7,15 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 7,29 (s, 5H).

Příklad 26

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina



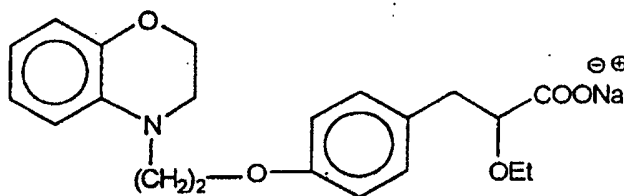
Do roztoku (±) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-

4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoátu (4,7 g, 12,2 mmolů), získaného v příkladu 2, v methanolu (50 ml) byl přidán vodný 10 % hydroxid sodný (28 ml). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo byl odstraněno za sníženého tlaku a residuum bylo okyseleno 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahováno ethylacetátem (2 X 100 ml). Zkombinované ethylacetátové vrstvy byly promývány vodou (75 ml), solným roztokem (50 ml), sušeny (Na_2SO_4), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím ethylacetátu pro získání sloučeniny z názvu (3,0 g, 66 %) ve formě bílé sirupovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,17 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 2,85 - 3,12 (komplex, 2H), 3,40 - 3,61 (komplex, 4H), 3,69 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 4,04 (dd, $J = 7,38$ a $4,27$ Hz, 1H), 4,10 - 4,28 (komplex, 4H), 6,52 - 6,85 (komplex, 6H), 7,14 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 27

($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl



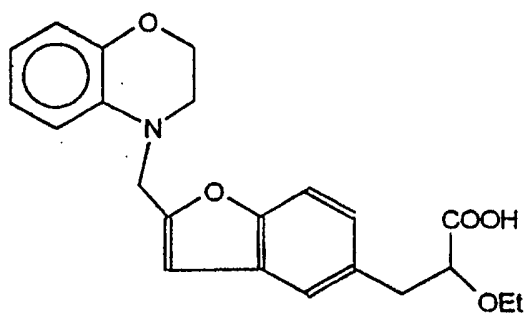
Směs ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,15 g, 0,4 mmolů), získané v příkladu 26 a methoxidu sodného (23,4 mg) v methanolu (5 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo byl odstraněno a residuum bylo rozetřeno s bezvodým etherem (3 X 10 ml). Precipitovaná pevná látka byla filtrována, promývána bezvodým etherem (2 X 5 ml) a sušena nad P₂O₅ za vakua pro získání sloučeniny z názvu (0,12 g, 75 %) ve formě bezbarvé hygroskopické pevné látky.

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 0,98 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 2,60 - 2,69 (komplex, 1H), 2,78 - 2,92 (komplex, 1H), 3,05 - 3,21 (komplex, 2H), 3,41 - 3,75 (komplex, 5H), 4,08 - 4,21 (komplex, 4H), 6,49 - 6,85 (komplex, 6H), 7,12 (d, J = 8,30 Hz, 2H).

Příklad 28

(±) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina



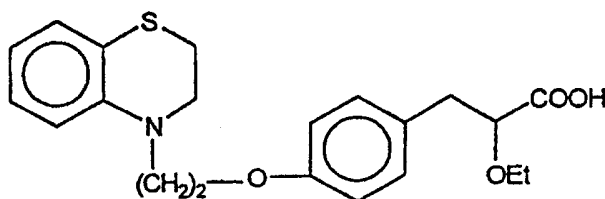
Sloučenina z názvu (0,5 g, 87 %) byla připravena ve formě gumovitého materiálu z (±) methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoátu

(0,6 g, 1,51 mmolů), získaného v příkladu 5, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,26 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H), 3,05 - 3,28 (komplex, 2H), 3,40 - 3,68 (komplex, 4H), 4,09 (dd, $J = 7,47$ a $4,24$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 4,15$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,60 - 6,90 (komplex, 4H), 7,13 (d, $J = 8,70$ Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (komplex, 2H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 29

($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina



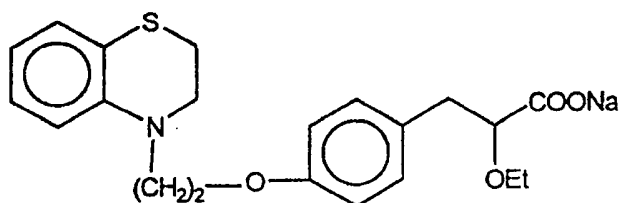
Sloučenina z názvu (1,4 g, 63 %) byla připravena ve formě gumovitého materiálu z ($\pm$) methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoátu (2,3 g, 5,73 mmolů), získaného v příkladu 6, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,18 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,82 - 3,15 (komplex, 4H), 3,40 - 3,68 (komplex, 2H), 3,70 - 3,81 (komplex, 4H), 4,05 (dd, $J = 7,29$ a $4,33$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 6,68 - 6,74 (komplex, 2H), - 6,81 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 6,94 - 7,06 (komplex, 2H), 7,14 (d, $J =$

8,50 Hz, 2H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 30

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl

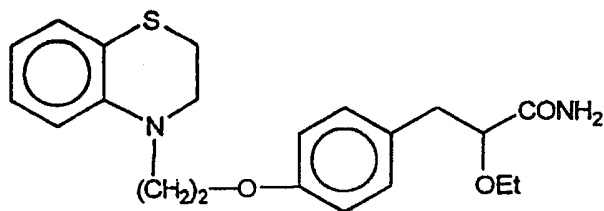


Sloučenina z názvu (0,42 g, 81 %) byla připravena ve formě bezbarvé pevné látky z (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,5 g, 1,30 mmolů), získané v příkladu 29, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,98 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,72 - 3,25 (komplex, 5H), 3,30 - 3,51 (komplex, 1H), 3,61 - 3,73 (komplex, 4H), 3,82 - 3,91 (komplex, 1H), 4,04 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 6,52 - 6,79 (komplex, 4H), 6,91 - 7,03 (komplex, 2H), 7,10 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H).

Příklad 31

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid



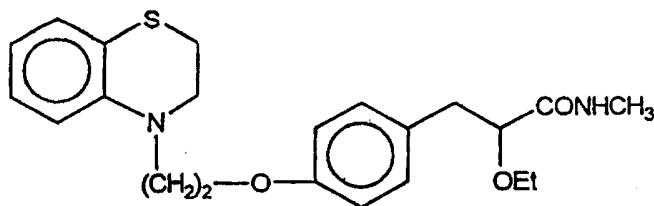
Roztok oxalylchloridu (0,28 ml, 3,1 mmolů) a (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,6 g, 1,55 mmolů), získané v příkladu 29, v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo a přebytek oxalylchloridu byly odstraněny za sníženého tlaku. Residuum bylo rozpuštěno v dichlormethanu a mícháno s vodným amoniakem (5 ml) po dobu 30 minut. Reakční směs byla extrahována chloroformem (2 x 25 ml). Zkombinované chloroformové vrstvy byly promývány vodou (25 ml), sušeny (Na_2SO_4), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (7 : 3) jako vymývacího rozpouštědla pro získání sloučeniny z názvu (0,32 g, 54 %) ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 120 - 122 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 2,81 - 3,20 (komplex, 4H), 3,38 - 3,58 (komplex, 2H), 3,71 - 3,90 (komplex, 4H), 3,91 (dd, $J = 7,38$ a $3,73$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,58$ Hz, 2H), 5,54 (bs, D_2O zaměnitelný, 1H), 6,44 (bs, D_2O zaměnitelný, 1H), 6,59 - 6,84 (komplex, 4H), 6,92 - 7,19 (komplex, 4H).

Příklad 32

(±) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxy propanamid



Do ledem chlazeného roztoku (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,3 g, 0,78 mmolů), získané v příkladu 29 a triethylaminu (0,162 g, 1,6 mmolů) v bezvodém chlormethanu (10 ml) byl přidán pivaloylchlorid (0,10 g, 0,86 mmolů) a směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 0 °C. Do výše uvedené reakční směsi byl přidán methylamin (40 % roztok) (0,124 ml) při teplotě 2,5 °C a míchání pokračovalo po dobu 1 hodin při teplotě 25 °C. Byla přidána voda (20 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 X 20 ml). Zkombinované organické extrakty byly promývány vodou (10 ml), solným roztokem (10 ml), sušeny (Na_2SO_4), filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu použitím směsi ethylacetátu a petroleumetheru (1 : 1) pro získání sloučeniny z názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

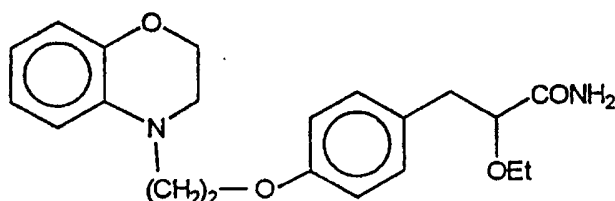
Teplota tání 80 - 82 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,11 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,76 (d, $J = 4,89$ Hz, 3H), 2,81 - 2,88 (komplex, 1H), 3,01 - 3,12 (komplex, 3H), 3,39 - 3,52 (komplex, 2H), 3,70 - 3,81

(komplex, 4H), 3,86 - 3,91 (komplex, 1H), 4,14 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 6,48 (bs, 1H), 6,61 - 6,81 (komplex, 4H), 6,94 - 7,14 (komplex, 4H).

Příklad 33

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid



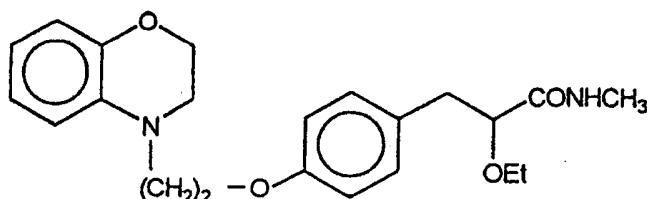
Sloučenina z názvu (0,2 g, 80 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,25 g, 0,67 mmolů), získané v příkladu 26 a vodného amoniaku (4 ml) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 31.

Teplota tání: 107 - 109 °C

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,13 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 2,81 - 2,93 (komplex, 1H), 3,03 - 3,19 (komplex, 1H), 3,34 - 3,59 (komplex, 4H), 3,69 (t, $J = 5,53$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 7,43$ a $3,70$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 5,58$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 4,24$ Hz, 2H), 5,49 (bs, 1H, D_2O zaměnitelný), 6,43 (bs, 1H, D_2O zaměnitelný), 6,68 - 6,87 (komplex, 6H), 7,15 (d, $J = 8,49$ Hz, 2H).

Příklad 34

(±) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid



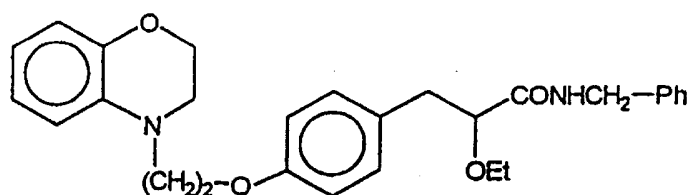
Sloučenina z názvu (0,23 g, 74 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,3 g, 0,8 mmolů), získané v příkladu 26 a methylaminu (40 % roztok) (2 ml) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 32.

Teplota tání: 97 - 99 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,14 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,76 (d, $J = 4,98$ Hz, 3H), 3,02 - 3,14 (komplex, 1H), 3,35 - 3,45 (komplex, 2H), 3,52 (t, $J = 4,57$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,15$ Hz, 2H), 4,80 - 4,90 (komplex, 1H), 6,50 (bs, 1H), 6,55 - 6,89 (komplex, 6H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 7,06$ a $3,74$ Hz, 1H).

Příklad 35

(±) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxy propanamid



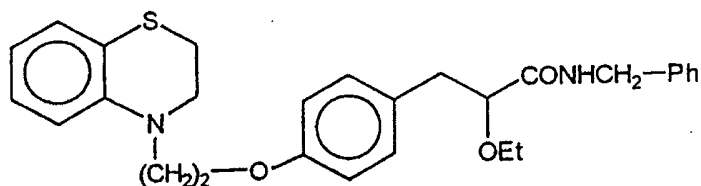
Sloučenina z názvu (0,25 g, 67 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,3 g, 0,8 mmol), získané v příkladu 26 a benzylaminu (0,095 g, 0,88 mmol) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 32.

Teplota tání: 94 - 96 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,11 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,82 - 3,18 (komplex, 2H), 3,40 - 3,55 (komplex, 4H), 3,70 (t, $J = 5,49$ Hz, 2H), 3,94 - 3,98 (komplex, 1H), 4,14 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 4,24$ Hz, 2H), 4,28 - 4,52 (komplex, 2H), 6,60 - 6,87 (komplex, 6H), 7,06 - 7,32 (komplex, 7H), CONH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 36

(±) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxy propanamid



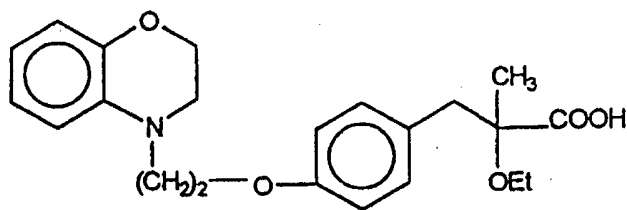
Sloučenina z názvu (0,22 g, 74 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,25 g, 0,65 mmolů), získané v příkladu 29 a benzylaminu (0,076 g, 0,71 mmolů) způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 32.

Teplota tání: 92 - 93 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,88 - 3,20 (komplex, 4H), 3,42 - 3,60 (komplex, 2H), 3,73 - 3,87 (komplex, 4H), 3,98 - 4,06 (komplex, 1H), 4,18 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 4,30 - 4,56 (komplex, 2H), 6,61 - 6,90 (komplex, 4H), 7,00 - 7,43 (komplex, 9H), CONH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 37

($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina



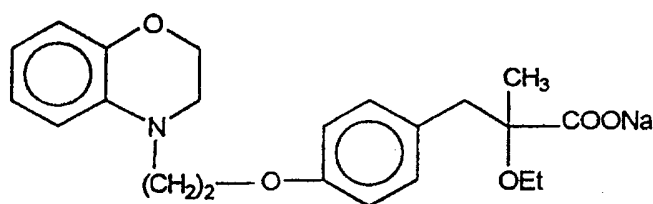
Sloučenina z názvu (0,3 g, 62 %) byla připravena ve formě gumovité tekutiny z ($\pm$) methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoátu (0,5 g, 1,2 mmolů), získaného v příkladu 7, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v

příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,24 (komplex, 6H), 2,98, 3,04 (1H každý, 2d, $J = 14,1$ Hz každý), 3,51 (t, $J = 4,25$ Hz, 2H), 3,49 - 3,71 (komplex, 4H), 4,15 (t, $J = 5,63$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,48$ Hz, 2H), 6,60 - 6,87 (komplex, 6H), 7,07 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 38

($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxy propanová kyselina, sodná sůl

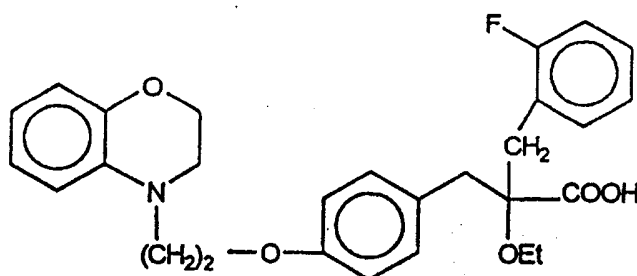


Sloučenina z názvu (0,12 g, 51 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z ($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,22 g, 0,57 mmolů), získané v příkladu 37, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 0,96 - 1,08 (komplex, 6H), 2,79 (s, 2H), 3,28 - 3,52 (komplex, 4H), 3,64 (t, $J = 5,30$ Hz, 2H), 4,05 - 4,19 (komplex, 4H), 6,48 - 6,59 (komplex, 1H), 6,62 - 6,86 (komplex, 4H), 7,03 - 7,28 (komplex, 3H).

Příklad 39

(±) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina

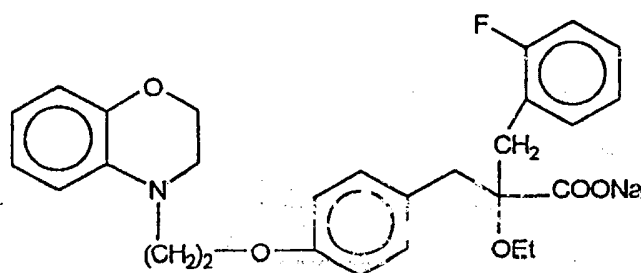


Sloučenina z názvu (0,25 g, 42 %) byla připravena ve formě gumovité tekutiny z (±) methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoátu (0,6 g, 1,2 mmolů), získaného v příkladu 8, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,12 (t, $J = 6,82$ Hz, 3H), 1,65 (bs, 1H, D_2O zaměnitelný), 3,11 - 3,42 (komplex, 4H), 3,50 (t, $J = 4,34$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 3,70 - 3,89 (komplex, 2H), 4,14 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 4,15$ Hz, 2H), 6,62 - 6,86 (komplex, 6H), 7,03 - 7,12 (komplex, 4H), 7,18 - 7,30 (komplex, 2H).

Příklad 40

(±) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl

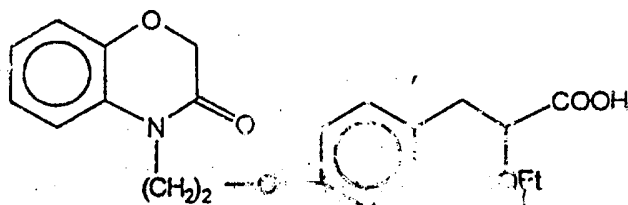


Složení z názvu (0,11 g, 48 %) byla připravena bílá
bílá pevné látky z ($\pm$) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-
dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové
kyseliny (0,22 g, 0,45 mmol), získané v příkladu 39,
způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu
27.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,02 (t, $J = 6,65$ Hz, 3H), 2,75
+ 2,92 (komplex, 4H), 3,39 - 3,58 (komplex, 4H), 3,62 (bs,
2H), 4,04 - 4,20 (komplex, 4H), 6,49 - 6,82 (komplex, 5H),
6,92 - 7,28 (komplex, 6H), 7,49 - 7,83 (komplex, 2H).

Příklad 41

($\pm$) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-
ethoxypropanová kyselina



Složení z názvu (0,75 g, 77 %) byla připravena bílá

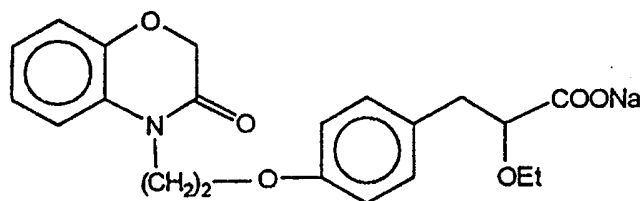
bílé pevné látky z ($\pm$) methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoátu (1,0 g, 2,5 mmolů), získaného v příkladu 10, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

Teplota tání: 90 - 93 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,18 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 2,88 - 3,13 (komplex, 2H), 3,41 - 3,63 (komplex, 2H), 4,06 (dd, $J = 7,43$ a $4,33$ Hz, 1H), 4,25 - 4,52 (komplex, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 7,00 - 7,34 (komplex, 6H), COON proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 42

($\pm$) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl



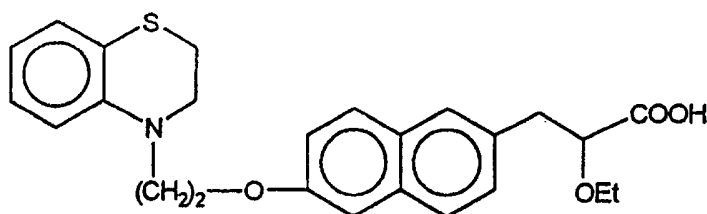
Sloučenina z názvu (0,12 g, 56 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z ($\pm$) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,2 g, 0,51 mmolů), získané v příkladu 41, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,99 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 2,61 - 2,80 (komplex, 2H), 3,32 - 3,57 (komplex, 1H), 3,60 - 3,72 (komplex, 1H), 3,65 - 3,70 (komplex, 1H), 4,18 (bs,

2H), 4,30 (bs, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 - 7,14 (komplex, 5H), 7,42 (d, $J = 7,06$ Hz, 1H).

Příklad 43

(±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina



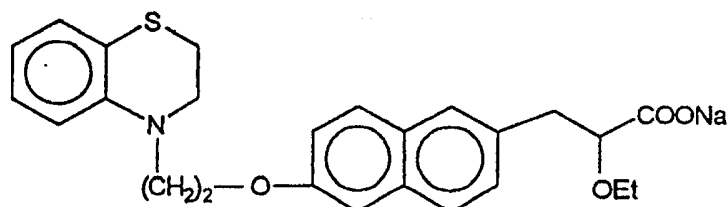
Sloučenina z názvu (0,8 g, 69 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z (±) methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoátu (1,2 g, 2,66 mmolů), získaného v příkladu 12, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

Teplota tání: 102 - 104 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, $J = 7,01$ Hz, 3H), 1,306 (t, $J = 4,98$ Hz, 2H), 3,08 - 3,63 (komplex, 4H), 3,77 - 3,83 (komplex, 4H), 4,15 (dd, $J = 4,15$ a 4,18 Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 5,95$ Hz, 2H), 6,59 - 6,79 (komplex, 2H), 6,96 - 7,36 (komplex, 5H), 7,61 - 7,79 (komplex, 3H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 44

(±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl



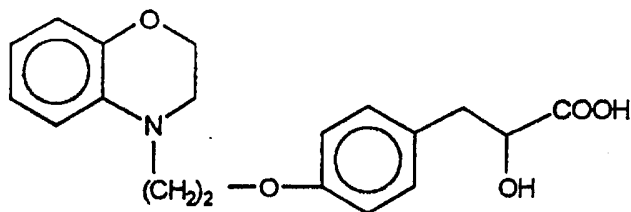
Sloučenina z názvu (0,16 g, 76 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z (±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,2 g, 0,457 mmolů), získané v příkladu 43, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

Teplota tání: 138 - 140 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,98 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 2,72 - 2,90 (komplex, 1H), 2,92 - 3,21 (komplex, 3H), 3,32 - 3,54 (komplex, 2H), 3,61 - 3,91 (komplex, 5H), 4,28 (bs, 2H), 6,56 (t, J = 7,00 Hz, 1H), 6,73 - 7,00 (komplex, 3H), 7,05 - 7,30 (komplex, 2H), 7,38 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,60 - 7,82 (komplex, 3H).

Příklad 45

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina

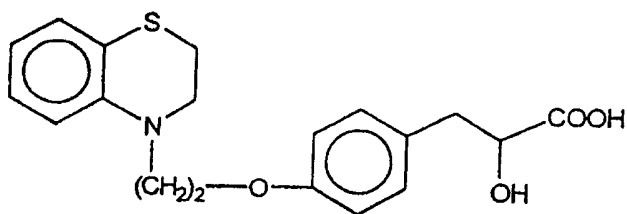


Sloučenina z názvu (0,06 g, 43 %) byla připravena ve formě hnědé sirupovité tekutiny z ($\pm$) ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoátu (0,15 g, 0,40 mmolů), získaného v příkladu 13, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,85 - 3,19 (komplex, 2H), 3,43 (t, J = 4,15 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,49 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,40 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 4,48 Hz, 2H), 4,45 (bs, 1H), 6,50 - 6,82 (komplex, 6H), 7,08 (d, J = 7,88 Hz, 2H), COOH a OH protony jsou příliš široké, aby mohly být pozorovány.

Příklad 46

($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina



Sloučenina z názvu (0,7 g, 46 %) byla připravena ve formě bílé pevné látky z ($\pm$) ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoátu (1,7 g, 4,39 mmolů), získaného v příkladu 14, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

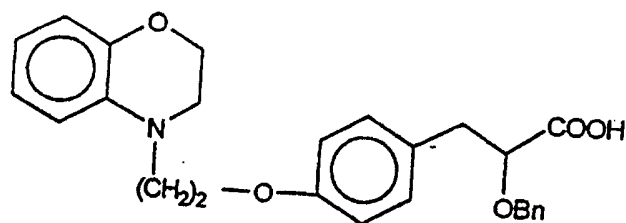
Teplota tání: 74 - 76 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,88 - 3,18 (komplex, 4H), 3,69

- 3,79 (komplex, 4H), 4,15 (t, $J = 5,72$ Hz, 2H), 4,45 (dd, $J = 6,73$ a $4,79$ Hz, 1H), 4,51 - 4,97 (bs, D_2O zaměnitelný, 1H), 6,65 - 6,89 (komplex, 4H), 6,94 - 7,17 (komplex, 4H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 47

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanová kyselina

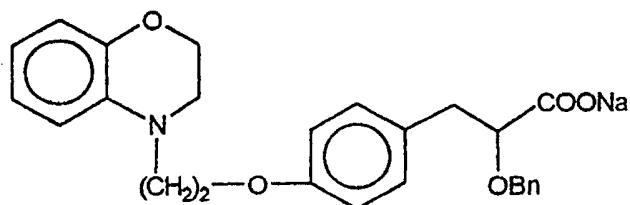


Sloučenina z názvu (0,15 g, 67 %) byla připravena ve formě husté tekutiny z (±) ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoátu (0,24 g, 0,52 mmolů), získaného v příkladu 15, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1,40 - 2,80 (br, 1H, D_2O zaměnitelný), 2,99 - 3,18 (komplex, 2H), 3,51 (t, $J = 4,34$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 5,82$ Hz, 2H), 4,13 - 4,24 (komplex, 5H), 4,51 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 6,60 - 6,89 (komplex, 6H), 7,10 - 7,37 (komplex, 7H).

Příklad 48

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanová kyselina, sodná sůl

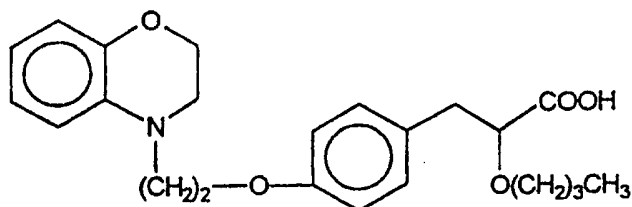


Sloučenina z názvu (0,1 g, 73 %) byla připravena ve formě krémově zbarvené hygroskopické pevné látky z (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanové kyseliny (0,13 g, 0,30 mmolů), získané v příkladu 47, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,62 - 2,74 (komplex, 1H), 2,89 - 2,98 (komplex, 1H), 3,48 (t, J = 4,20 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 4,12 - 4,26 (komplex, 5H), 4,65 (d, J = 12,45 Hz, 2H), 6,45 - 6,84 (komplex, 6H), 7,12 - 7,25 (komplex, 7H).

Příklad 49

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanová kyselina

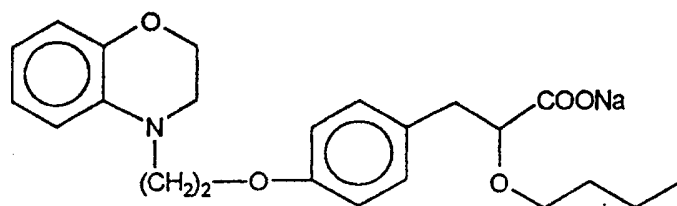


Sloučenina z názvu (0,25 g, 67 %) byla připravena ve formě bílé sirupovité kapaliny z ($\pm$) ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoátu (0,4 g, 0,93 mmolů), získaného v příkladu 16, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,87 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 1,25 - 1,40 (komplex, 2H), 1,49 - 1,66 (komplex, 2H), 2,95 - 3,15 (komplex, 2H), 3,43 - 3,53 (komplex, 4H), 3,68 (t, $J = 5,49$ Hz, 2H), 4,00 - 4,12 (komplex, 1H), 4,14 (t, $J = 5,65$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,25$ Hz, 2H), 6,60 - 6,89 (komplex, 6H), 7,12 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 50

($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanová kyselina, sodná sůl

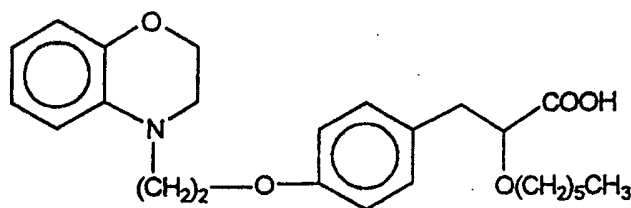


Sloučenina z názvu (0,12 g, 57 %) byla připravena ve formě hygroskopické krémově zbarvené pevné látky z ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanové kyseliny (0,2 g, 0,5 mmolů), získané v příkladu 49, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,78 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,16 - 1,56 (komplex, 4H), 2,52 - 2,64 (komplex, 1H), 2,79 - 2,87 (komplex, 1H), 2,99 - 3,18 (komplex, 2H), 3,40 (bs, 2H), 3,66 (t, J = 5,31 Hz, 2H), 4,10 - 4,25 (komplex, 5H), 6,52 - 6,90 (komplex, 6H), 7,12 (d, J = 8,30 Hz, 2H).

Příklad 51

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanová kyselina

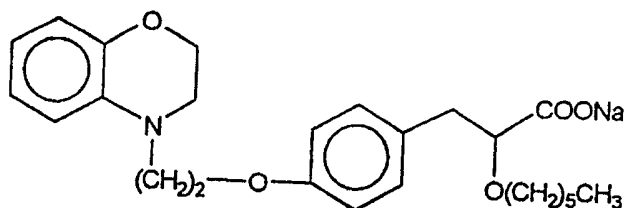


Sloučenina z názvu (0,17 g, 60 %) byla připravena ve formě zelenavé tekutiny z (±) ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoátu (0,3 g, 0,65 mmolů), získaného v příkladu 17, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,86 (t, J = 5,72 Hz, 3H), 1,25 - 1,33 (komplex, 4H), 1,41 - 1,75 (komplex, 4H), 2,94 - 3,06 (komplex, 2H), 3,36 - 3,58 (komplex, 4H), 3,68 (t, J = 5,49 Hz, 2H), 4,01 - 4,06 (komplex, 1H), 4,14 (t, J = 5,70 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 4,15 Hz, 2H), 6,71 - 7,08 (komplex, 6H), 7,12 (d, J = 8,40 Hz, 2H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 52

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanová kyselina, sodná sůl

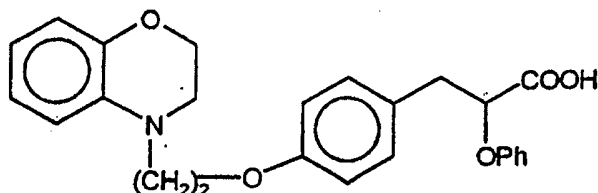


Sloučenina z názvu (0,1 g, 52 %) byla připravena ve formě bílé hygroskopické pevné látky z (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanové kyseliny (0,18 g, 0,42 mmolů), získané v příkladu 51, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,82 (t, J = 5,72 Hz, 3H), 1,10 - 1,45 (komplex, 8H), 2,75 - 2,96 (komplex, 2H), 3,35 - 3,56 (komplex, 4H), 3,67 (t, J = 5,30 Hz, 2H), 4,08 - 4,21 (komplex, 5H), 6,50 - 6,82 (komplex, 6H), 7,12 (d, J = 8,00 Hz, 2H).

Příklad 53

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxipropanová kyselina

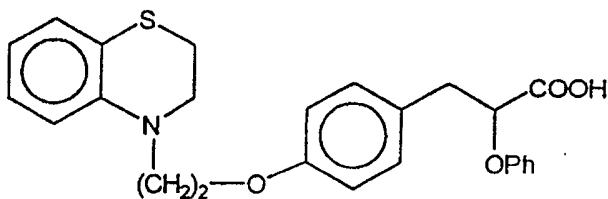


Sloučenina z názvu (0,1 g, 53 %) byla připravena ve formě bezbarvé tekutiny z (±) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoátu (0,2 g, 0,461 mmolů), získaného v příkladu 19, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,40 - 2,80 (bs, 1H, D_2O zaměnitelný), 3,22 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J = 4,25$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 4,16$ Hz, 2H), 4,82 (t, $J = 5,90$ Hz, 1H), 6,61 - 7,02 (komplex, 5H), 7,17 - 7,30 (komplex, 5H).

Příklad 54

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina



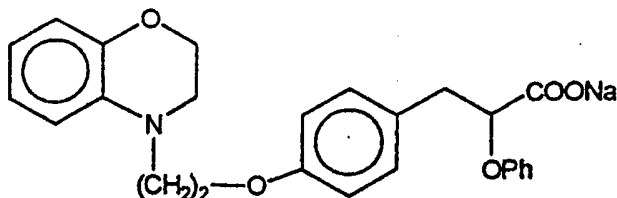
Sloučenina z názvu (0,2 g, 51 %) byla připravena ve formě

gumovité pevné látky z ($\pm$) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoátu (0,4 g, 0,9 mmolů), získaného v příkladu 21, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,02 (t, $J = 5,00$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,68 - 3,78 (komplex, 4H), 4,14 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6,19$ Hz, 1H), 4,90 - 5,40 (b, 1H, D_2O zaměnitelný), 6,58 - 6,86 (komplex, 7H), 6,94 - 7,07 (komplex, 2H), 7,18 - 7,29 (komplex, 4H).

Příklad 55

($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina, sodná sůl

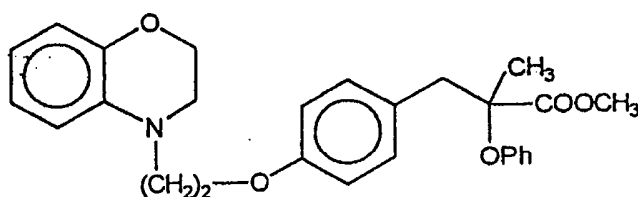


Sloučenina z názvu (0,05 g, 48 %) byla připravena ve formě hygroskopické pevné látky z ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny (0,1 g, 0,24 mmolů), získané v příkladu 53, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 2,81 - 3,09 (komplex, 2H), 3,42 (bs, 2H), 3,65 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,12 (bs, 4H), 4,22 - 4,32 (komplex, 1H), 6,50 - 6,92 (komplex, 8H), 7,10 - 7,33 (komplex, 5H).

Příklad 56

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát

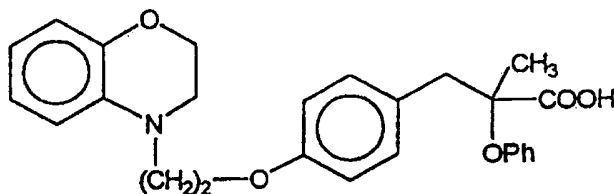


Sloučenina z názvu (0,27 g, 87 %) byla připravena ve formě bílé sirupovité kapaliny z (±) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoátu (0,3 g, 0,69 mmolů), získaného v příkladu 19, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 7.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,39 (s, 3H), 3,09, 3,26 (1H každý, 2d, $J = 13,7$ Hz každý), 3,51 (t, $J = 4,30$ Hz, 2H), 3,66 - 3,73 (komplex, 5H), 4,15 (t, $J = 5,50$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,24$ Hz, 2H), 6,61 - 7,01 (komplex, 9H), 7,12 - 7,22 (komplex, 4H).

Příklad 57

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina

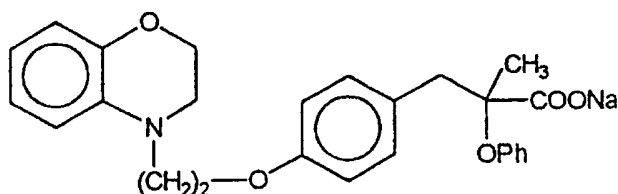


Sloučenina z názvu (0,13 g, 50 %) byla připravena ve formě bledě žluté hygroskopické pevné látky z ($\pm$) methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]-fenyl]-2-fenoxypropanoátu (0,27 g, 0,60 mmolů), získaného v příkladu 56, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,42 (s, 3H), 3,12, 3,29 (1H každý, 2d, $J = 14,1$ Hz každý), 3,50 (t, $J = 4,50$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,50$ Hz, 2H), 6,62 - 7,17 (komplex, 9H), 7,21 - 7,30 (komplex, 4H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 58

($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxy propanová kyselina, sodná sůl

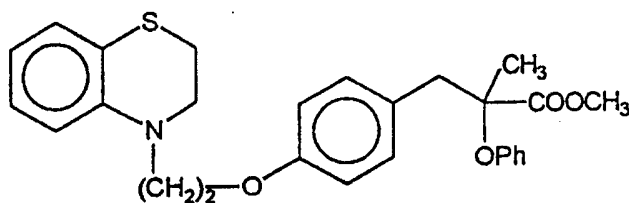


Sloučenina z názvu (0,055 g, 46 %) byla připravena ve formě hygroskopického bledě žlutého prášku z ($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny (0,13 g, 0,28 mmolů), získané v příkladu 57, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (s, 3H), 2,99 - 3,21 (komplex, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,67 (bs, 2H), 4,14 (bs, 4H), 6,53 - 6,90 (komplex, 9H), 7,08 - 7,30 (komplex, 4H).

Příklad 59

($\pm$) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát

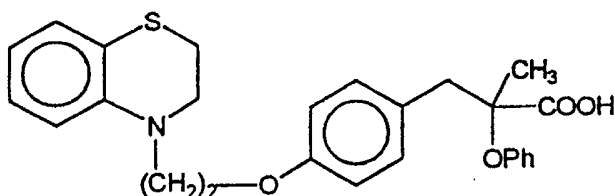


Sloučenina z názvu (0,96 g, 93 %) byla připravena ve formě bledě žluté tekutiny z ($\pm$) methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoátu (1,0 g, 2,22 mmolů), získaného v příkladu 21, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 7.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,40 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 4,90$ Hz, 2H), 3,09, 3,27 (1H každý, 2d, $J = 13,7$ Hz každý), 3,70 - 3,85 (komplex, 7H), 4,16 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 6,60 - 6,89 (komplex, 6H), 6,96 - 7,30 (komplex, 7H).

Příklad 60

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxipropanová kyselina

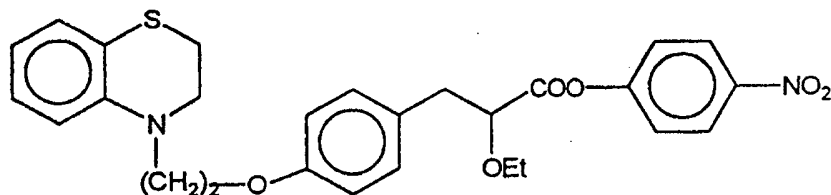


Sloučenina z názvu (0,6 g, 65 %) byla připravena ve formě bílé sirupovité kapaliny z (±) methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxipropanoátu (0,96 g, 2,00 mmolů), získaného v příkladu 59, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,42 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 5,00$ Hz, 2H), 3,12, 3,30 (1H každý, 2d, $J = 13,8$ Hz každý), 3,70 - 3,80 (komplex, 4H), 4,15 (t, $J = 5,50$ Hz, 2H), 6,58 - 7,08 (komplex, 8H). 7,18 - 7,30 (komplex, 5H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 61

(±) 4-nitrofenyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát

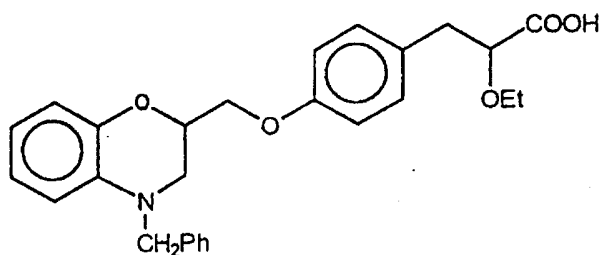


Sloučenina z názvu (0,15 g, 38 %) byla připravena ve formě žluté tekutiny z ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,3 g, 0,77 mmolů), získané v příkladu 29 a 4-nitrofenolu způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 32.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,24 (t, $J = 6,92$ Hz, 3H), 3,04 (t, $J = 5,16$ Hz, 2H), 3,12 (d, $J = 6,63$ Hz, 2H), 3,46 - 3,65 (komplex, 1H), 3,70 - 3,86 (komplex, 5H), 4,16 (t, $J = 5,23$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 5,50$ Hz, 1H), 6,62 - 6,74 (komplex, 2H), 6,84 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 6,94 - 7,22 (komplex, 6H), 8,23 (d, $J = 9,00$ Hz, 2H).

Příklad 62

($\pm$) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina

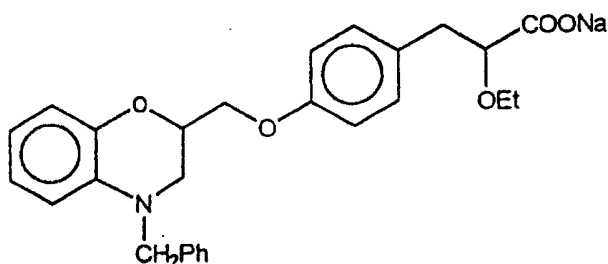


Sloučenina z názvu (0,4 g, 57 %) byla připravena ve formě bílé sirupovité kapaliny z ($\pm$) methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoátu (0,8 g, 2,16 mmolů), získaného v příkladu 25, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 26.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,17 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,99 - 3,13 (komplex, 2H), 3,31 - 3,65 (komplex, 4H), 4,01 - 4,24 (komplex, 3H), 4,45 (d, $J = 3,40$ Hz, 2H), 4,52 - 4,59 (komplex, 1H), 6,62 - 6,68 (komplex, 6H), 7,14 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,27 (s, 5H), COOH proton je příliš široký, aby mohl být pozorován.

Příklad 63

($\pm$) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl

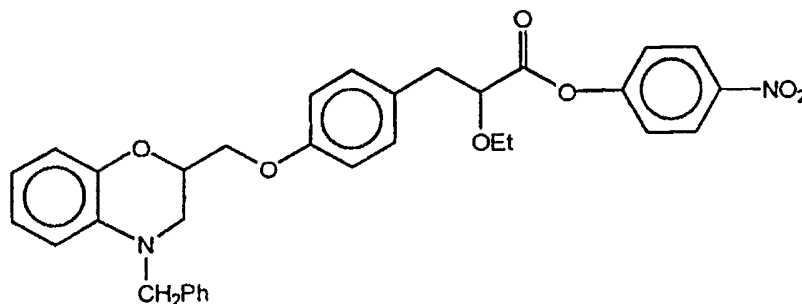


Sloučenina z názvu (0,15 g, 75 %) byla připravena ve formě bezbarvé hygroskopické pevné látky z ($\pm$) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,2 g, 0,44 mmolů), získané v příkladu 62, způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 27.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,99 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 2,60 - 2,90 (komplex, 2H), 3,30 - 3,65 (komplex, 5H), 4,16 (d, J = 5,00 Hz, 2H), 4,40 - 4,65 (komplex, 3H), 6,55 - 6,89 (komplex, 6H), 7,14 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,32 (s, 5H).

Příklad 64

($\pm$) 4-nitrofenyl 3-(4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy fenyl]-2-ethoxypropanoát

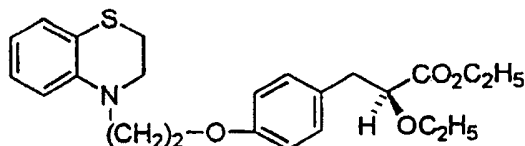


Sloučenina z názvu (0,6 g, 100 %) byla připravena ve formě tmavě hnědé tekutiny z ($\pm$) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,5 g, 1,34 mmolů), získané v příkladu 62 a 4-nitrofenolu způsobem analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 32.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,25 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 3,14 (d, J = 6,60 Hz, 2H), 3,33 - 3,55 (komplex, 3H), 3,69 - 3,77 (komplex, 1H), 4,05 - 4,31 (komplex, 3H), 4,46 (d, J = 3,40 Hz, 2H), 4,55 - 4,61 (komplex, 1H), 6,63 - 6,68 (komplex, 6H), 7,11 - 7,28 (komplex, 7H), 7,52 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 9,00 Hz, 2H).

Příklad 65

(-) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanoát

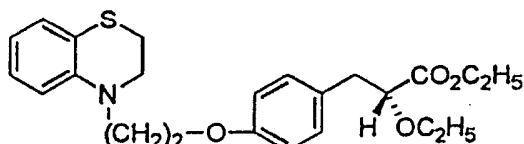


Do míchaného roztoku (-) ethyl 2-ethoxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (0,5 g, 2,1 mmolů) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (0,8 ml) byl přidán bezvodý uhličitán draselný (1,16 g, 8,4 mmolů) a směs byla míchána při teplotě zhruba 25 °C po dobu 20 minut a byl přidán mesylát 2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-1-ethanolu (0,57 g, 2,1 mmolů) v 4 ml bezvodého DMF. Reakční směs byla míchána při teplotě - 60 °C po dobu 18 hodin, ochlazena na zhruba 25 °C a filtrována. Filtrát byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a promýván vodou (3 X 100 ml), sušen nad bezvodým Na₂SO₄ a koncentrován. Surová sloučenina byla chromatografována na silikagelu použitím 10 % ethylacetátu v petroleum etheru jako vymývacího rozpouštědla pro získání sloučeniny z názvu ve formě bledě hnědého oleje (0,63 g, 70 %). $[\alpha]_{25}^D = -12,5^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,10 - 1,30 (m, 6H), 2,94 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 2H), 3,28 - 3,68 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 4H), 3,95 (t, J = 6,42 Hz, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 4H), 6,55 - 6,74 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,63 Hz, 2H), 6,98 - 7,10 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,63 Hz, 2H).

Příklad 66

(+) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanoát



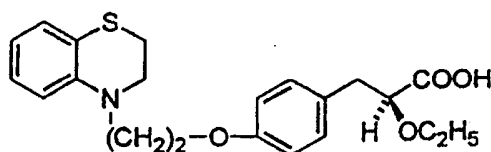
Sloučenina z názvu (0,9 g, 76 %) byla připravena ve formě bledě hnědého oleje z (+) ethyl 2-ethoxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (0,68 g, 2,8 mmolů), mesy18tu 2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-1-ethanolu (0,78 g, 2,8 mmolů) a bezvodého K_2CO_3 (1,57 g, 11,3 mmolů) způsobem podobným způsobu, který byl popsán v příkladu 65.

$[\alpha]^{25}_D = 10,8^\circ$ ($c = 1,05$, $CHCl_3$).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,10 - 1,30 (m, 6H), 2,93 (d, $J = 6,55$ Hz, 2H), 3,00 - 3,07 (m, 2H), 3,25 - 3,68 (m, 2H), 3,69 - 3,80 (m, 4H), 3,96 (t, $J = 6,55$ Hz, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 4H), 6,55 - 6,75 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 6,98 - 7,10 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H).

Příklad 67

(-) 2-Ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanová kyselina



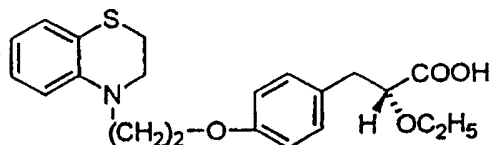
Do míchaného methanolového roztoku (-)-ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanoátu (0,050 g, 0,12 mmolů), získaného v příkladu 65, byl při teplotě přibližně 26 °C přidán vodný roztok hydroxidu sodného (0,050 g v 1 ml vody) pro hydrolyzu esteru. Po uplynutí 20 minut byl methanol odpařen za sníženého tlaku při teplotě pod 30 °C (teplota vodní lázně) a residuum bylo okamžitě zředěno ledově studenou vodou (5 ml) a ochlazeno na teplotu -3 °C (ledová lázeň). Obsah byl okyselen 0,5 N HCl na pH 7,0 a důkladně promýván 0,3 % ethylacetátem v diethyletheru (3 X 10 ml) a extrahován ethylacetátem (3 x 10 ml). Extrakty byly promýván vodou, solným roztokem, sušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku při teplotě pod 30 °C pro získání sloučeniny z názvu ve formě bezbarvé lepivé hmoty (0,037 g, 80 %).

$[\alpha]^{25}_D = -15,8^\circ$ (c = 1,050, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,17 (t, J = 7,01 Hz, 3H), 2,88 - 3,15 (m, 4H), 3,02 - 3,68 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 4H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 6,53 - 6,78 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,63 Hz, 2H), 6,95 - 7,10 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,63 Hz, 2H).

Příklad 68

(+) 2-ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanová kyselina

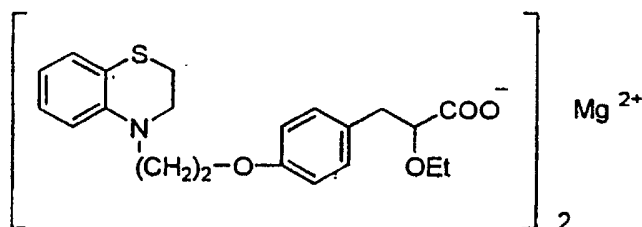


Sloučenina z názvu (0,07 g, 78 %) byla připravena ve formě bělavé lepivé hmoty z (+) ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanoátu (0,1 g, 0,24 mmolů), získaného v příkladu 66 a hydroxidu sodného (0,1 g, 2,4 mmolů) způsobem podobným způsobu, který byl popsán v příkladu 67.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15 (t, $J = 6,98$ Hz, 3H), 2,87 – 3,14 (m, 4H), 3,30 – 3,70 (m, 2H). 3,72 – 3,82 (m, 4H), 4,00 – 4,12 (m, 1H), 4,12 (t, $J = 5,78$ Hz, 2H), 6,55 – 6,70 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 6,87 – 7,10 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H).

Příklad 69

(±) 3-[4-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, hořčíková sůl



Do roztoku (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (100 mg, 0,258

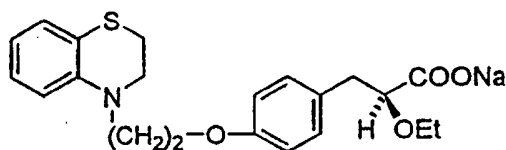
mmolů), získané v příkladu 29, v methanolu (5 ml) byl přidán hydroxid hořečnatý (7,5 mg, 0,129 mmolů) a reakční směs byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 24 hodin a rozpouštědlo bylo odpařeno, residuum bylo promýváno bezvodým diethyletherem pro odstranění nezreagovaného výchozího materiálu. Bílý prášek byl sušen při teplotě 50 °C za vakua po dobu 7 hodin pro získání sloučeniny z názvu ve formě bílého prášku (90 mg, 88 %).

Teplota tání: 158 °C - 160 °C.

^1H NMR (d_4 MeOH): δ 1,09 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,78 (dd, $J = 8,40$ a $14,0$ Hz, 1H), 2,90 - 3,05 (m, 3H), 3,15 - 3,67 (m, 2H), 3,69 - 3,73 (m, 4H), 3,75 - 3,90 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 6,70 - 6,82 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 7,50$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H).

Příklad 70

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, sodná sůl



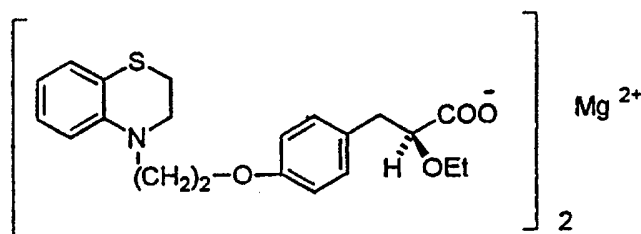
Směs (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,2 g, 0,51 mmolů), získané v příkladu 67 a methoxidu sodného (0,0279 g, 0,51 mmolů) v methanolu (4 ml) byla míchána při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Methanol byl odstraněn za sníženého

tlaku a residuum bylo rozetřeno s etherem (3 x 10 ml), separovaná pevná látka byla filtrována a sušena nad P_2O_5 za vakua pro získání sloučeniny z názvu ve formě hygroskopické pevné látky (0,105 g, 50 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,92 - 0,99 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 2,50 - 2,77 (m, 3H), 3,02 - 3,10 (m, 3H), 3,44 - 3,50 (t, J = 8,90 Hz, 1H), 3,55 - 3,69 (m, 4H), 4,11 - 4,13 (m, 2H), 6,53 - 6,57 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 6,77 - 6,82 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 6,90 - 7,12 (m, 3H), 7,20 - 7,22 (d, J = 4,75 Hz, 2H).

Příklad 71

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, hořčíková sůl



Směs (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,320 g, 0,82 mmolů), získané v příkladu 67 a hydroxidu hořečnatého (0,024 g, 0,41 mmolů) v methanolu (12 ml) byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 15 hodin a potom ochlazena na teplotu okolí, methanol byl odstraněn za sníženého tlaku a separovaná pevná látka byla rozetřena s petroleum etherem a filtrována a sušen nad P_2O_5 pro získání sloučeniny z názvu (0,250 g, 73 %).

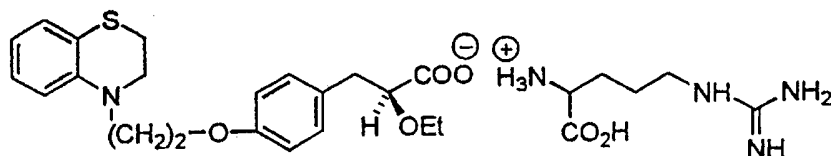
Teplota tání: 275 °C - 285 °C.

$[\alpha]^{25}_D = -70,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 1,10 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H), 2,81 - 3,02 (m, 3H), 3,27 - 3,31 (m, 2H), 3,55 - 3,79 (m, 5H), 3,81 - 3,86 (t, $J = 3,74$ Hz, 1H), 4,12 - 4,17 (t, $J = 5,49$ Hz, 2H), 6,00 - 6,54 (d, $J = 7,47$ Hz, 1H), 6,79 - 6,82 (d, $J = 7,56$ Hz, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 3H), 7,14 - 7,19 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H).

Příklad 72

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, argininová sůl:



L-arginin (0,072 g, 0,4 mmolů) ve vodě (0,360 ml) byl přidán do roztoku (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,180 g, 0,46 mmolů), získané v příkladu 67, v ethanolu (4 ml) při teplotě 50 °C, potom ochlazen na teplotu okolí a míchána po dobu 10 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a stopy vody byly odstraněny azeotropicky použitím toluenu, separovaná pevná látka byla sušena za vakua pro získání sloučeniny z názvu (0,175 g, 99,5 %).

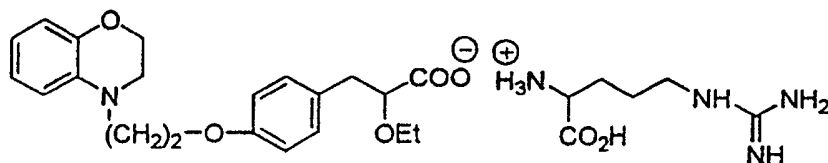
Teplota tání: 115 °C - 125 °C,

$[\alpha]^{25}_D = -13,00^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,05 - 1,12 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 1,69 - 1,85 (m, 4H), 2,79 - 3,02 (m, 5H), 3,15 - 3,30 (m, 6H), 3,51 - 3,60 (q, $J = 6,73$ Hz, 2H), 3,62 - 3,81 (m, 6H), 4,12 - 4,18 (t, $J = 5,49$ Hz, 2H), 6,54 - 6,58 (t, $J = 7,38$ Hz, 1H), 6,78 - 6,96 (m, 5H), 7,15 - 7,19 (d, $J = 8,21$ Hz, 2H).

Příklad 73

3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, argininová sůl:



L-arginin (0,152 g, 0,87 mmolů) ve vodě (0,7 ml) byl přidán do roztoku 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (0,360 g, 0,97 mmolů), získané v příkladu 26, v ethanolu (9 ml) při teplotě 50°C , potom byla směs ochlazená na teplotu okolí a míchána po dobu 10 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a stopy vody byly odstraněny azeotropicky použitím toluenu, separovaná pevná látka byla sušena za vakua pro získání sloučeniny z názvu (0,3 g, 56 %).

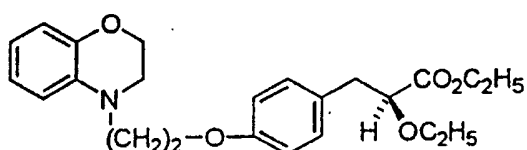
Teplota tání: 180°C - 190°C .

^1H NMR (CD_3OD): δ 0,99 - 1,12 (t, $J = 6,92$ Hz, 3H), 1,60 - 1,76 (m, 4H), 2,75 (dd, $J = 10,0$ Hz a $5,4$ Hz, 2H), 3,05 - 3,39 (m, 8H), 3,45 - 3,74 (m, 10H), 4,05 (t, $J = 5,40$ Hz,

3H), 6,43 - 6,65 (m, 4H), 6,69 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H).

Příklad 74

(-) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanoát



Bezvodý N,N-dimethylformamid (800 ml) byl přidán do směsi 2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-1-ethanol-methansulfonátu (27,0 g, 0,15 mmolů), uhličitanu draselného (58,0 g, 0,420 mmolů) a (-) ethyl 2-ethoxy-3-(4-hydroxyfenyl)propanoátu (25,0 g, 0,105 mmolů) při teplotě 25 °C a obsah byl zahříván na teplotu 60 °C po dobu 16 hodin. Po dokončení reakce byl obsah filtrován, promýván DMF, zředěn přebytkem vody a extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla důkladně promývána vodou, solným roztokem, sušena nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentrována za sníženého tlaku. Surová sloučenina byla chromatografována na silikagelu použitím 5 % ethylacetátu v petroleum etheru jako vymývacího rozpouštědla pro získání sloučeniny z názvu ve formě hnědě zbarvené tekutiny (18,2 g, 44 %).

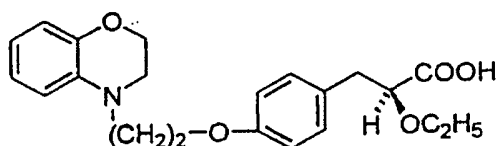
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -12,1^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,10 - 1,30 (m, 6H), 2,95 (d, $J = 6,74$ Hz, 2H), 3,20 - 3,60 (m, 4H), 3,66 (t, $J = 5,58$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 6,74$ Hz, 1H), 4,10 - 4,30 (m, 6H), 6,82 (d, J

= 8,63 Hz, 2H), 6,58 - 6,90 (m, 4H), 7,15 (d, J = 8,63 Hz, 2H).

Příklad 75

(-) 2-Ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanová kyselina



Do roztoku (-)-ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]propanoátu (17,0 g, 0,0426 mmolů), získaného v příkladu 74, v methanolu (500 ml), byl při teplotě přibližně 25 °C přidán 10 % vodný hydroxid sodný roztok (135 ml) a směs byla míchána po dobu 30 minut. Methanol byl odpařen za sníženého tlaku při teplotě 20 °C (vodní lázeň), residuum bylo okamžitě zředěno ledovou vodou. Vodná vrstva byla promývána diethyletherem, okyselena 2N HCl a extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla důkladně promývána vodou, solným roztokem, sušena nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku při teplotě 25 °C pro získání sloučeniny z názvu ve formě bledě hnědé husté tekutiny (14,1 g, 89 %).

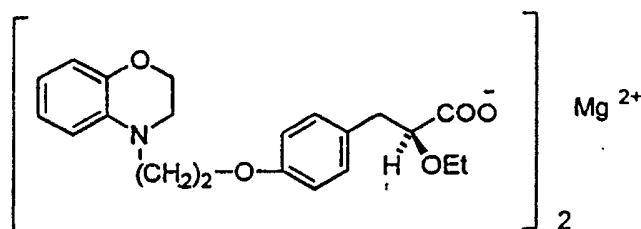
$[\alpha]_{25}^D = -18,3^\circ$ (c = 1,0, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,17 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 2,95 (dd, J = 5,99 a 14,11 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 4,24 a 14,11 Hz, 1H), 3,30 - 3,65 (m, 4H), 3,69 (t, J = 5,49 Hz, 2H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,12 (t, J = 5,49 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 4,38 Hz,

2H), 6,80 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 6,55 - 6,90 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H).

Příklad 76

(-) 3-(4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl)-2-ethoxypropanová kyselina, hořčíková sůl



Hydroxid hořečnatý (1,10 g, 0,0188 mmolů) byl přidán do míchaného roztoku (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (14,0 g, 0,0377 mmolů), získané v příkladu 75, v bezvodém methanolu (12 ml) po dusíkovou atmosférou při teplotě 25 °C a obsah byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a pevná látka byla důkladně rozetřena s bezvodým diethyletherem a sušena za vysokého vakua při teplotě 65 °C (olejová lázeň) po dobu 30 minut pro získání sloučeniny z názvu ve formě bílé pevné látky (12,2 g, 83 %).

Teplota tání: 255 °C - 260 °C.

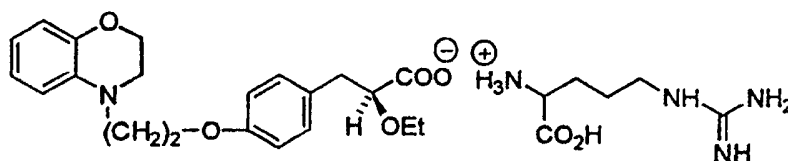
$[\alpha]^{25}_D = -22,3^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH CHCl_3 (1 : 1)).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 0,99 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 2,70 (dd, $J = 8,40$ a 4,12 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 4,12$ a 14,20 Hz, 1H), 3,10 - 3,55 (m, 4H), 3,57 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H),

3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,00 - 4,10 (m, 4H), 6,70 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 6,35 - 6,80 (m, 4H), 7,07 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H).

Příklad 77

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina, argininová sůl



L-arginin (6,16 g, 0,0354 mmolů) ve vodě (20 ml) byl přidán do míchaného roztoku (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny (19,6 g, 0,0395 mmolů), získané v příkladu 75, v ethanolu (300 ml) při teplotě 50 °C, potom byla směs ochlazená na teplotu okolí a míchána po dobu 15 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno azeotropicky použitím toluenu, separovaná pevná látka byla rozetřena s bezvodým diethyletherem, filtrována a sušena za vakua nad CaCl_2 přes noc pro získání sloučeniny z názvu ve formě bíle zbarveného prášku (16,2 g, 76 %).

Teplota tání: 184 °C - 186 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -23,4^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

^1H NMR (CD_3OD): δ 0,99 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H), 1,50 - 1,85 (m, 4H), 2,68 (dd, $J = 8,54$ Hz a 14,22 Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 4,35$ Hz a 14,22 Hz, 1H), 3,00 - 3,20 (m, 3H), 3,25 - 3,48 (m, 4H), 3,56 (t, $J = 5,39$ Hz, 2H), 3,70 (dd, $J = 4,24$, 8,39 Hz, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,66 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 6,75 - 6,35 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu snižují hladinu cukru v krvi, hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a zvyšují hladinu HDL. To bylo prokázáno *in vitro* stejně tak jako *in vivo* pokusy se zvířaty.

Důkaz účinnosti sloučenin

A) *In vitro*

a) Určování hPPAR α aktivity

Ligandová vazebná oblast hPPAR α byla kondenzována na DNA vazebnou oblast kvasinkového transkripčního faktoru GAL4 v eukaryotním vektoru exprese. Použitím superfectu (Qiagen, Německo) jako transfekčního reagentu byly buňky HEK-293 transfektovány tímto plasmidem a reportérovým plasmidem, který nesl luciferázový gen podporovaný GAL4 specifickým promotorem. Sloučenina byla přidána v různých koncentracích 42 hodin po transfekci a přes noc probíhala inkubace. Luciferázová aktivita jako funkce vazebné/aktivační schopnosti pro PPAR α u sloučeniny byla měřena použitím soupravy Packard Luclite (Packard, USA) v přístroji Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag a Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 137 - 141; Superfect Transfection Reagent Handbook. Únor 1997. Qiagen, Německo).

b) Určování hPPAR γ aktivity

Ligandová vazebná oblast hPPAR γ 1 byla kondenzována na DNA vazebnou oblast kvasinkového transkripčního faktoru GAL4 v eukaryotním vektoru exprese. Použitím lipofectaminu (Gibco BRL, USA) jako transfekčního reagentu byly buňky HEK-293 transfektovány tímto plasmidem a reportérovým plasmidem, který nesl luciferázový gen podporovaný GAL4 specifickým promotorem. Sloučenina byla přidána v koncentraci 1 μ M 48 hodin po transfekci a přes noc probíhala inkubace. Luciferázová aktivita jako funkce vazebné/aktivační schopnosti pro PPAR γ 1 u sloučeniny byla měřena použitím soupravy Packard Luclite (Packard, USA) v přístroji Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag a Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 137 - 141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA).

c) Určování inhibiční aktivity HMG CoA reduktázy

Jaterní mikrosomově vázaná reduktáza byla připravena z 2% cholestyraminem krmených krys v polotmavém cyklu. Spektrofotometrické testy byly prováděny v 100 mM KH₂PO₄, 4 mM DTT, 0,2 mM NADPH, 0,3 mM HMG CoA a 125 g jaterního mikrosomového enzymu. Celkový objem reakční směsi byl udržován na 1 ml. Reakce byla započata přidáním HMG CoA. Reakční směs byla inkubována při teplotě 37 °C po dobu 30 minut a bylo zaznamenáváno snižování absorbce na vlnové délce 340 nm. Reakční směs bez substrátu byla použita jako kontrola (Goldstein, J. L a Brown, M. S. Progress in understanding the LDL receptor a HMG CoA reductase, two

membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res. 1984, 25: 1450 - 1461). Testované sloučeniny inhibovaly HMG CoA reduktázový enzym.

B) *In vivo*

a) Účinnost v genetických modelech

Mutace v koloniích laboratorních zvířat a různá citlivost na dietní režimy umožnily vývoj zvířecích modelů s na inzulínu závislým diabetem a hyperlipidemií spojenou s obezitou a rezistencí na inzulín. Genetické modely jako jsou db/db a ob/ob (Diabetes, (1982) 31(1) : 1- 6) myši a Zucker fa/fa krysy byly vyvinuty v různých laboratořích pro pochopení patofyziologie onemocnění a testování účinnosti antidiabetických sloučenin (Diabetes, (1983) 32: 830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46 : 1-57). Homozygotní zvířata, C57 BL/KsJ-db/db myši, vyvinuté v Jackson Laboratory, US, jsou obézní, hyperglykemické, hyperinzulínemické a inzulínově rezistentní (J. Clin. Invest., (1990) 85 : 962-967), zatímco heterozygotní jsou hubené a normoglykemické. U db/db modelu se u myši progresívně vyvíjí inzulínopenie v závislosti na věku, což je znak, který je pozorován u pozdních stádií lidského diabetu typu II, pokud nejsou hladiny cukru v krvi dostatečně kontrolovány. Stav slinivky břišní a jeho průběh se mění v závislosti na modelech. Jelikož tento model připomíná diabetes mellitus typu II, sloučeniny podle předloženého vynálezu byly testovány na aktivitu snižování hladiny cukru a triglyceridů v krvi.

Samci myši C57 BL/KsJ-db/db ve stáří 8 až 14 týdnů, o tělesné hmotnosti v rozmezí od 35 do 60 gramů, chované ve zvěřinci Dr. Reddy's Research Foundation (DRF), byly použity v tomto experimentu. Myším byla poskytována standardní potrava (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) a okyselená voda *ad libitum*. Zvířata, která vykazovala více než 350 mg/dl cukru v krvi byla použita pro testování. Počet zvířat v každé skupině byl 4.

Testované sloučeniny byly suspendovány v 0,25 % karboxymethylcelulóze a podávány testované skupině v dávce 0,1 mg až 30 mg/kg orální sondou denně po dobu 6 dní. Kontrolní skupina dostávala vehikulum (dávka 10 ml/kg). V den 6 byly odebrány vzorky krve jednu hodinu po podání testovaných sloučenin/vehikula pro stanovení biologické aktivity.

Hladiny cukru a triglyceridů v krvi byly měřeny odeběráním krve (100 µl) orbitálním sinem, používající heparinizované kapiláry, do zkumavek obsahujících EDTA, které byly centrifugovány pro získání plasmy. Hladiny glukózy a triglyceridů v plasmě byly měřeny spektrometricky, glukóza oxidázovým respektive glycerol-3-P04 oxidázovým/peroxidázovým enzymem (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India).

Aktivita snižování krevního cukru a triglyceridů u testovaných sloučenina byla vypočítávána pomocí vzorce.

V testu nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky u žádné z uvedených sloučenin podle vynálezu.

Sloučenina	Dávka (mg / kg)	Snížení glukózy v krvi (%)	Snížení triglyceridů (%)
Příklad 41	3	53	27
Příklad 50	3	45	23
Příklad 44	10	47	74

Myši ob/ob ve věku 5 týdnů byly získány z laboratoře Bomholtgard, Dánsko a byly použity ve věku 8 týdnů. Obézní krysy Zucker fa/fa byly získány od IffaCredo, Francie ve věku 10 týdnů a byly použity ve věku 13 týdnů. Zvířata byla udržována v cyklu 12 hodin světla a 12 hodin tmy při teplotě 25 + 1 °C. Zvířatům byla podávána standardní laboratorní potrava (NIN, Hyderabad, India) a voda *ad libitum* (Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I. a Horikoshi, H. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. Diabetes, 1988. 37 : 1549 - 1558).

Testované sloučeniny byly podávány v dávce 0,1 až 30 mg/kg/den po dobu 9 dní. Kontrolní zvířata dostávala vehikulum (0,25 % karboxymethylcelulóza, dávka 10 ml/kg) orální sondou.

Vzorky krve byly odebrány v sytém stavu 1 hodinu po podání látky ve dny 0 a 9 podávání testovaných sloučenin. Krev byla odebírána z retro-orbitálního oblouku heparinizovanou kapilárou do zkumavek obsahujících EDTA. Po centrifugaci byly vzorky plasmy rozděleny pro určování triglyceridů, glukózy, volných mastných kyselin, celkového cholesterolu a inzulinu. Měření plasmových triglyceridů, glukózy a celkového cholesterolu byly prováděny použitím komerčních souprav (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). Volné mastné kyseliny v plasmě byly měřeny použitím komerční soupravy Boehringer Mannheim, Německo. Plasmový inzulin byl měřen použitím RIA soupravy (BARC, Indie). Snížení různých zkoumaných parametrů bylo vypočítáváno pomocí vzorců.

U ob/ob myši byl test orální tolerance glukózy prováděn po 9 dnech ošetřování. Myši byly ponechány hladovět po dobu 5 hodin a byla jim orálně podána glukóza v množství 3 g/kg. Krevní vzorky byly odebírány 0, 15, 30, 60 a 120 minut pro určení hladiny plasmové hladiny glukózy.

Experimentální výsledky, získané u db/db myši, ob/ob myši a Zucker fa/fa krys naznačují, že nové sloučeniny podle předloženého vynálezu také mají terapeutické použití jako profylaxi nebo běžné léčení diabetu, obezity, kardiovaskulárních poruch jako je hypertenze, hyperlipidemie a další onemocnění; jak je známo z literatury, tato onemocnění navzájem souvisejí jedno s druhým.

Hladiny glukózy v krvi a triglyceridů jsou také snižovány při dávkách větších než 10 mg/kg. Normálně je velikost snížení dávkově závislé a zastavuje se u jisté dávky.

b) Aktivita snižování hladiny plasmových triglyceridů a cholesterolu u modelů hypercholesterolemických krys

Samci krys Sprague Dawley (zásoba NIN) byly pěstovány ve zvěřinci DRF. Zvířata byla udržována v cyklu 12 hodin světla a 12 hodiny tmy při teplotě 25 ± 1 °C. Pro experiment byly použity krysy o tělesné hmotnosti v rozmezí 180 - 200 gramů. Zvířata byla učiněna hypercholesterolemickými podáváním 2% cholesterolu a 1 % cholátu sodného přimíchaných do standardní laboratorní potravy [National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, Indie] po dobu 6 dní. V průběhu experimentu byla zvířata držena na téže dietě (Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C a Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis, 1988, 74 215-225).

Testované sloučeniny byly podávány orálně v dávce 0,1 až 30 mg/kg/den po dobu 3 dní. Kontrolní skupina byla ošetřována samotným vehikulem (0,25 % karboxymethylcelulóza, dávka 10 ml/kg).

Vzorky krve byly odebírány v sytém stavu 1 hodinu po podání látky v den 0 a 3 podávání sloučenin. Krev byla odebírána z retro-orbitálního oblouku heparinizovanou kapilárou do zkumavek obsahujících EDTA. Po centrifugaci byly vzorky

plasmy rozděleny pro určování celkového cholesterolu, HDL a triglyceridů. Měření plasmových triglyceridů, celkového cholesterolu a HDL byly prováděny použitím komerčních souprav (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). LDL a VLDL cholesterol byl vypočítáván z dat, získaných pro celkový cholesterol, HDL a triglyceridy. Snížení různých zkoumaných parametrů bylo vypočítáváno pomocí vzorců.

Příkl.č.	Dávka mg/kg	Triglyceridy % snížení	Celkový cholesterol % snížení	HDL % zvýšení	LDL % snížení	VLDL % snížení
27	1	43	57	37	58	79
44	1	50	42	46	44	53

c) Aktivita snižování hladiny plasmových triglyceridů a celkového cholesterolu u myši Swiss albino a morčat

Samci myši Swiss albino (SAM) a samci morčat byly získány od NIN a chovány ve zvěřinci DRF. Všechna tato zvířata byla držena za 12 hodinového cyklu světla a tmy při teplotě 25 ± 1 °C. Zvířatům byla podávána standardní laboratorní potrava (NIN, Hyderabad, India) a voda *ad libitum*. Byly použity SAM o tělesné hmotnosti v rozmezí 20 - 25 g a morčata o tělesné hmotnosti v rozmezí 500 - 700 g (Oliver, P., Plancke, M. O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J a Fruchart, J. C. Effects of fenofibrate, gemfibrozil a nikotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988. 70 : 107 - 114).

Testované sloučeniny byly podávány orálně myším Swiss albino v dávce 0,3 až 30 mg/kg/den po dobu 6 dní. Kontrolní myši dostávaly vehikulum (0,25% karboxymethylcelulóza; dávka 10 ml/kg). Testované sloučeniny byly podávány orálně morčatům v dávce 0,3 až 30 mg/kg/den po dobu 6 dní. Kontrolní zvířata dostávala vehikulum (0,25% karboxymethylcelulóza; dávka 5 ml/kg).

Krevní vzorky byly odebrány v systém stavu 1 hodinu po podání testované sloučeniny v den 0 a 6 ošetřování. Krev byla odebírána z retro-orbitálního oblouku heparinizovanou kapilárou do zkumavek obsahujících EDTA. Po centrifugaci byly vzorky plasmy rozděleny pro určování triglyceridů a celkového cholesterolu (Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H. O., Ed., 1963. 211 - 214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6 : 24 - 27). Měření plasmových triglyceridů, celkového cholesterolu a HDL byly prováděny použitím komerčních souprav (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India).

Sloučenina	Dávka (mg / kg)	Triglycerid snížení (%)
Příklad 33	3	55
Příklad 41	10	54
Příklad 43	3	49
Příklad 63	57	6

c) Aktivita na snižování tělesné hmotnosti u křečků s cholesterolem v krmivu

Samci syrských křečků byli získáni z NIN, Hyderabad, Indie. Zvířata byla chována ve zvěřinci DRF se světelným cyklem 12 hodin světla a 12 hodiny tmy při teplotě 25 ± 1 °C s volným přístupem k potravě a vodě. Zvířatům byla podávána standardní laboratorní potrava NIN s 1 % cholesterolu od doby začátku ošetřování.

Testované sloučeniny byly podávány orálně v dávkách 1 až 30 mg/kg/den po 15 dní. Kontrolní skupině zvířat bylo podáváno vehikulum (voda Mill Q, dávka 10 ml/kg/den). Tělesná hmotnost byla měřena každý třetí den.

Příklad č.	Dávka (mg/kg/den)	Snížení tělesné hmotnosti (%)
Příklad 27	10	12
Příklad 30	10	18

Vzorce pro výpočet

1. Procento snížení cukru v krvi/triglyceridů/celkového cholesterolu byly vypočteny následujícím vzorcem

$$\text{Procento snížení (\%)} = (1 - (TT/OC)/(TC/OC)) \times 100$$

OC = Hodnota kontrolní skupiny v den nula

OT = Hodnota ošetřované skupiny v den nula

TC = Hodnota kontrolní skupiny v den testu

TT = Hodnota ošetřované skupiny v den testu

2. Hladiny LDL a VLDL cholesterolu byly vypočteny následujícím vzorcem

LDL cholesterol v mg/dl =

$$\frac{[\text{Celkový cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \text{triglycerid}/5]}{\text{mg/dl}}$$

VLDL cholesterol v mg/dl =

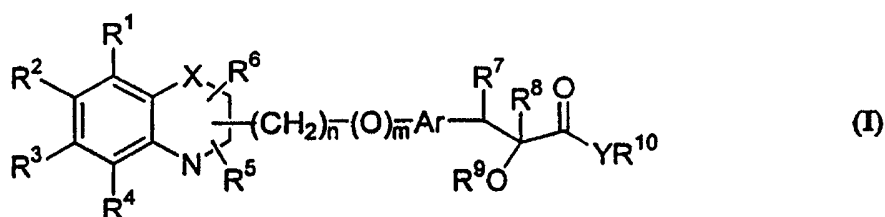
$$\frac{[\text{Celkový cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \text{LDL cholesterol}]}{\text{mg/dl}}$$

Zastupuje:

dr. O. Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



její deriváty, její analogy, její tautomerní formy, její stereoisomery, její polymorfy, její farmaceuticky přijatelné sole, její farmaceuticky přijatelné solváty, ve kterém skupiny R¹, R², R³ a R⁴ a skupiny R⁵, R⁶, pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R⁵ a R⁶ také mohou

představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu nebo vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu s R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího

skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku nebo NR^{12} , kde R^{12} představuje atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} a R^{12} spolu mohou vytvářet 5 nebo 6 člennou cyklickou strukturu obsahující atomy uhlíku, alespoň jeden atom dusíku, která popřípadě může obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo atom dusíku;

vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které skupiny $R^1 - R^4$ a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, jsou substituované a substituenty na zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, thio nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl,

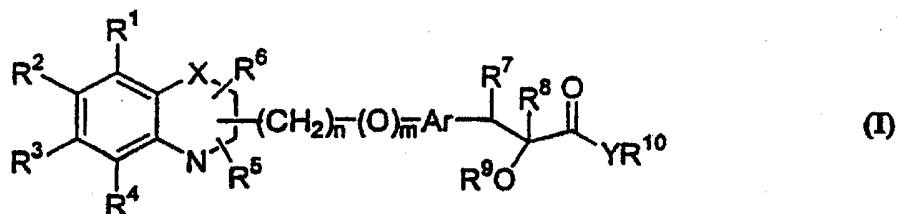
alkylamino, alkylthio, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty.

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které skupiny R^5 , R^6 , vázané k atomu uhlíku, jsou substituované a substituenty na zvoleny ze souboru, zahrnujícího atomy halogenu, skupiny hydroxy, acyl, acyloxy a amino.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar představuje nesubstituovaný nebo substituovaný divalentní fenylen, naftylen, pyridyl, chinoliny, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, pyrazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde substituenty skupiny R^9 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny hydro nebo nitro nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty.

6. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I)



jejích derivátů, jejích analogů, jejích tautomerních forem, jejích stereoisomerů, jejích polymorfů, jejích farmaceuticky přijatelných solí, jejích farmaceuticky přijatelných solvátů, ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou

představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 a R^8 spolu vytváří vazbu;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku;

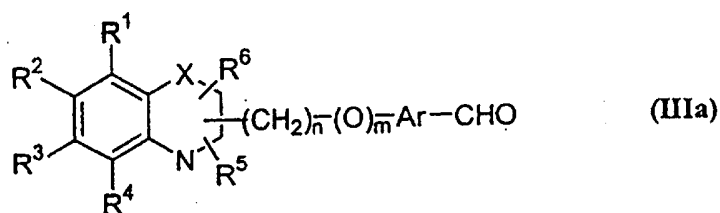
vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

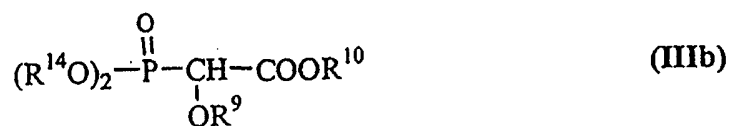
m je celé číslo 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:

a) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa)

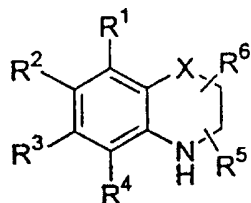


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIb)



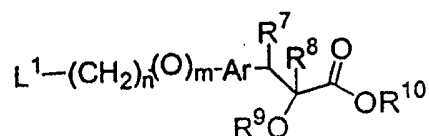
ve které R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam s vyloučením atomu vodíku a R^{14} představuje (C_1-C_6) -alkyl, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

b) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIc)



(IIIc)

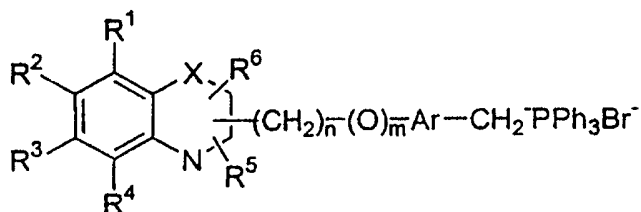
ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIId)



(IIIId)

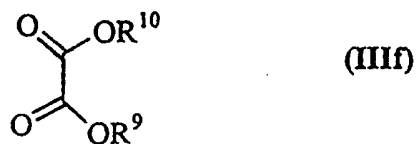
ve kterém R^7 a R^8 spolu představují vazbu a všechny další symboly mají výše uvedený význam a L^1 je odštěpielná skupina, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

c) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIe)



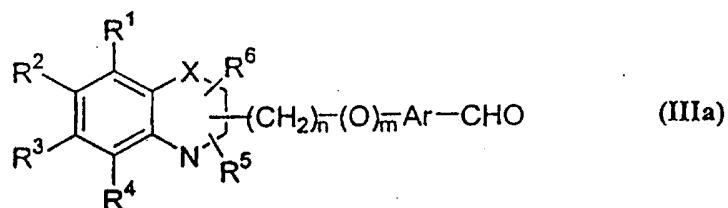
(IIIe)

ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIIf)

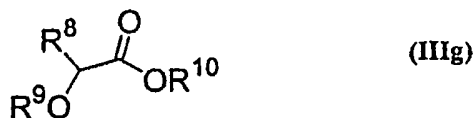


ve kterém $\text{R}^9 = \text{R}^{10}$ a mají výše uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

d) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa)

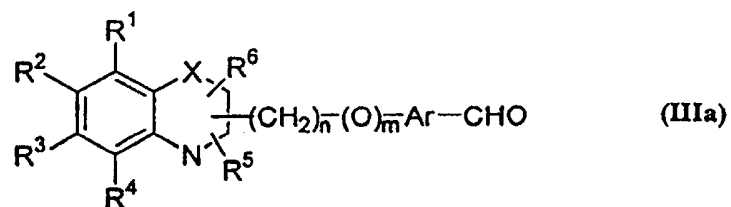


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIg)



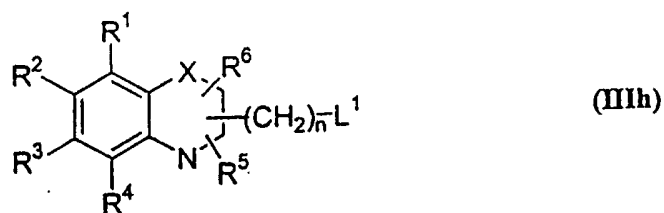
ve kterém R^8 představuje atom vodíku, R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše po dehydrataci; nebo

e) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa)

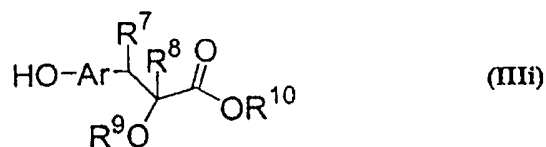


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, s Wittigovým reagentem; nebo

f) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIh)

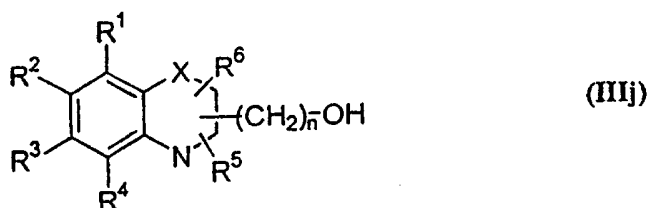


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam a L^1 představuje odštěpitelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce (IIIi)

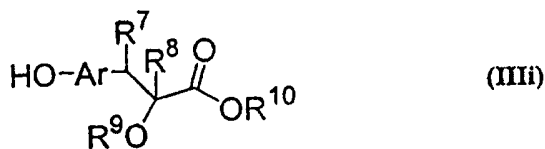


ve kterém R^7 a R^8 představují vazbu a R^9 , R^{10} a Ar mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše, ve kterém m představuje číslo 1 a všechny další symboly mají výše uvedený význam; nebo

g) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIj)



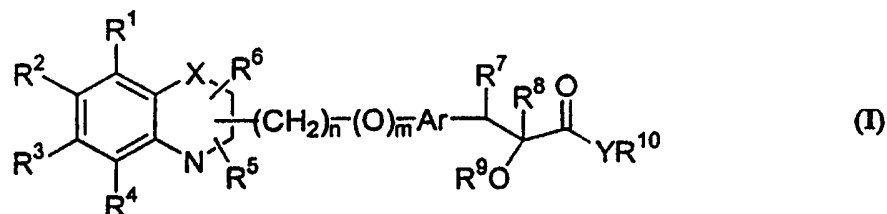
ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIi)



ve kterém R^7 a R^8 představují vazbu a R^9 , R^{10} a Ar mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného, ve kterém m představuje číslo 1 a všechny další symboly mají výše uvedený význam; a

popřípadě přeměna sloučeniny obecného vzorce (I) získané libovolným z výše uvedených způsobů, na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo farmaceuticky přijatelný solvát.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I)



jejích derivátů, jejích analogů, jejích tautomerních forem, jejích stereoisomerů, jejích polymorfů, jejích farmaceuticky přijatelných solí, jejích farmaceuticky přijatelných solvátů, ve kterém skupiny R^1, R^2, R^3 a R^4 a skupiny R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl,

heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku;

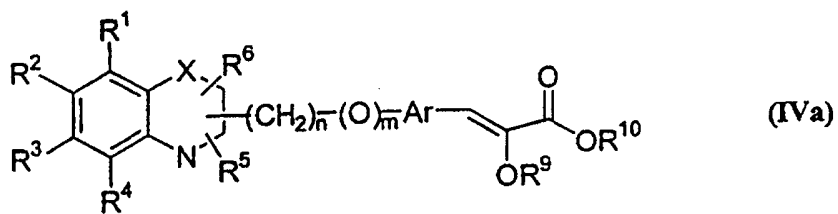
vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

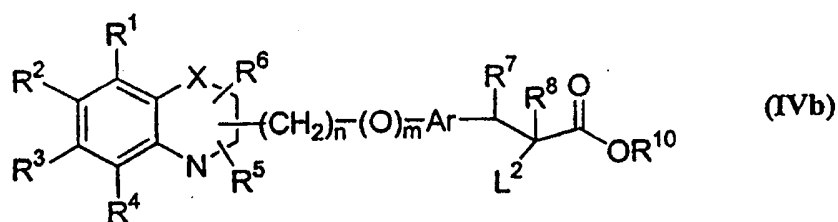
vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:

a) redukce sloučeniny obecného vzorce (IVa)



která představuje sloučeninu obecného vzorce (I), ve kterém R^7 a R^8 spolu představují vazbu a Y představuje atom kyslíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, připravené libovolným způsobem podle nároku 6, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^7 a R^8 představují atom vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam; nebo

b) reakce sloučeniny obecného vzorce (IVb)

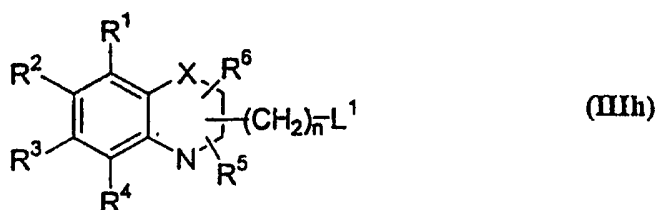


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, R^{10} má výše uvedený význam s výjimkou vodíku a L^2 je odštěpitelná skupina, s alkoholem obecného vzorce (IVc)

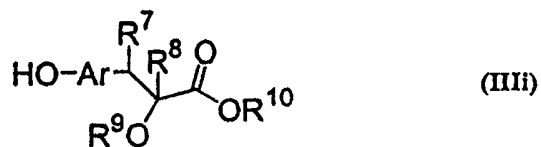


ve kterém R^9 představuje nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

c) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIh)

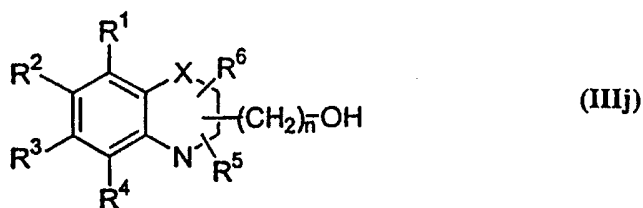


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam a L^1 je odštěpitelná skupina, se sloučeninou obecného vzorce (IIIi)

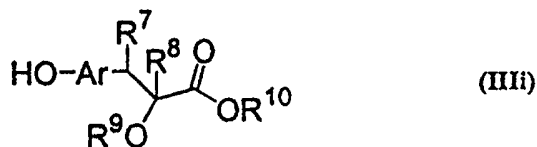


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše, ve kterém m představuje číslo 1 a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam; nebo

d) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIj)



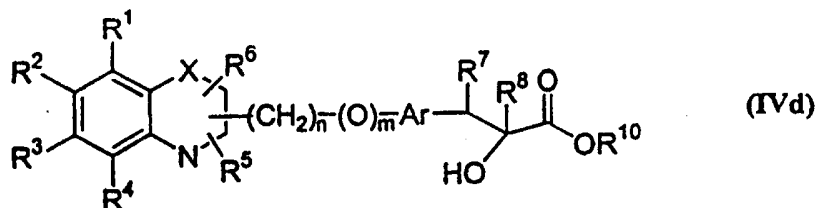
ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIi)



ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše, ve kterém m představuje číslo 1 a všechny ostatní symboly mají

výše uvedený význam; nebo

e) reakce sloučeniny obecného vzorce (IVd)

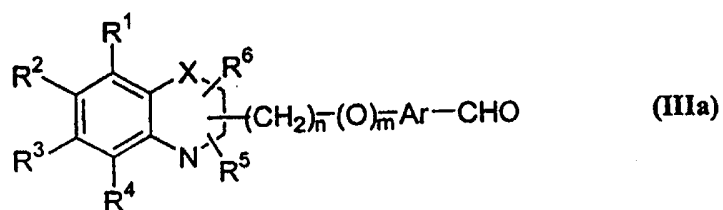


která představuje sloučeninu obecného vzorce (I), ve které R^9 představuje atom vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IVe)

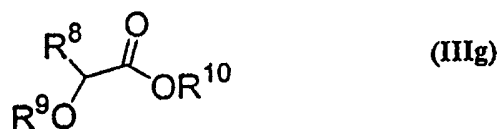


ve kterém R^9 představuje nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl a L^2 představuje atom halogenu, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

f) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa)

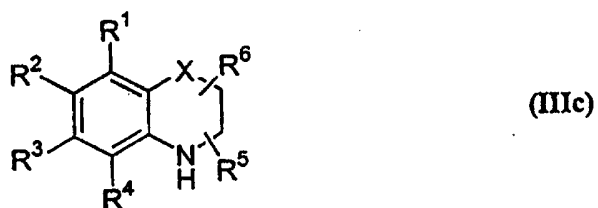


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIIg)

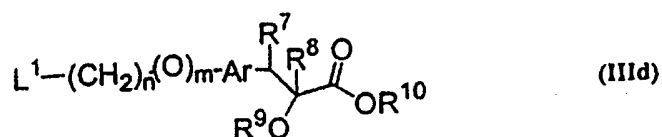


ve kterém R^8 představuje atom vodíku a R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) po dehydroxylaci; nebo

g) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIc)

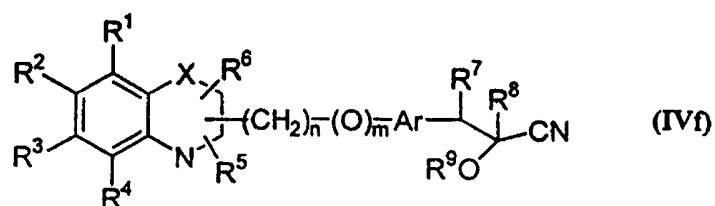


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IIId)



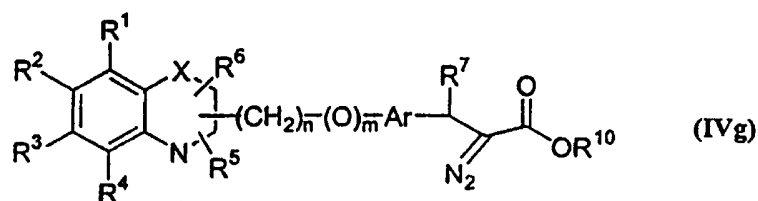
ve kterém L^1 je odštěpitelná skupina a všechny další symboly mají výše uvedený význam, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

h) přeměna sloučeniny obecného vzorce (IVf)



ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam na sloučeninu obecného vzorce (I) uvedeného výše; nebo

i) reakce sloučeniny obecného vzorce (IVg)



ve které R^{10} má výše uvedený význam s výjimkou vodíku a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (IVc)

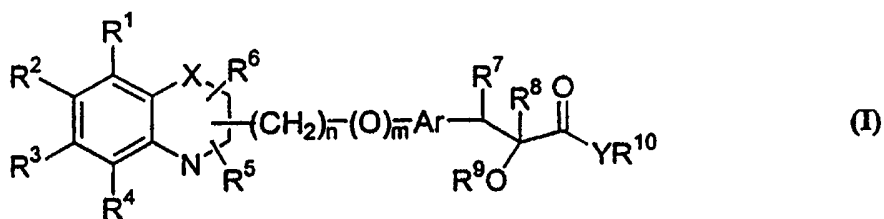


ve kterém R^9 představuje nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl, pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše; a

popřípadě separace sloučeniny obecného vzorce (I) získané libovolným z výše uvedených způsobů, na její stereoisomery; a

popřípadě přeměna sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejích stereoisomerů získaných libovolným z výše uvedených způsobů, na farmaceuticky přijatelné sole nebo farmaceuticky přijatelné solváty.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I)



jejích derivátů, jejích analogů, jejích tautomerních forem, jejích stereoisomerů, jejích polymorfů, jejích farmaceuticky přijatelných solí, jejích farmaceuticky

přijatelných solvátů, ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo

aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu nebo R^7 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje NR^{12} , kde R^{12} představuje atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} a R^{12} spolu mohou vytvářet 5 nebo 6 člennou cyklickou strukturu obsahující atomy uhlíku, alespoň jeden atom dusíku, která může popřípadě obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo atom dusíku;

vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána

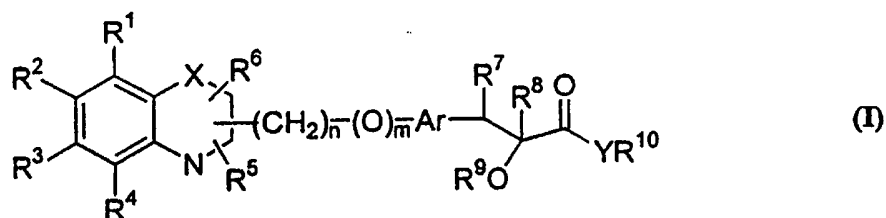
prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:

a) redukce sloučeniny obecného vzorce (I)

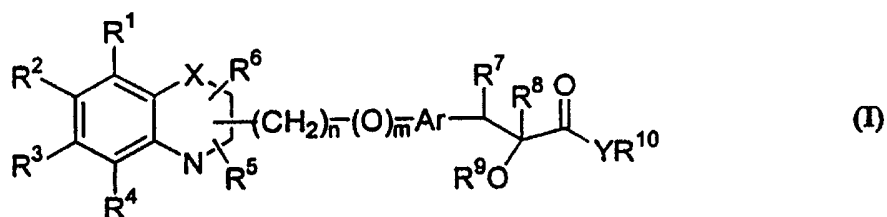


ve kterém všechny symboly mají výše uvedený význam a Y představuje atom kyslíku, YR¹⁰ představuje atom halogenu nebo COYR¹⁰ představuje smíšenou anhydridovou skupinu s odpovídajícím aminem obecného vzorce NHR¹⁰R¹², kde R¹⁰ a R¹² mají výše uvedený význam, a popřípadě

b) separace sloučeniny obecného vzorce (I) na její stereoisomery a popřípadě

c) přeměna sloučeniny obecného vzorce (I) získané libovolným z výše uvedených způsobů na farmaceuticky přijatelné sole nebo farmaceuticky přijatelné solváty.

9. Sloučenina obecného vzorce (I)



její deriváty, její analogy, její tautomerní formy, její stereoisomery, její polymorfy, její farmaceuticky přijatelné sole, její farmaceuticky přijatelné solváty, ve kterém skupiny R^1, R^2, R^3 a R^4 a skupiny R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino,

aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 a R^8 spolu vytváří vazbu;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku;

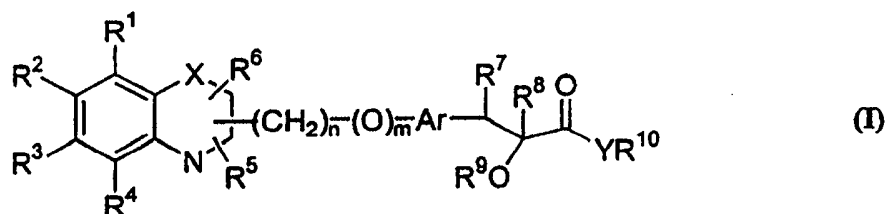
vazebná skupina $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O})_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

vyrobená způsobem podle nároku 6.

10. Sloučenina obecného vzorce (I)



její deriváty, její analogy, její tautomerní formy, její stereoisomery, její polymorfy, její farmaceuticky přijatelné sole, její farmaceuticky přijatelné solváty, ve kterém skupiny R^1, R^2, R^3 a R^4 a skupiny R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl,

heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje atom kyslíku;

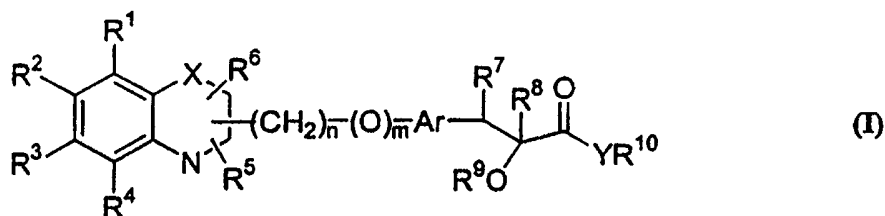
vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

vyrobená způsobem podle nároku 7.

11. Sloučenina obecného vzorce (I)



její deriváty, její analogy, její tautomerní formy, její stereoisomery, její polymorfy, její farmaceuticky přijatelné sole, její farmaceuticky přijatelné solváty, ve kterém skupiny R^1, R^2, R^3 a R^4 a skupiny R^5, R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou

kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu nebo R^7 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

Y představuje NR^{12} , kde R^{12} představuje atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} a R^{12} spolu mohou vytvářet 5 nebo 6 člennou cyklickou strukturu obsahující atomy uhlíku, alespoň jeden atom dusíku, která může popřípadě obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo atom dusíku;

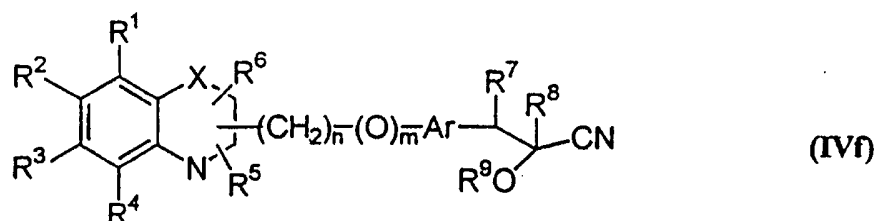
vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

vyrobená způsobem podle nároku 8.

12. Meziprodukt obecného vzorce (IVf)



ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl,

aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo substituovanou aralkylovou skupinu nebo R^7 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu se sousedící skupinou R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

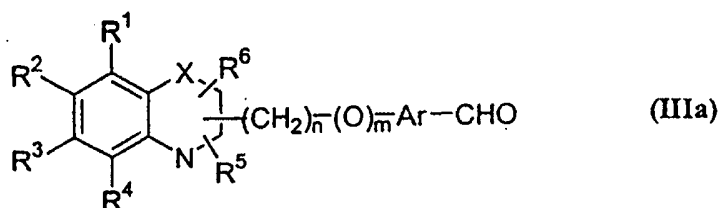
vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

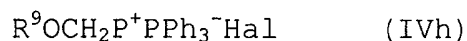
m je celé číslo 0 nebo 1.

13. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IVf) podle nároku 12, ve kterém R^7 a R^8 představují atom vodíku a všechny ostatní symboly mají význam definovaný v nároku 12, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující kroky:

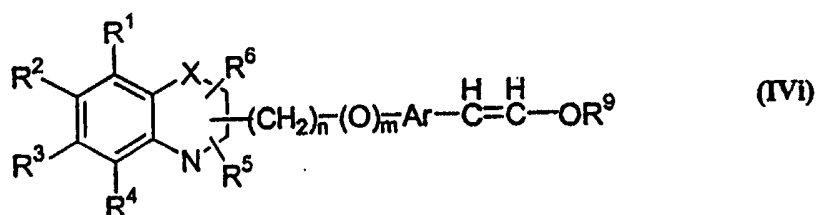
a) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIa)



ve kterém všechny symboly mají význam uvedený v nároku 12, se sloučeninou obecného vzorce (IVh)

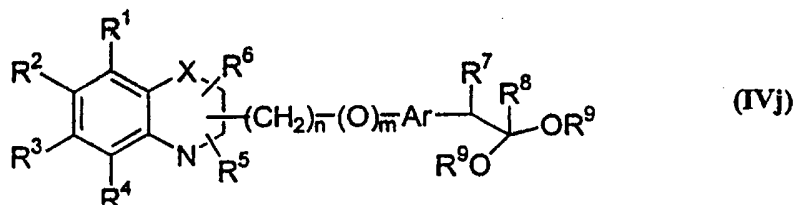


ve kterém R^9 představuje nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl a Hal představuje atom halogenu, pro získání sloučeniny obecného vzorce (IVi)



ve kterém R^9 má výše uvedený význam s výjimkou vodíku a všechny ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12;

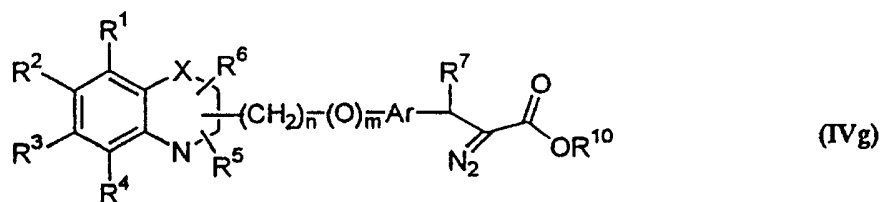
b) reakce sloučeniny obecného vzorce (IVi) s alkoholem obecného vzorce R^9OH , kde R^9 má výše uvedený význam s výjimkou vodíku, pro získání sloučeniny obecného vzorce (IVj)



ve kterém R^7 a R^8 představují atom vodíku a R^9 má výše uvedený význam s výjimkou vodíku a všechny ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12,

c) reakce sloučeniny obecného vzorce (IVj) získané výše s trialkylsilylkyanidem pro získání sloučeniny obecného vzorce (IVf), ve kterém R^7 a R^8 představují atom vodíku a všechny ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 12.

14. Meziprodukt obecného vzorce (IVg)



ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy,

aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku; R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo

substituovanou aralkylovou skupinu;

R^{10} představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

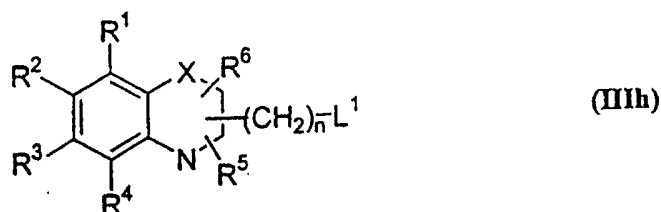
vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

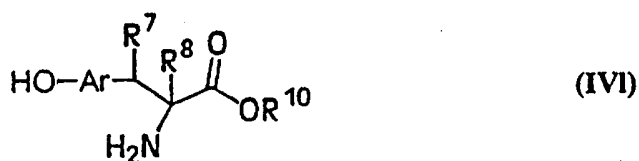
m je celé číslo 0 nebo 1.

15. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IVg) podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující kroky:

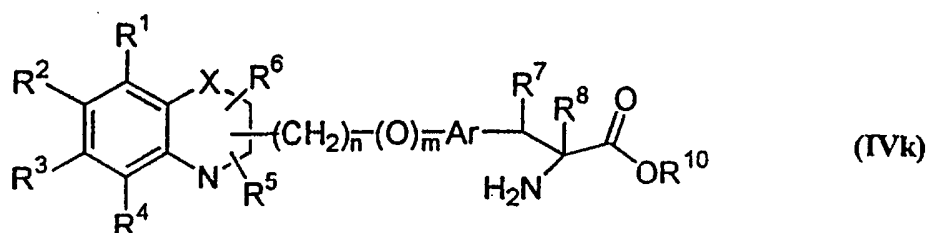
a) reakce sloučeniny obecného vzorce (IIIh)



ve kterém L^1 je odštěpitelná skupina a všechny ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 14, se sloučeninou obecného vzorce (IVl)



ve kterém R^8 představuje atom vodíku a všechny ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 14, pro získání sloučeniny obecného vzorce (IVk)



ve kterém R^8 představuje atom vodíku a všechny ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 14,

b) reakce sloučeniny obecného vzorce (IVk) získané výše uvedeným způsobem s diazotizačním činidlem pro získání pro získání sloučeniny obecného vzorce (IVg) ve všechny symboly mají význam uvedený v nároku 14.

16. Sloučenina podle nároku 1, která je zvolena ze souboru, zahrnujícího

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxyprenoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxyprenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxyprenoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-

05.12.01

yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (E)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (Z)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(±) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(+) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

(-) Methyl 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypromanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

Ethyl (E)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

Ethyl (Z)-3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

(±) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypromanoát;

(+) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-

yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-(4-methyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

Ethyl (E/Z)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (E)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát;

Ethyl (Z)-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropenoát;

(±) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) Methyl 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-

5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanamid;

05.12.01

(-) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) N-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(+) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(-) N-benzyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanamid;

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-

yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;
(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanová kyselina a její soli;
(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-

2-benzyloxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-benzyloxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-butoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-butoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-butoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-hexyloxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-hexyloxypropanová kyselina a její soli; (-) 3-[4-[2-(2,3-
dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-
hexyloxypropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-
2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-
yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-
yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxipropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-

yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(+) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(-) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(±) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(+) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(-) Methyl 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát;

(±) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 4-nitrofenyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) 4-nitrofenyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) 4-nitrofenyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanoát;

(±) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(+) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(-) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanová kyselina a její soli;

(±) 4-nitrofenyl-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(+) 4-nitrofenyl-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát;

(-) 4-nitrofenyl-3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanoát.

16. Sloučenina podle nároku 1, kde farmaceuticky přijatelná sůl je zvolena ze solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,

N,N'-difenylethylenediaminu, N,N'-dibenzylethylenediaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí.

18. Sloučenina podle nároků 1 a 16, zvolená ze solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylenediaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylenediaminu, N,N'-difenylethylenediaminu, N,N'-dibenzylethylenediaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,

fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-
[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-
ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,
N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-
benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu,
dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu,
dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,
aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,
glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,
leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu,
cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,
ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,
fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-
[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-
ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,

piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,

glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-

diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-

benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxid cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxid cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia

nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)methylbenzofuran-5-yl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,

hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,

glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,
N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-
benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu,
dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu,
dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,
aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,
glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,
leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu,
cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,
ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,
fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 2-
methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-
yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,
N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-

benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny; solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia

nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (±) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,

piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,

leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 2-(2-fluorbenzyl)-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (±) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-

diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu,

dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia

nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia

nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,

triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,

leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-

ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-

ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-

diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu,

dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[6-

[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[6-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]naftyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,

triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

hydroxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu,

cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hydroxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-

diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

hydroxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu,

dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

hydroxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

hydroxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
 diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
 diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
 ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
 hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
 piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
 triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
 tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,
 N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-
 benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu,
 dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu,
 dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,
 aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,
 glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,
 leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu,
 cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,
 ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,
 fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
 nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-
 [2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-
 benzyloxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
 diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
 diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
 ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
 hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
 piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
 triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,

tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,

ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-benzyloxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-

ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

butoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,

aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-butoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (±) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

hexyloxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,
N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-
benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu,
dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu,
dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,
aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,
glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,
leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu,
cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,
ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,
fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-
[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

hexyloxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,

N,N'-difenylethylenediaminu, N,N'-dibenzylethylenediaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxid cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylenediaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylenediaminu, N,N'-difenylethylenediaminu, N,N'-dibenzylethylenediaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxid cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,

ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-

fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,

hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,

aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,

N,N'-difenylethyldiaminu, N,N'-dibenzylethyldiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny; solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethyldiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethyldiaminu, N,N'-difenylethyldiaminu, N,N'-dibenzylethyldiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,

fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 2-
methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-
yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,
hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu,
piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu,
triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu,
tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,
N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-
benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu,
dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu,
dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu,
aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,
glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu,
leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu,
cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu,
ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,
fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia
nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 2-
methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-
yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-
diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-
diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-
ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu,

hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny; solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetyylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu,

glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny; soli Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidu cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 2-methyl-3-[4-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-fenoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu, N,N'-difenylethylendiaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxidů cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí ($\pm$) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

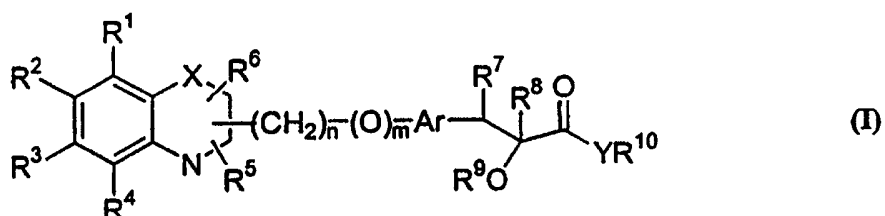
solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylethylendiaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylendiaminu,

N,N'-difenylethylenediaminu, N,N'-dibenzylethylenediaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxid cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu, fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (+) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny;

solí Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, N,N'-diacetylenediaminu, betainu, kofeinu, 2-diethylaminoethanolu, 2-dimethylaminoethanolu, N-ethymorfolinu, N-ethylpiperidinu, glukaminu, glukosaminu, hydrabaminu, isopropylaminu, methylglukaminu, morfolinu, piperazinu, piperidinu, prokainu, purinů, theobrominu, triethylaminu, trimethylaminu, tripropylaminu, tromethaminu, diethanolaminu, megluminu, ethylenediaminu, N,N'-difenylethylenediaminu, N,N'-dibenzylethylenediaminu, N-benzylfenylethylaminu, cholinu, hydroxid cholinu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, dialkylaminu, trialkylaminu, thiaminu, aminopyrimidinu, aminopyridinu, purinu, spermidinu, alkylfenylaminu, glycinolu, fenylglycinolu, glycinu, alaninu, valinu, leucinu, isoleucinu, norleucinu, tyrosinu, cystinu, cysteinu, methioninu, prolinu, hydroxyprolinu, histidinu, ornithinu, lysinu, argininu, serinu, threoninu,

fenylalaninu, guanidinu, substituovaného guanidinu, amonia nebo substituovaného amonia nebo hlinitých solí (-) 3-[4-(4-benzyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxyfenyl]-2-ethoxypropanové kyseliny.

19. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I)



podle nároků 1 až 5 nebo sloučeninu podle nároků 16 a 18 a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo, excipient nebo solvát.

20. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5 nebo sloučeninu podle nároků 16 a 18 a inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinu nikotinovou, cholestyramin, cholestipol, probucol nebo jejich kombinace a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo, excipient nebo solvát.

21. Farmaceutická kompozice podle nároků 19 a 20 ve formě tablety, kapsle, prášku, sirupu, roztoku nebo suspenze.

22. Farmaceutická kompozice podle nároků 19 a 20 pro léčení a/nebo prevenci diabetu typu II, netolerance glukózy,

leptinové rezistence, dyslipidemie, poruch vztahujících se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, rezistence na inzulin, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistých ledvinových onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, nefropatie, poruch vztahujících se k aktivaci buněk endotelu, psoriázy, polycystického vaječnickového syndromu (PCOS), použitelná jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci, jako činidlo při zánětech a při léčení diabetických komplikací, osteoporózy, zánětlivých střevních onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitidy, retinopatie, arteriosklerózy, xanthomu nebo rakoviny.

23. Způsob prevence nebo léčení hypercholesteremie, obezity s příznivými účinky na hyperlipemii, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pacientovi, který má jejich potřebu.

24. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že onemocnění je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahující se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, rezistence na inzulin, ateroskleróza,

hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu nebo hypertenzní nefrosklerózy, psoriáza, polycystický vaječnickový syndrom (PCOS), demence, diabetické komplikace a osteoporóza.

25. Způsob podle nároku 23 pro léčení a/nebo prevenci poruch vztahujících se k syndromu X, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání agonisty PPAR α a/nebo PPAR γ obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pacientovi, který má jejich potřebu.

26. Způsob snižování celkového cholesterolu, tělesné hmotnosti, krevní plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v plasmě **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pacientovi, který má jejich potřebu.

27. Způsob prevence nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání pacientovi, který má jeho potřebu, účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků

16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 v kombinaci nebo souběžně s inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinou nikotinové, cholestyraminem, colestipolem nebo probucolem nebo jejich kombinacemi během takové doby, aby působily synergicky.

28. Způsob podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že onemocněním je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahující se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahující se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječnickový syndromu (PCOS), jako inhibitory aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a léčbu diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevním onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

29. Způsob podle nároku 27 pro léčení a/nebo prevenci poruch vztahujících se k syndromu X, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání pacientovi, který má jeho potřebu, agonisty PPAR α a/nebo PPAR γ obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 a inhibitorů HMG CoA reduktázy, fibrátů, kyseliny nikotinové, cholestyraminu, colestipolu nebo probucolu nebo jejich

kombinací během takové doby, aby působily synergicky.

30. Způsob snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v plasmě, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání pacientovi, který má její potřebu, sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 v kombinaci nebo souběžně s inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinou nikotinové, cholestyraminem, colestipolem nebo probucolem nebo jejich kombinacemi během takové doby, aby působily synergicky.

31. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pro prevenci nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus.

32. Použití sloučeniny podle nároku 31, kde onemocnění je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahujících se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní

nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahujících se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndrom (PCOS), použitelné jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a při léčení diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevní onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

33. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pro snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v plasmě.

34. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 v kombinaci nebo souběžně s inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinou nikotinovou, cholestyraminem, colestipolem nebo probucolem nebo jejich kombinacemi, které mohou být podávány společně nebo během takové doby, aby působily synergicky, pro prevenci nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus.

35. Použití sloučeniny podle nároku 34, kde onemocnění je

diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahující se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahující se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndrom (PCOS), použitelné jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a při léčení diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevní onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

36. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 v kombinaci nebo souběžně s inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinou nikotinovou, cholestyraminem, colestipolem nebo probucolem pro snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v plasmě.

37. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 přípravu léčiva pro prevenci nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na

inzulín je základní patofyziologický mechanismus.

38. Použití sloučeniny podle nároku 37, kde onemocnění je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahujících se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahujících se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndrom (PCOS), použitelné jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a při léčení diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevní onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

39. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pro přípravu léčiva pro snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v plasmě.

40. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pro přípravu léčiva v kombinaci nebo souběžně s inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinou nikotinovou,

cholestyraminem, colestipolem nebo probucolem pro prevenci nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus.

41. Použití sloučeniny podle nároku 40, kde onemocnění je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahující se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahující se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječnickový syndrom (PCOS), použitelné jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a při léčení diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevní onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

42. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 pro přípravu léčiva v kombinaci nebo souběžně s inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinou nikotinovou, cholestyraminem, colestipolem nebo probucolem pro snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v

plasmě.

43. Léčivo pro prevenci nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus, obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20.

44. Léčivo podle nároku 43, kde onemocnění je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahujících se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahujících se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndrom (PCOS), použitelné jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a při léčení diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevní onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

45. Léčivo pro snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných

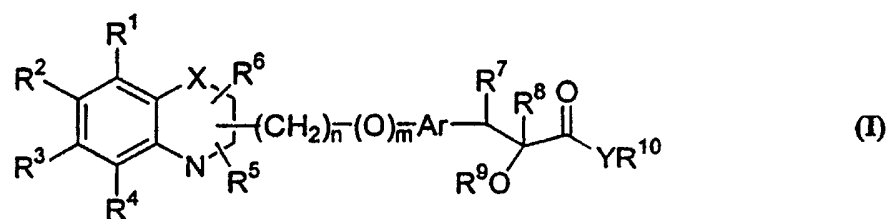
mastných kyselin v plasmě obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20.

46. Léčivo pro prevenci nebo léčení hyperlipidemie, hypercholesteremie, hyperglykemie, osteoporózy, obezity, netolerance glukózy, leptinové rezistence, rezistence na inzulin nebo onemocnění, ve kterých je rezistence na inzulin je základní patofyziologický mechanismus, obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 a inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinu nikotinovou, cholestyramin, colestipol nebo probucol.

47. Léčivo podle nároku 46, kde onemocnění je diabetes typu II, porušená tolerance glukózy, dyslipidemie, poruchy vztahující se k syndromu X jako je hypertenze, obezita, ateroskleróza, hyperlipidemie, koronární arteriální onemocnění a další kardiovaskulární poruchy, jistá ledvinová onemocnění včetně glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vztahující se k aktivaci buněk endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndrom (PCOS), použitelné jako inhibitor aldóza reduktázy, pro zlepšení kognitivních funkcí při demenci a při léčení diabetických komplikací, osteoporóza, zánětlivá střevní onemocnění, myotonní dystrofie, pankreatitida, arterioskleróza, xanthom nebo rakovina.

48. Léčivo pro snižování plasmové hladiny glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a volných mastných kyselin v plasmě obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 5, 9 až 11 nebo sloučeniny podle nároků 16 nebo 18 nebo farmaceutické kompozice podle nároků 19 nebo 20 a inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, kyselinu nikotinovou, cholestyramin, colestipol nebo probukol.

49. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I)



jejích derivátů, jejích analogů, jejích tautomerních forem, jejích stereoisomerů, jejích polymorfů, jejích farmaceuticky přijatelných solí, jejích farmaceuticky přijatelných solvátů, ve kterém skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a skupiny R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu uhlíku, mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku, atom halogenu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino,

aralkylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl,
 aralkoxykarbonyl, alkylthio, alkoxykarbonylamino,
 aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovou
 kyselinu nebo její deriváty nebo sulfonovou kyselinu nebo
 její deriváty; jedna nebo obě skupiny R^5 a R^6 také mohou
 představovat oxo skupinu, pokud jsou vázány k atomu uhlíku;
 R^5 , R^6 , pokud jsou vázány k atomu dusíku, představují atom
 vodíku, skupiny hydroxy, formyl nebo nesubstituované nebo
 substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího
 alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl,
 heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy,
 amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino,
 aralkylamino, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy,
 heteroaralkoxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl,
 aralkoxykarbonyl, alkylthio, deriváty karboxylové kyseliny
 nebo deriváty sulfonové kyseliny;

X představuje heteroatom zvolený ze souboru, zahrnujícího
 atom kyslíku a atom síry nebo NR^{11} , kde R^{11} představuje atom
 vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny,
 zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl,
 aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo
 aralkoxykarbonyl;

Ar představuje nesubstituovanou nebo substituovanou
 divalentní jednoduchou nebo kondenzovanou aromatickou nebo
 heterocyklickou skupinu;

R^7 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom
 halogenu, nižší alkyl nebo nesubstituovanou nebo
 substituovanou aralkylovou skupinu nebo vytváří vazbu spolu
 se sousedící skupinou R^8 ;

R^8 představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, alkoxy, atom

halogenu, nižší alkylovou skupinu, acyl nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aralkyl nebo R^8 vytváří vazbu spolu s R^7 ;

R^9 představuje atom vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny zvolené ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} představuje atom vodíku;

Y představuje atom kyslíku nebo NR^{12} , kde R^{12} představuje atom vodíku, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

R^{10} a R^{12} spolu mohou vytvářet 5 nebo 6 člennou cyklickou strukturu obsahující atomy uhlíku, alespoň jeden atom dusíku, která popřípadě může obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku a atom síry nebo atom dusíku;

vazebná skupina $-(CH_2)_n-(O)_m-$ může být vázána prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu uhlíku;

n je celé číslo v rozmezí 1-4 a

m je celé číslo 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že zahrnuje hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^{10} představuje nesubstituované nebo substituované skupiny, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl a všechny ostatní symboly mají výše uvedený význam.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík