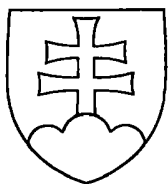


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(11), (21) Číslo dokumentu:

48-2001

- (22) Dátum podania prihlášky: 9. 7. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky 98/09164
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 17. 7. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 9. 2001
Vestník ÚPV SR č : 09/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/04831
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/04011

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

**C07D319/06,
C07D319/08,
A61K 31/335**

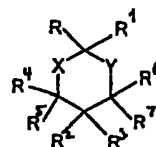
(71) Prihlasovateľ: **MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;**

(72) Pôvodca: **Berthelon Jean-Jacques, Lyon, FR;
Guerrier Daniel, Saint Genis Laval, FR;
Raspé Eric, Mouscron, BE;
Zeiller Jean-Jacques, Lyon, FR;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Cyklické zlúčeniny vhodné na liečenie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetu, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:
Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na predchádzanie alebo ošetrovanie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetu.



(I)

PV 48-2001

Cyklické zlúčeniny vhodné na liečenie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

Vynález sa týka cyklických zlúčenín vhodných na liečenie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú. Vynález sa týka tiež použitia týchto zlúčenín na výrobu liečiv určených na liečenie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes.

Doterajší stav techniky

Vo väčšine krajín zostávajú kardiovaskulárne choroby jednou z hlavných príčin úmrtnosti. Pri približne tretine mužov sa vyvíja hlavné kardiovaskulárne ochorenie pred dosiahnutím veku 60 rokov, u žien to je menšie nebezpečenstvo (pomer 1 k 10). Toto ochorenie pribýva ešte viac s vekom (po 65 rokoch veku, ženy sa stávajú rovnako zraniteľné kardiovaskulárnymi chorobami ako muži). Cievne ochorenia ako koronárna choroba, cerebrovaskulárne príhody, restenóza a periférne cievne ochorenie zostávajú hlavnou príčinou úmrtnosti a chorôb v celom svete.

Hoci stravovanie a životný štýl môžu urýchľovať vývoj kardiovaskulárnych ochorení, je genetická predispozícia vedúca k dyslipidémii postačujúcim činiteľom pre kardiovaskulárne obťaženie a smrť.

Zdá sa, že vývoj aterosklerózy sa viaže hlavne k dyslipidémii, ktorou je abnormálna hladina lipoproteínov v krvnej plazme. Táto dysfunkcia sa prejavuje hlavne koronárnym ochorením, diabetes a obezitou.

Úsilie na vysvetlenie vývoja aterosklerózy bolo zamerané hlavne na metabolizmus cholesterolu a na metabolizmus triglyceridov.

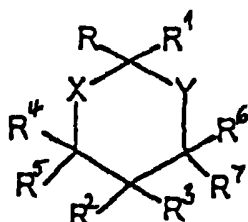
Avšak na základe výskumných štúdií Randla a kol. (Lancet, str. 785 až 789, 1963) bola navrhnutá originálna koncepcia: cyklus glukóza-mastná kyselina čiže Randlov cyklus, ktorý opisuje reguláciu rovnováhy medzi metabolizmom lipidov na základe triglyceridov a cholesterolu a oxidácie glukózy. Na základe tohto konceptu bol teraz vyvinutý originálny program, ktorého zámerom je nájsť nové zlúčeniny, ktoré pôsobia súčasne na metabolizmus lipidov a glukózy.

Fibráty sú dobre známe terapeutické činidlá s mechanizmom pôsobenia cestou peroxizomových proliferátorových aktivovaných receptorov ("Peroxisome Proliferator Activated Receptors"). Tieto receptory sú hlavnými regulátormi metabolizmu lipidov v pečeni (PPAR α izoform). V posledných 10 rokoch boli opísané tiazolidíndiony ako silné hypoglykemické činidlá pre zvieratá aj ľudí. Uvádza sa, že tiazolidíndiony sú silné selektívne aktivátory inej formy PPAR: PPAR γ (Lehmann a kol., J. Biol. Chem. 270, str. 12953 až 12956, 1995).

Teraz bola objavená nová trieda zlúčenín, ktoré sú silnými aktivátormi izoformou PPAR α a PPAR γ . Vďaka tejto aktivite majú tieto nové zlúčeniny podstatný hypolipidemický a hypoglykemický účinok.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

kde znamená

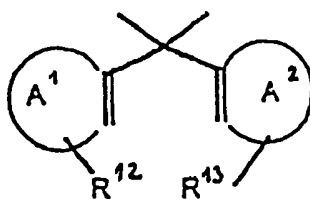
X a Y od seba nezávisle metylénovú skupinu, atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu $-NR^a-$, kde znamená R^a atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, alebo trojčlennú až desaťčlennú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, pričom arylová a heterocyklická skupina sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami Z,

R atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, ftalamidoalkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_p-COOR^b$, kde znamená p celé číslo 0 až 6 a R^b atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alebo R znamená arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, alebo trojčlennú až desaťčlennú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylová a heterocyklická skupina vo význame R sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami Z a alkylénovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka,

R^1 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami W, ďalej znamená skupinu $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, kde znamená R^8 a R^9 od seba nezávisle atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_t-COOR^c$, kde znamená t celé číslo 0 až 6 a R^c atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alebo R^1 znamená skupinu $-CONR^{10}R^{11}$, kde znamená R^{10} a R^{11} od seba nezávisle atóm vodíka, alky-

lovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu R^dO-CO- alkylovú s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, kde znamená R^d atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alebo R^{10} a R^{11} spolu vytvárajú reťazec $-(CH_2)_r-$, kde znamená r celé číslo 4, 5 alebo 6,

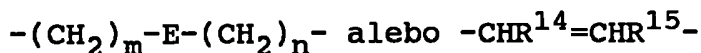
R^2 a R^3 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, trojčlennú až desaťčlennú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka alebo fluórenylovú skupinu, pričom arylový podiel v R^2 a R^3 a heterocyklická skupina a fluórenylová skupina sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami Z alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú reťazec $-(CH_2)_{r1}-$, kde znamená $r1$ celé číslo 2, 3, 4 alebo 5, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a)



(a)

kde znamená

A^1 a A^2 od seba nezávisle arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka alebo päťčlennú až desaťčlennú aromatickou heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, pričom arylová a heterocyklická skupina sú prípadne substituované okrem substituentov R^{12} a R^{13} jednou alebo niekoľkými skupinami Z a R^{12} a R^{13} prípadne vytvárajú reťazec



kde znamená m a n od seba nezávisle celé číslo 0 až 6, E väzbu, atóm kyslíka, síry, skupinu $-\text{NR}^e-$, kde znamená R^e atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo E znamená alkylénovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo arylénovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka alebo trojčlennú až desaťčlennú dvojväznú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka a R^{14} a R^{15} od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo arylóvú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka,

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo arylóvú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami Z alebo trojčlennú až desaťčlennú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka a heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami Z,

Z atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyano-skupinu, skupinu fenylovú, fenylalkylovú s 1 až 7 atómami uhlíka, trifluórmtoxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkoxyskupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, acyltioskupinu s 2 až 7 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, karbamoylovú skupinu, N-alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, N,N-dialkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylaminoskupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, dialkylaminosku-

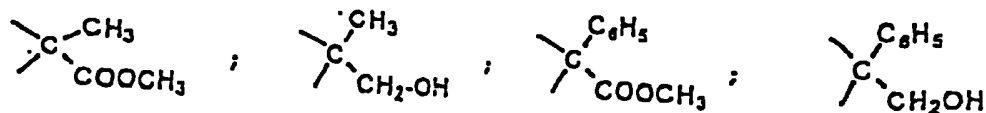
pinu s 1 až 7 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, skupinu $-A-COOR^f$, kde znamená R^f atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a A skupinu alkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, alkenylénovú sa 2 až 7 atómami uhlíka, oxyalkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, pričom alkylénový reťazec je viazaný na skupinu $-COOR^f$, alebo A chýba alebo Z znamená skupinu $-B-P-(O)(OR^x)(OR^y)$, kde má B niektorý význam uvedený pre symbol A a R^x a R^y má od seba nezávisle niektorý význam uvedený pre symbol R^f ,

W skupinu $-G-COOR^g$, kde znamená G skupinu alkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, alkenylénovú s 2 až 7 atómami uhlíka, oxyalkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, pričom alkylénový reťazec je viazaný na skupinu $-COOR^g$, alebo G chýba a R^g znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo W znamená skupinu $-D-P-(O)(OR^z)(OR^t)$, kde má D niektorý význam uvedený pre symbol G a R^z a R^t má od seba nezávisle niektorý význam uvedený pre symbol R^g ,

a ich farmaceuticky prijateľné soli,

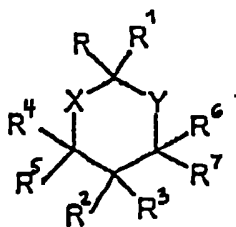
pričom

i) keď znamená R^2 , R^3 , R^5 a R^7 atóm vodíka, X a Y atóm kyslíka, R^4 metylovú skupinu a R^6 atóm vodíka alebo metylovú skupinu, potom R^1 a R spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, nevytvára žiadnu z nasledujúcich dvojjväzných skupín vzorca



a ii) keď znamená R^4 , R^5 , R^6 a R^7 atóm vodíka, X a Y atóm kyslíka, a R skupinu pyridylovú, piperidylovú alebo substituovanú piperidylovú skupinu, potom R^1 neznámená prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

Všeobecný vzorec I zahrňa všetky typy geometrických izomérov a stereoizomérov zlúčenín všeobecného vzorca I



(I)

Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I zahrňajú soli vytvárané s kovmi, najmä s alkalickými kovmi, s kovmi alkalických zemín a prechodných kovov (napríklad soli sodné, draselné, vápenaté, horečnaté a hlinité) alebo soli so zásadami, ako sú vodný amoniak alebo sekundárne alebo terciárne amíny (ako sú napríklad dietylamín, trietylamín, piperidín, piperazín alebo morfolín) alebo so zásaditými aminokyselinami (ako sú napríklad lyzín alebo arginín) alebo s osamínmi (ako je napríklad meglumín) alebo s aminoalkoholmi (ako sú napríklad 3-aminobutanol a 2-aminoetanol).

Výrazom "alkyl" sa vždy rozumie alkylová skupina s rozvetveným alebo s nerozvetveným reťazcom, ako je skupina metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, terc.-butylová, izobutylová, pentylová, hexylová alebo heptylová. Pokiaľ je alkylová skupina substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, je to s výhodou skupina perfluóralkylová a predovšetkým pentafluóralkylová skupina.

Výrazom "alkoxy" sa vždy rozumie alkylová skupina hore definovaná, viazaná prostredníctvom atómu kyslíka. Príkladne sa uvádza metoxyskupina, etoxyskupina, izopropyloxyskupina, butoxyskupina a hexyloxyskupina.

Výrazom "cykloalkyl" sa vždy rozumejú nasýtené uhľovodíkové skupiny monocyklické alebo polycyklické s 3 až 12 atómami

uhlíka, s výhodou s 3 až 8 atómami uhlíka. Osobitne výhodné sú monocyklické cykloalkylové skupiny ako je napríklad skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklononylová, cyklodecylová, cykloundecylová a cyklododecylová skupina.

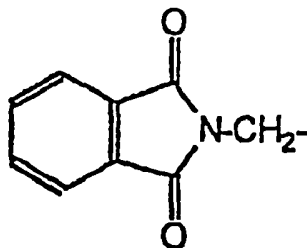
Výrazom "halogén" sa vždy rozumie atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

Výrazom "aryl" sa vždy rozumie monocyklická alebo bicyklická aromatická uhľovodíková skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, ako je skupina fenylová alebo naftylová.

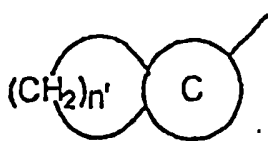
Výrazom "heterocyklus" sa vždy rozumie monocyklická alebo bicyklická aromatická alebo nearomatická cyklická skupina s 3 až 10 členmi v kruhu, pričom jeden až štyri členy sú rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ako je napríklad skupina aziridinylová, oxiranylová, oxazolylová, furylová, tetrahydrofurylová, benzotiazolylová, pyrimidinylová, pyridazinylová, piperidinylová, chinolylová, tetrahydrochinolylová, tetrazolylová, ftalazinylová, pyrinylová, indolylová, chromenylová, chromanylová, izochromanylová a pyrolylová skupina.

Výrazom "heterocyklus" sa s výhodou rozumie skupina tienylová, furylová alebo pyrolylová.

Výrazom "ftalamidoalkyl s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylom podiele" sa s výhodou rozumie skupina vzorca



Keď znamená R arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo heterocyklickú skupinu, je arylová a heterocyklická skupina prípadne substituovaná alkylénovým reťazcom s 1 až 7 atómami uhlíka. V takom prípade dve voľné väzby alkylénového reťazca sú viazané na dva členy arylovej alebo heterocyklickej skupiny. Pokiaľ sa arylová alebo heterocyklická skupina označí ako C, zodpovedá vytvorená štruktúra vzorcu



kde znamená n' 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7.

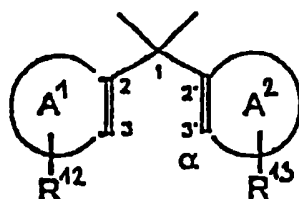
Keď znamená R¹ skupinu -CONR¹⁰R¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ spolu vytvárajú reťazec -(CH₂)_r-, R¹⁰, R¹¹ a atóm dusíka, na ktorý sú viazané vytvárajú spolu dohromady päťčlenný alebo sedemčlenný dusíkatý kruh obsahujúci endocyklický atóm dusíka.

Keď znamená R¹ alebo R³ fluórenylovú skupinu, je to s výhodou 9-fluórenylová skupina.

Keď znamená R² a R³ spolu dohromady reťazec -(CH₂)_{r1}-, R² a R³ a atóm uhlíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú s výhodou cyklopropylovú skupinu.

Benzylová skupina sa môže uvádzať ako výhodná arylalkylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

Keď R² a R³ spolu dohromady vytvárajú skupinu (a)



(a)

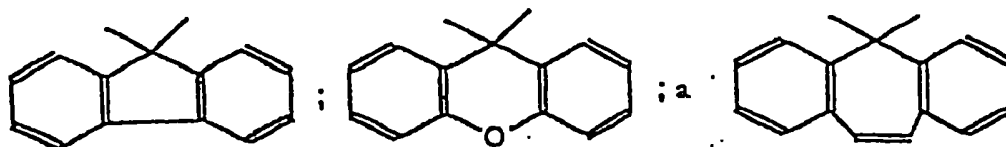
kde A^1 , A^2 , R^{12} a R^{13} majú hore uvedený význam, A^1 a A^2 znamenajú uhľovodíkovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu obsahujúcu aspoň jednu etylénicky nenasýtenú skupinu $>C=C<$ a majúcu aspoň jednu skupinu R^{12} alebo R^{13} ako substituent, majú však prípadne iné substituenty Z , hore definované.

Je výhodné, aby A^1 a A^2 znamenali fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným až štyrmi substituentmi Z .

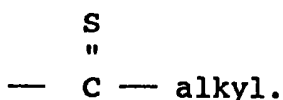
Pripomína sa, že schematické znázornenie A^1 a A^2 hore uvedené znamená, že skupiny A^1 a A^2 sú viazané na rovnaký atóm uhlíka (uhlík 1) jednoduchými väzbami uhlík-uhlík (väzby 1-2, alebo 1-2'), atóm uhlíka kruhu A^1 alebo kruhu A^2 , podieľajúce sa na tejto väzbe (2 alebo 2'), sú typu sp^2 , to znamená, že vytvárajú dvojnú väzbu so susedným atómom uhlíka, umiestneným v polohe α (uhlík 3 alebo 3').

Substituent R^{12} je umiestnený v akejkoľvek polohe kruhu A^1 a podobne substituent R^{13} je viazaný na kruh A^2 prostredníctvom akéhokoľvek člena kruhu A^2 . Je však výhodné, aby R^{12} a R^{13} boli substituenty sp^2 uhlíkov v polohe α , to je uhlíkov typu (3 alebo 3') podľa hore uvedenej schémy.

Podľa vynálezu sú výhodné skupiny (a)



Výrazom "acyl" sa rozumie alkylkarbonylová skupina s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele a výrazom "acyltio" alkyltiokarbonylová skupina s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele



Výrazom "alkenylén" sa navyše rozumie dvojväzná uhľovodíková skupina s jednou alebo s niekoľkými etylénicky nenasýtenými dvojnými väzbami, napríklad skupina -CH=CH- alebo



Výrazom "karbamoyl" sa rozumie monoväzná skupina vzorca -CO-NH₂.

Výrazom "alkylkarbamoyl s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele" sa rozumie karbamoylová skupina substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka na atómu dusíka a výrazom "dialkylkarbamoyl s 1 až 7 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele" sa rozumie karbamoylová skupina substituovaná dvoma alkylovými skupinami s 1 až 7 atómami uhlíka na atómu dusíka.

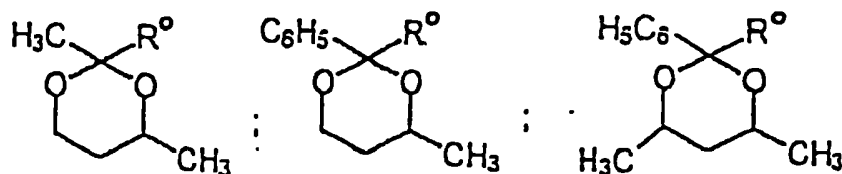
Výrazom "alkylamino s 1 až 7 atómami uhlíka" sa rozumie aminoskupina substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka na atómu dusíka a výrazom "dialkylamino s 1 až 7 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele" sa rozumie aminoskupina substituovaná dvoma alkylovými skupinami s 1 až 7 atómami uhlíka na atómu dusíka.

Americký patentový spis číslo 4 056540 opisuje napríklad zlúčeniny ako 4-fenyl-1,3-benzodioxán majúce karboxylovú skupinu v polohe 2 benzodioxánového kruhu, ktoré majú protikráčové a antiarytmické pôsobenie.

Neskoršie boli opísané (Eur. J. Med. Chem. Ther. 67, 1983) [4H]-1,3-benzodioxín-2-karboxylové kyseliny a estery s hypolipemiantnou aktivitou.

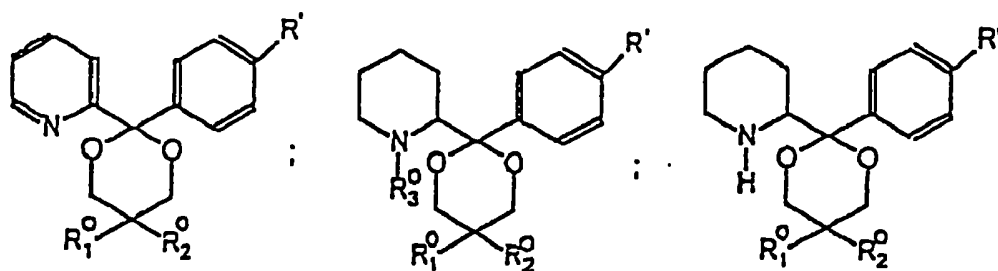
Avšak benzodioxánová štruktúra týchto zlúčenín sa naprosto líši od štruktúry zlúčenín podľa vynálezu.

V publikácii Tetrahedron Asymmetry (zväzok 3, číslo 8, str. 1075 až 1086, 1992) sa opisuje asymetrická syntéza chirálnych ketalov a najmä syntéza určitých zlúčenín všeobecného vzorca



kde znamená R° skupinu $-\text{COOCH}_3$ alebo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

V hore uvedených publikáciách nie je však ani zmienka o farmakologickej hodnote týchto zlúčenín. Okrem toho sa v J. Med. Chem. (51, 1969) opisujú protizápalové zlúčeniny 2-aryl-2- α -piperidyl-1,3-dioxánového typu. Z týchto zlúčenín sú veľmi príbuzné zlúčeninám podľa vynálezu zlúčeniny zodpovedajúce nasledujúcim všeobecným vzorcom



kde znamená R' atóm vodíka, chlóru alebo metoxyskupinu, R_1° a R_2° atóm vodíka, skupinu alkylovú alebo arylovú a R_3° metylovú alebo metoxyskupinu.

Avšak protizápalová účinnosť týchto zlúčenín je naprosto neporovnateľná s hypolipidemickou a hypoglykemickou účinnosťou zlúčenín podľa vynálezu.

Zo zlúčenín podľa vynálezu sú niektoré zlúčeniny výhodné.

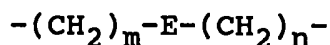
Prvá skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, hore definované, v ktorých znamená X a Y atóm kyslíka.

Druhá skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých znamená R^4 , R^5 , R^6 a R^7 atóm vodíka.

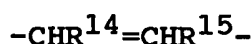
Tretia skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená

- R atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, ftalamidoalkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, heterocyklickú skupinu hore charakterizovanú, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylová a heterocyklická skupina vo význame R sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkylénový reťazec s 1 až 7 atómami uhlíka, atóm halogénu, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka a skupinou $A-COOR^f$, kde A a R^f majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I,
- R^1 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_t-COOR^c$, kde t a R^c majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I,
- R^2 a R^3 od seba nezávisle atóm vodíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylový podiel v R^2 a R^3 je prípadne substituovaný jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 7 atómami

uhlíka, prípadne substituovanou jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, nitroskupinou, kyanoskupinou a skupinou $-A-COOR^f$, kde A a R^f majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a), definovanú pri všeobecnom vzorci I, kde znamená A_1 a A^2 fenylovú skupinu a R^{12} a R^{13} prípadne vytvárajú reťazec



kde m, n a E majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam, alebo reťazec



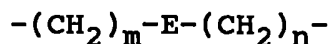
kde R^{14} a R^{15} majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú reťazec $-(CH_2)_{r1}-$, kde znamená $r1$ celé číslo 2, 3, 4 alebo 5.

Štvrtá skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená

- R atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_p-COOR^b$, kde p a R^b majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, alebo heterocyklickú skupinu definovanú pri všeobecnom vzorci I, pričom arylová a heterocyklická skupina vo význame R sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a skupinu $A-COOR^f$, kde A a R^f majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I,
- R^1 alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_t-COOR^c$, kde t a R^c majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, skupinu $-CONR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam,



R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanú pri všeobecnom vzorci I, kde znamená A^1 a A^2 fenylovú skupinu a R^{12} a R^{13} prípadne vytvárajú reťazec



kde znamená m, n nulu a E väzbu.

Z týchto zlúčenín sú predovšetkým výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená

R atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_p-COOR^b$, kde znamená p 1, 2 alebo 3 a R^b atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo R znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú skupinami zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu $A-COOR^f$, kde znamená A alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo väzbu, a R^f atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo R znamená furylovú, tienylovú alebo pyrolylovú skupinu,

R^1 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu $-(CH_2)_t-COOR^c$, kde znamená t 0, 1, 2, 3 alebo 4 a R^c atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

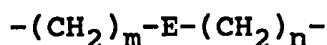
R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanou pri všeobecnom vzorci I, kde znamená A^1 a A^2 fenylovú skupinu a R^{12} a R^{13} spolu dohromady väzbu alebo alkylénový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka.

Piata skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená

R arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovanú atómom halogénu,

R^1 skupinu $-COOR^c$, kde R^c má význam uvedený pri všeobecnom vzorci I,

R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanú pri všeobecnom vzorci I, kde znamená A^1 a A^2 fenylovú skupinu a R^{12} a R^{13} prípadne vytvárajú reťazec



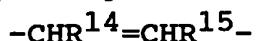
kde znamená m a n znamená nulu a E väzbu alebo atóm kyslíka alebo síry.

Šiesta skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená

R arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovanú atómom halogénu,

R¹ skupinu -COOR^C, kde R^C má význam uvedený pri všeobecnom vzorci I,

R² a R³ spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanú pri všeobecnom vzorci I, kde znamená A¹ a A² fenylovú skupinu a R¹² a R¹³ vytvárajú reťazec



kde R¹⁴ a R¹⁵ majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam.

Siedma skupina výhodných zlúčenín zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde aspoň jedna zo skupín R alebo R¹ má karboxylovú skupinu prípadne v esterifikovanej forme alebo vo forme amidu. Z týchto zlúčenín sú výhodné tie zlúčeniny, kde znamená R skupinu $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^b$ a R^b má pri všeobecnom vzorci I uvedený význam, alebo R znamená arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylová skupina vo význame R je prípadne substituovaná skupinou A-COOR^f, kde A a R^f majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, alebo R¹ znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_t-\text{COOR}^c$, kde t a R^c majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, alebo R¹ znamená arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka substituovanú skupinou -G-COOR^g, kde G a R^g majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, alebo R¹ znamená skupinu -CONR¹⁰R¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

V tejto siedmej skupine sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I zlúčeniny, ktoré splňujú aspoň jednu z nasledujúcich podmienok:

- X a Y znamenajú atóm kyslíka,
- R^4 až R^7 znamenajú atóm vodíka,
- iba jedna zo skupín R a R^1 má karboxylovú skupinu, ktorá je prípadne esterifikovaná alebo je vo forme amidu a druhá má význam uvedený pre tretiu skupinu výhodných zlúčenín a R^2 a R^3 majú význam uvedený pre tretiu skupinu výhodných zlúčenín,
- iba jedna zo skupín R a R^1 má karboxylovú skupinu, ktorá je prípadne esterifikovaná alebo je vo forme amidu a druhá má význam uvedený pre štvrtú skupinu výhodných zlúčenín a R^2 a R^3 majú význam uvedený pre štvrtú skupinu výhodných zlúčenín.

Keď R má karboxylovú skupinu, ktorá je prípadne esterifikovaná, je to s výhodou fenylová skupina substituovaná skupinou $-\text{COOH}$; so skupinou $-\text{A-COOR}^f$, kde znamená A alkylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a R^f atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo s alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

Keď R^1 má karboxylovú skupinu, ktorá je prípadne esterifikovaná alebo vo forme amidu, je to s výhodou skupina $-(\text{CH}_2)_t-\text{COOR}^c$, kde znamená t 0, 1, 2, 3 alebo 4 a R^c atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, kde má R^{10} a R^{11} význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom však R^{10} a R^{11} spolu nevytvárajú reťazec $-(\text{CH}_2)_r-$.

Ako príklady zlúčenín podľa vynálezu sa uvádzajú:

metyl-2-metyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-metyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,



2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-(4-metoxyfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(4-metoxyfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová
kyselina,
etyl-2-(4-metylfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(4-metylfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová
kyselina,
etyl-5,5-difenyl-2-tiofen-2-yl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
5,5-difenyl-2-tiofen-2-yl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2,5,5-trifenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2,5,5-trifenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-(4-fluórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(4-fluórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-5,5-difenyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-
-naftyl)[1,3]dioxán-2-karboxylát,
etyl-2-furan-2-yl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
etyl-2-(3-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(3-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-izopropyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
etyl-2-fenetyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-fenetyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-bifenyl-4-yl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
etyl-2-(3,4-dichlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(3,4-dichlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová
kyselina,
2-bifenyl-4-yl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-[2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl]acetát,
2-[2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl]octová
kyselina,
etyl-2-cyklohexyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
etyl-2-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)benzoát,
2-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)benzoová kyselina,
5,5-difenyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-
-naftyl)[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,



2-furan-2-yl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
2-(1-naftyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
2-(1-naftyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
2-izopropyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
[2-(4-chlórphenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl]metanol,
2-cyklohexyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
[2-(4-chlórphenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl]-1-piperidyl-
ketón,
2-[(2-metyl-5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)metyl]izoindol-1,3-
-dion,
etyl-5-[4-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)fenyl]-3-metylpenta-
-2,4-dienoát,
5-[4-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)fenyl]-3-metylpenta-2,4-
-dienová kyselina,
2-(etoxykarbonylmethylaminokarbonyl)-2-(4-chlórphenyl)-5,5-
-difenyl[1,3]dioxán,
2-karboxymethylaminokarbonyl-2-(4-chlórphenyl)-5,5-
-difenyl[1,3]dioxán,
etyl-(5,5-difenyl-2-(4-trifluórmetylfenyl)[1,3]dioxán-2-
-karboxylát,
2-[4-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)fenoxy]-2-metylpropiónová
kyselina,
2-(4-trifluórmetylfenyl)-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-ylkarbo-
xylová kyselina,
etyl-2,5,5-tris(4-chlórphenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2,5,5-tris(4-chlórphenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-(4-chlórphenyl)-5,5-bis-(4-fluórfenyl)[1,3]dioxán-2-
karboxylát,
2-(4-chlórphenyl)-5,5-bis-(4-fluórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxy-
lová kyselina,
etyl-2-(4-chlórphenyl)-5,5-bis-(3-trifluórmetyl)fenyl)[1,3]-
-dioxán-2-karboxylát,
2-(4-chlórphenyl)-5,5-bis-(3-trifluórmetyl)fenyl)[1,3]dioxán-
-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-(4-chlórphenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,5'-5'H-dibenzo[a,d]-
-cykloheptén]-2-karboxylát,

2-(4-chlórphenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,5'-5'H-dibenzo[a,d]-
-cykloheptén]-2-karboxylová kyselina,
2-(4-chlórphenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,9'-xantén]-2-karboxylová
kyselina,
2-(4-chlórphenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,9'-xantén]-2-karboxylová
kyselina,
etyl-2-(4-chlórphenyl)-5-(9H-fluoren-9-yl)[1,3]dioxán-2-karbo-
xylát,
etyl-2'-(4-chlórphenyl)spiro[cyklobután-1,5'[1,3]dioxán-2'-
-karboxylát,
2'-(4-chlórphenyl)spiro[cyklobután-1,5'[1,3]dioxán-2'-karbo-
xylová kyselina,
5,5-dibenzyl-2-(4-chlórphenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylová kyse-
lina,
metyl-2-(metylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
2-metylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová kyse-
lina,
etyl-2-(2-metylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-yl)acetát,
2-(2-metylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-yl)octová
kyselina,
metyl-2-(2-metoxycarbonyletylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-
2-yl)acetát,
2-(2-karboxyetylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-yl)octová
kyselina,
metyl-4-(2-metylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-yl)benzoát,
butylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová kyselina,
metyl-2-fenylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
2-fenylspiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-[4-metylfenyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-kar-
boxylát,
etyl-2-[4-netoxyfenyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-kar-
boxylát,
2-[4-netoxyfenyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová
kyselina,

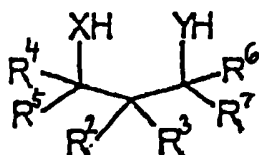
etyl-2-[4-chlórfenyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
2-[4-chlórfenyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-[2-tienyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
2-[2-tienyl]spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová kyselina,
2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]oxazinán.

Z týchto zlúčenín sú predovšetkým výhodné tieto zlúčeniny:

etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2,5,5-tris(4-chlórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2,5,5-tris(4-chlórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina,
etyl-2-(4-chlórfenyl)spiro[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
etyl-2-(4-chlórfenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
2-(4-chlórfenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylová kyselina.

Zlúčeniny podľa vynálezu a definované v odseku i) a ii) sa môžu pripravovať nasledujúcimi spôsobmi:

Všeobecne sa zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca



kde X, Y a R² až R⁷ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom X alebo Y môžu znamenať tiež atóm dusíka substitu-

vaný skupinou, ktorá je prekursorom skupiny R^1 , s ketónom všeobecného vzorca III



kde R a R^1 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

Keď vo všeobecnom vzorci I znamená X a Y atóm kyslíka, môžu sa na prípravu použiť spôsoby A, B, C alebo D.

Spôsob A

Diol všeobecného vzorca II



kde R^2 až R^7 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, sa nechá reagovať s derivátom karbonylu všeobecného vzorca III



kde R a R^1 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm kyslíka.

Použitou reakciou je cyklizačná reakcia. Reakcia sa uskutočňuje pri známych podmienkach buď v prítomnosti špecifických katalyzátorov opísaných v literatúre (S. Fukusawa a kol., *Synlett*, str. 1077, 1995; G.C.G. Pals, *J. Chem. Research*, str. 426, 1996; P.B. Bandgar, *Synth. Commun.* 27 (4), str. 627, 1997; K. Ishihara, *Synlett*, str. 839, 1987; S.B. Lee, *Synthesis*, str. 368, 1991) alebo v neprítomnosti katalyzátoru (F.A.J. Meskens, *Synthesis*, str. 501, 1981; H. Suemune a kol., *Chem. Pharm. Bull.*, 38(11), str. 3155, 1990).

Reakcia sa spravidla vykonáva v aprotickom rozpúšťadle, ktoré vytvára s vodou azeotropickú zmes, ako je toluén, pri teplote 50 až 150°C, s výhodou 90 až 120°C, v prítomnosti nadbytku zlúčeniny všeobecného vzorca III. Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca III k diolu všeobecného vzorca II je s výhodou 1,1 až 2, napríklad 1,3 až 1,7.

Na zvýšenie výťažku sa odporúča nechať reagovať diol s karbonylovou zlúčeninou v prítomnosti kyslého katalyzátoru, ako je para-toluénsulfónová kyselina, za odstraňovania vody z reakčného prostredia.

Napríklad sa diol všeobecného vzorca II môže nechávať reagovať s derivátom karbonylu všeobecného vzorca III v prítomnosti 0,2 ekvivalentov para-toluénsulfónovej kyseliny, pri teplote spätného toku toluénu v aparatúre s Dean-Starkovým odlučovačom počas 6 až 8 hodín.

Alebo sa reakcia môže vykonávať v halogénovanom alifatickom uhľovodíku pri teplote 15 až 30°C v prítomnosti Lewi-sovej kyseliny. V takom prípade je výhodné, aby bol molárny pomer diolu všeobecného vzorca II k derivátu karbonylu všeobecného vzorca III 1,5 až 3, s výhodou 1,8 až 2,2.

Napríklad sa diol všeobecného vzorca II môže nechávať reagovať s dvoma ekvivalentmi derivátu karbonylu všeobecného vzorca III v metylénchloride v prítomnosti jedného ekvivalentu éterátu fluoridu boritého pri teplote miestnosti počas 12 až 48 hodín.

Spôsob B

Zlúčenina všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm kyslíka, sa môže pripravovať reakciou soli alkalického kovu alebo soli kovu alkalickéj zeminy diolu všeobecného vzorca II



kde R^2 až R^7 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, s dihalogenidovou zlúčeninou všeobecného vzorca IV



kde R a R^1 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a X znamená atóm halogénu.

Kovovou soľou diolu všeobecného vzorca II, použitou ako reakčné činidlo, je soľ, v ktorej dve hydroxylové skupiny sú premenené na soľ buď rovnakým kovovým kationómom M^{2+} kovu alkalickéj zeminy alebo dvoma kationómami M^+ alkalického kovu. Pri tejto reakcii je výhodné použiť ako východiskovú látku soľ alkalického kovu a najmä sodnú soľ.

Podľa výhodného rozpracovania vynálezu sa kovová soľ vytvára in situ v reakčnom prostredí pôsobením kovového hydridu (napríklad hydridu sodného) na diol všeobecného vzorca II.

Reakcia soli diolu všeobecného vzorca II so zlúčeninou všeobecného vzorca IV sa s výhodou vykonáva v polárnom aprotickom rozpúšťadle, napríklad v étere, pri teplote 15 až 30°C, s výhodou v miernom nadbytku kovovej soli diolu všeobecného vzorca II.

Na zvýšenie výťažku sa spôsob vykonáva napríklad v prítomnosti korunového ("crown") éteru (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., str. 67, 1983).

Například sa nechá reagovať 1,1 až 1,5 ekvivalentu diolu všeobecného vzorca II so zlúčeninou všeobecného vzorca IV, kde znamená X atóm chlóru, v bezvodom dioxáne ako rozpúšťadle, v prítomnosti hydridu sodného a 18-crown-6 pri teplote miestnosti (20°C).

Spôsob C

Zlúčenina všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm kyslíka, sa môže tiež pripravovať transacetalizačnou reakciou a najmä reakciou diolu všeobecného vzorca II



kde R² až R⁷ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, s ketalom všeobecného vzorca V



kde R a R¹ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a kde znamená R¹⁶ a R¹⁷ od seba nezávisle alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo spolu dohromady alkylénový reťazec -(CH₂)_{r'}, kde znamená r' celé číslo 4, 5 alebo 6.

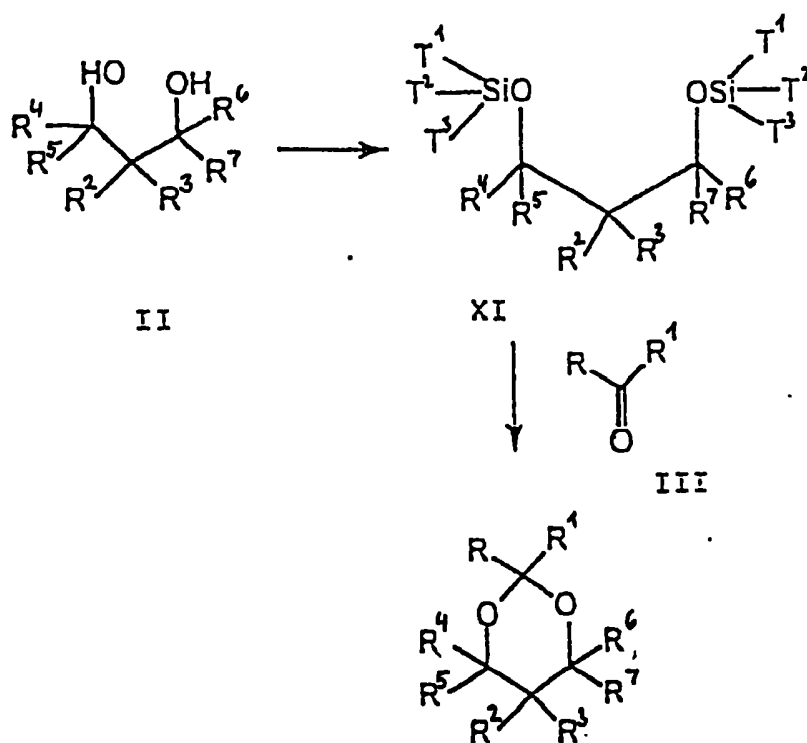
Reakcia sa s výhodou vykonáva v aprotickom rozpúšťadle, ktoré vytvára azeotropickú zmes s vodou, ako je napríklad toluén, pri teplote 80 až 150°C, napríklad pri teplote 90 až 120°C. Na zvýšenie výťažku je žiadúce vykonávať spôsob v prítomnosti nadbytku diolu všeobecného vzorca II (1,5 až 3 ekvivalenty, s výhodou 1,8 až 2,2 ekvivalenty) a kyslého katalyzátora, ako je para-toluénsulfónová kyselina. Na uskutočnenie tejto reakcie sa odporúča J. Am. Chem. Soc. 80, str. 6613, 1958.

Napríklad sa dva ekvivalenty diolu všeobecného vzorca II nechajú reagovať s jedným ekvivalentom zlúčeniny všeobecného vzorca IV v prítomnosti 0,2 ekvivalentov para-toluénsulfónovej kyseliny v toluéne za teploty spätného toku v aparátúre s Dean-Starkovým odlučovačom počas 1 až 4 hodín.

Spôsob D

Zlúčenina všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm kyslíka, sa môže tiež pripravovať z diolu všeobecného vzorca II za vytvárania silylových derivátov ako medziproduktov podľa reakčnej schémy 3.

Schéma 3



kde R a R¹ až R⁷ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a T¹ až T³ znamená od seba nezávisle alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Pri tomto spôsobe sa disilylový derivát všeobecného vzorca XI pripravuje známym spôsobom pre pracovníkov v odbore (napríklad Tetrahedron 50, 42, str. 12143, 1994; Chem. Lett. str. 263, 1994). Disilylový derivát všeobecného vzorca XI sa s výhodou vytvára in situ v prítomnosti ketónu všeobecného vzorca III, s ktorým reaguje za svojho vytvárania. Tieto dve reakcie sa v tomto prípade s výhodou vykonávajú v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad halogénovaný alifatický uhľovodík. Molárny pomer ketónu všeobecného vzorca III k diolu všeobecného vzorca II je s výhodou 1,1 až 2, výhodnejšie 1,3 až 1,7. Silylácia sa vykonáva napríklad pôsobením derivátu alkoxytrialkylsilánu (kde alkylový podiel má 1 až 6 atómov uhlíka). S výhodou sa necháva reagovať veľký nadbytok alkoxytrialkylsilánu s diolom všeobecného vzorca II v prítomnosti trifluórmétánsulfonátu ako katalyzátoru. Molárny pomer alkoxytrialkylsilánu k diolu je napríklad 2 až 6, výhodne 3 až 5. Reakčné prostredie sa udržiava na teplote -40 až -10°C .

Napríklad sa jeden ekvivalent ketónu [sic] všeobecného vzorca III necháva reagovať s 1,3 ekvivalentmi diolu všeobecného vzorca II v bezvodom metylénchloride v prítomnosti 4 ekvivalentov izopropoxytrimetylsilánu za teploty približne -20°C a v prítomnosti 0,01 ekvivalentu trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu počas spravidla približne troch hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, IV a V sú obchodne dostupné alebo sa ľahko pripravujú z aktívnych zlúčenín známymi spôsobmi organickej chémie.

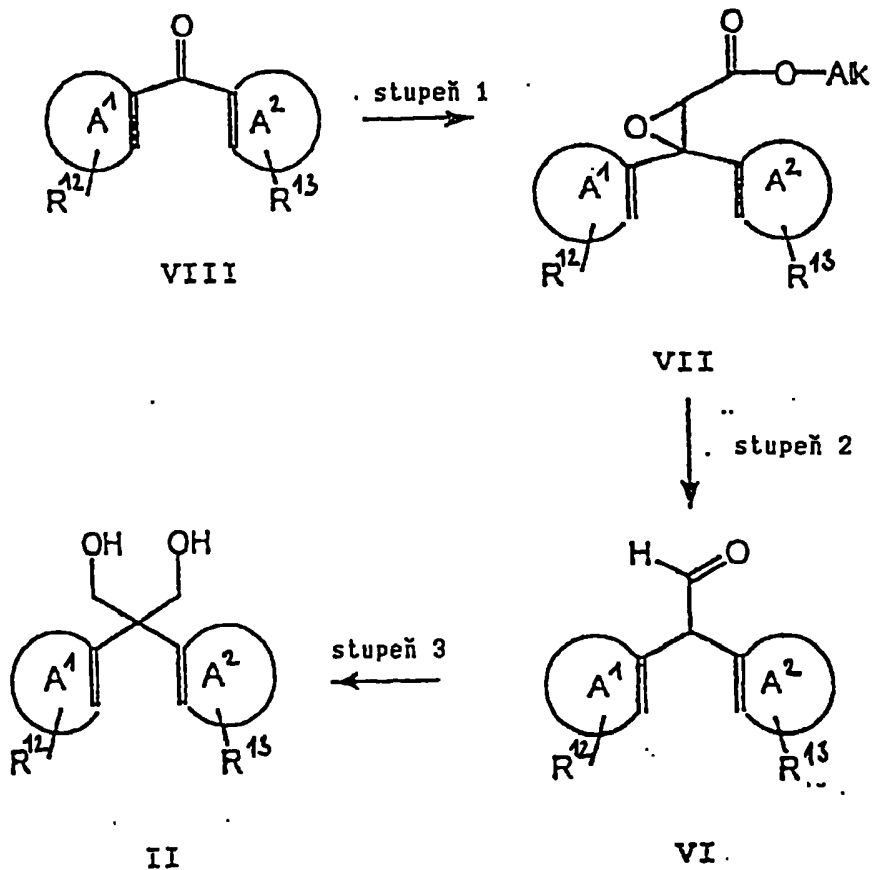
Príprava acetalov všeobecného vzorca V je opísaná v literatúre (napríklad Synthesis, str. 203, 1983). V literatúre sú rovnako opísané určité dioly všeobecného vzorca II.

Dioly všeobecného vzorca II sa môžu pripravovať ďalej spôsobmi opísanými v odsekoch a), b) alebo c).

Spôsob a)

Postupuje sa podľa reakčnej schémy 4.

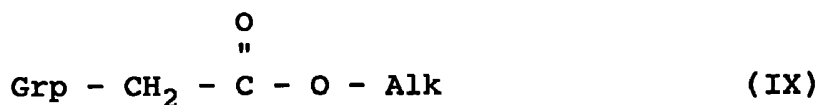
Schéma 4



kde A¹, A², R¹² a R¹³ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a Alk znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

Spôsob prípravy epoxidu všeobecného vzorca VII z ketónu všeobecného vzorca VIII je opísaný v literatúre (napríklad J. Am. Chem. Soc. 80, str. 6389, 1958 alebo J. Am. Chem. Soc. 53, str. 205, 1931).

Ketón všeobecného vzorca VIII sa napríklad môže nechať reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca IX



kde znamená Grp uvoľňovanú skupinu (napríklad atóm chlóru) a Alk alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v prítomnosti zásady, ako je napríklad hydrid alkalického kovu alebo alkoxid alkalického kovu. Reakcia sa s výhodou vykonáva v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad éter, pri teplote najvyššej 45°C. Pretože je reakcia v určitých prípadoch exotermická, má sa reakčné prostredie počas reakcie chladiť. S výhodou sa používa nadbytok zlúčeniny všeobecného vzorca IX s ohľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca VIII. Vhodný je molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca IX k zlúčenine všeobecného vzorca VIII 1,2 až 2.

Napríklad sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII nechá reagovať s 1,5 ekvivalentmi etylchlóracetátu v prítomnosti hydridu alebo etoxidu sodného v tetrahydrofuráne, pričom sa udržiava teplota reakčného prostredia pod 45°C.

Aldehyd všeobecného vzorca VI sa získa z epoxidu všeobecného vzorca VII známym spôsobom (napríklad J. Med. Chem. 11, str. 380, 1968).

Epoxid všeobecného vzorca VII sa spracováva v stupni 2 zásadou, ako je napríklad hydroxid draselný, pri teplote 15 až 120°C. Keď napríklad znamená Alk etylovú skupinu, varí sa pod spätným chladičom epoxid všeobecného vzorca VII v prítomnosti hydroxidu draselného počas ôsmich hodín.

Získaný aldehyd všeobecného vzorca VII sa môže meniť na diol všeobecného vzorca II spôsobmi opísanými v literatúre (napríklad J. Med. 12, str. 462, 1969, J. Am. Chem. Soc. str. 2031, 1949).

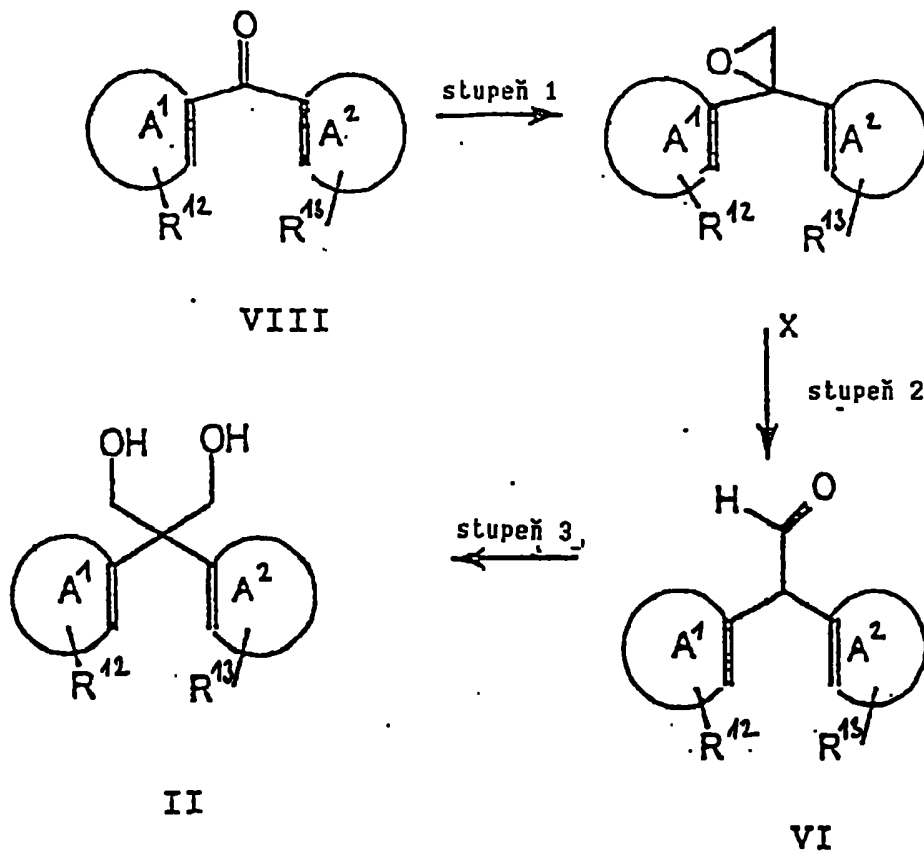
Napríklad sa diol všeobecného vzorca II získa spracovaním aldehydu všeobecného vzorca VI formaldehydom vo vodnom roztoku (z 1,2 až 2 ekvivalentov formaldehydu) v prítomnosti zásady napríklad uhličitanu draselného (1 až 2 ekvivalenty) za teploty reakčného prostredia s výhodou 15 až 130°C, najmä 80 až 120°C.

Ketóny všeobecného vzorca VIII sú obchodne dostupné alebo sa môžu ľahko pripravovať z obchodne dostupných zlúčenín.

Spôsob b)

Iný spôsob prípravy znázorňuje schéma 5.

Schéma 5

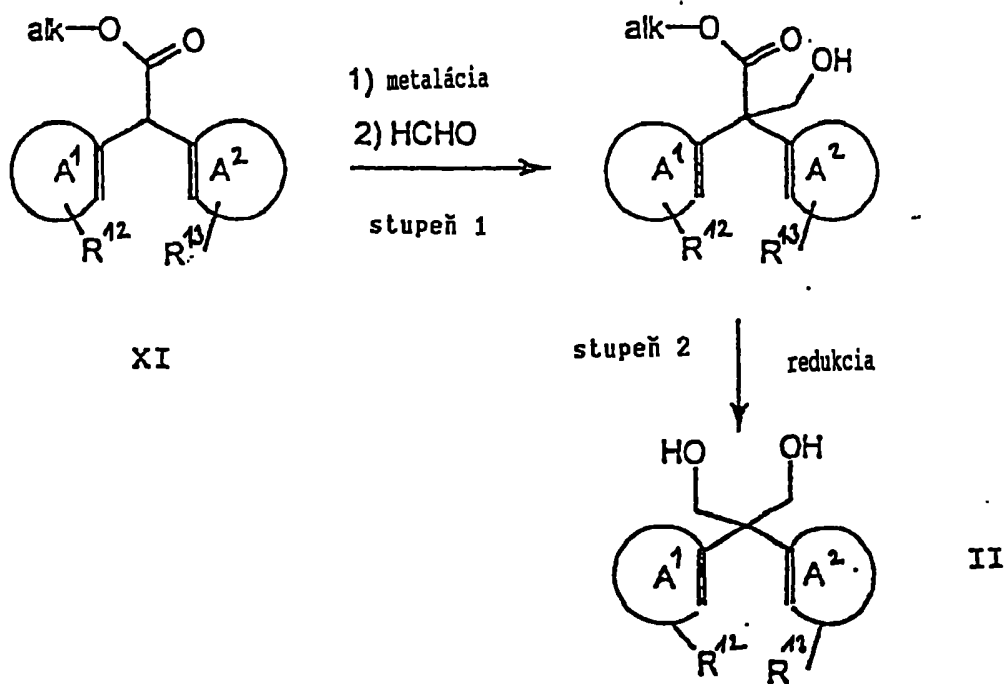


Z ketónu všeobecného vzorca VIII sa pripravuje aldehyd všeobecného vzorca VI cez epoxid všeobecného vzorca X ako medziprodukt podobným spôsobom, aký je opísaný v J. Org. Chem. 35, 25, str. 4075, 1972. Pri premene aldehydu všeobecného vzorca VI na diol všeobecného vzorca II sa postupuje podľa spôsobu a). Spravidla sa aldehyd všeobecného vzorca VI necháva reagovať v etanole napríklad s 0,2 mol vodného 37% roztoku formaldehydu v prítomnosti zásady, ktorou môže byť uhličitan draselný (0,05 mol) pri teplote spätného toku počas 20 hodín. S výhodou sa do reakčného prostredia pridáva voda v množstve zodpovedajúcom 1/5 množstva etanolu.

Spôsob c)

Podľa tretieho variantu sa diol všeobecného vzorca II môže získať podľa reakčnej schémy 6, pričom znamená Alk alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a A^1 , A^2 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

Schéma 6



Ester všeobecného vzorca XI sa môže metalizovať pôsobením butyllítia v tetrahydrofuráne pri teplote -70 až -30°C . Reakčná zmes sa potom spracováva plynným formaldehydom pri teplote 0 až 25°C za získania α -hydroxymetylového derivátu. Táto zlúčenina sa redukuje vhodným redukčným činidlom známym spôsobom. Ako redukčné činidlo sa môže použiť lítiumalumíniumhydrid. V takom prípade je redukcia ukončená za dve hodiny, pričom sa reakčné prostredie udržiava na teplote pod 10°C .

Určité zlúčeniny všeobecného vzorca II sú nové. Preto sa vynález tiež týka nových diolov všeobecného vzorca II zo súboru zahŕňajúceho:

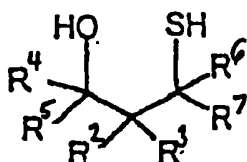
2,2-bis(4-fluórfenyl)propán-1,3-diol,
2,2-bis(3-trifluórmetylfenyl)propán-1,3-diol,
5-hydroxymetyl-5H-dibenzo[a,d]cykloheptén-5-ylmetanol a
(9-hydroxymetyl-9H-xanten-9-yl)metanol.

Estery všeobecného vzorca XI sú obchodne dostupné alebo sa môžu ľahko pripravovať z obchodne dostupných zlúčenín.

Spôsob E umožňuje získať zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X atóm kyslíka a Y atóm síry.

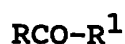
Spôsob E

Pri tomto spôsobe sa zlúčenina všeobecného vzorca XII



(XII)

kde R^2 až R^7 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, nechá reagovať s ketónom všeobecného vzorca III



(III)

kde R a R¹ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

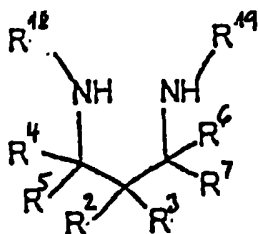
Táto reakcia sa môže realizovať podobnými spôsobmi, aké sú opísané v nasledujúcej literatúre, ktorá tiež objasňuje spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca XII (E.L. Eliel a kol., J. Am. Chem. Soc. 84, str. 2377, 1962; A.J. Liepa a kol., Aust. J. Chem. 39, str. 1747, 1986; R. Caputo a kol., Synthesis, str. 386, 1987; B. Burczyk a kol., Synthesis, str. 831, 1982; a F.E. Ziegler a kol., Tetrahedron Lett. 31, str. 2767, 1978).

Spôsob, ktorý opísal R. Caputo a kol. (Synthesis, str. 386, 1987) je založený na reakcii ketónu všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca XII v prítomnosti polystyryldifenyljódofosfóniumjodidu v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je acetonitril, pri teplote 10 až 40°C, s výhodou pri teplote miestnosti (20°C). Pri použití bezvodého acetonitrilu je pri teplote 20°C reakcia ukončená za 30 minút až za 2 hodiny.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y skupinu -NR^a-, sa môže použiť spôsob F.

Spôsob F

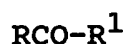
Pri tomto spôsobe sa zlúčenina všeobecného vzorca XIII



(XIII)

kde R² až R⁷ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a R¹⁸ a R¹⁹ od seba nezávisle má význam uvedený pre R^a pri všeobecnom vzorci I, alebo znamená prekurzorovú skupinu vedúcu

k skupine tohto významu, nechá reagovať s ketónom všeobecného vzorca III



(III)

kde R a R¹ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

Podmienky na realizáciu tejto reakcie pracovník v odbore ľahko zistí na základe známej literatúry (P.M. Hardy a kol., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, str. 1954, 1977; T. Araki a kol., Macromolecules 21(7), str. 1988, 1995; Carpentier a kol., Tetrahedron 41(18), str. 3803, 1985; S. Gosmini a kol., Synlett, str. 111, 1991; A. Alexakis a kol., Synlett, str. 625, 1991; M. Gray a kol., Synlett, str. 729, 1991; a T. Okawara a kol., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 20, str.1385, 1990).

Spravidla sa reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XIII so zlúčeninou všeobecného vzorca III vykonáva v aprotickom rozpúšťadle, ako je aromatický uhľovodík, pri teplote 80 až 150°C, s výhodou 90 až 120°C.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca III k zlúčenine všeobecného vzorca XIII môže byť 1 až 5, výhodnejšie 1 až 3. Na zvýšenie reakčnej kinetiky a výťažku sa reakcia s výhodou vykonáva v prítomnosti kyslého katalyzátoru, ako je napríklad para-toluénsulfónová kyselina.

Napríklad sa 1 ekvivalent zlúčeniny všeobecného vzorca XIII nechá reagovať s 1 až 3 ekvivalentmi ketónu všeobecného vzorca III za varu v toluéne pod spätným chladičom v prítomnosti 0,2 až 2,2 ekvivalentov para-toluénsulfónovej kyseliny počas 6 až 24 hodín v aparatúre s Dean-Starkovým odlučovačom.

Keď znamená R¹⁸ a R¹⁹ skupinu, ktorá je prekursorom skupiny R^a, mení sa po reakcii zlúčeniny všeobecného vzorca XIII so zlúčeninou všeobecného vzorca III získaná zlúčenina na zlú-

čeninu všeobecného vzorca I. Reakčné podmienky tejto konverzie pracovník v odbore ľahko určí na základe svojich všeobecných znalostí.

Zlúčeniny typu všeobecného vzorca XIII sa môžu pripravovať napríklad spôsobom, ktorý opísal H.P. Kaufmann a kol. (Chem. Ber. str. 2810, 1959).

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde znamená X atóm kyslíka a Y skupinu $-NR^a-$, sa môže použiť spôsob G.

Spôsob G

Pri tomto spôsobe sa zlúčenina všeobecného vzorca XIV



kde R^2 až R^7 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a R^{20} má význam uvedený pre R^{17} , nechá reagovať s ketónom všeobecného vzorca III



kde R a R^1 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^a má iný význam ako atóm vodíka, sa môžu získať z iných zlúčenín všeobecného vzorca I, kde znamená R^a atóm vodíka, N-alkyláciou. N-alkylácia sa vykonáva známym spôsobom pre pracovníkov v odbore napríklad pôsobením alkylijodidu alebo dialkylsulfátu.

Podmienky na realizáciu tejto reakcie zlúčeniny všeobecného vzorca XIV s ketónom všeobecného vzorca III sú bežne známe pre tento typ reakcií a sú opísané v literatúre

(W. Schneider a kol., Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 229, str.997, 1966; G. Bernath a kol., Pharmazie 38, 2, str. 89, 1983; E.D. Bergmann a kol., J. Chem. Soc. str. 3736, 1963; E. Biekert a kol., Chem. Ber., str. 1664, 1961).

Všeobecne môžu byť vhodné reakčné podmienky opísané v prípade spôsobu F.

Napríklad sa aminoalkohol všeobecného vzorca XIV nechá reagovať s 1 až 3 ekvivalentmi ketónu všeobecného vzorca III za varu v toluéne pod spätným chladičom v prítomnosti 0,2 až 1,2 ekvivalentov para-toluénsulfónovej kyseliny počas 4 až 10 hodín v aparatúre s Dean-Starkovým odlučovačom.

Aminoalkoholy všeobecného vzorca XIV sa môžu pripravovať napríklad spôsobom, ktorý opísal C.A. Grob a kol. (Helv. Chem. Acta, str. 501, 1972).

Hore uvedená literatúra tiež objasňuje spôsob prípravy aminoalkoholov všeobecného vzorca XIV.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm síry, sa môže použiť spôsob H.

Spôsob H

Pri tomto spôsobe sa ditiol všeobecného vzorca XV



kde R² až R⁷ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, nechá reagovať s ketónom všeobecného vzorca III



kde R a R¹ majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

Táto reakcia sa vykonáva s výhodou v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je éter, pri teplote 15 až 30°C, výhodnejšie 18 až 25°C v prítomnosti mierneho nadbytku ketónu všeobecného vzorca III.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca XV k zlúčenine všeobecného vzorca III je spravidla 1 až 2, s výhodou 1,3 až 1,7.

Reakcia sa môže uskutočňovať spôsobom, ktorý opísal I. Shahak a kol. (J. Chem. Soc., str. 1005, 1966) a G.A. Olah a kol. (Synthesis, str. 282, 1981).

Napríklad sa zlúčenina všeobecného vzorca XV nechá reagovať s 1,2 ekvivalentmi ketónu všeobecného vzorca III v di-oxáne pri teplote 20°C až do ukončení reakcie (5 minút až dve hodiny všeobecne dostačujú).

Ditioly všeobecného vzorca XV sa môžu pripravovať známym spôsobom pre pracovníkov v odbore, napríklad spôsobom, ktorý opísal J. Houk a kol. (J. Amer. Chem. Soc. str. 6825 až 6836, 1987) a E.L. Eliet a kol. (J. Amer. Chem. Soc., str.3583 až 3590, 1976).

Hypolipidemický a hypoglykemický účinok zlúčenín podľa vynálezu je založený na ich schopnosti aktivovať receptory typu PPAR α a PPAR γ . Aktivácia receptorov PPAR α bola predvedená použitím potkaních primárnych hepatocytov v prípade zlúčeniny podľa príkladu 4.

Podrobnejšie boli študované účinky zlúčenín podľa vynálezu na expresiu génov týkajúcich sa metabolizmu lipidov (Acyl CoA oxidázy) alebo transportu lipidov (apo A-I, apo C-III) v modele potkaních hepatocytov v primárnej kultúre získanej

podľa modifikácie počiatočného spôsobu, ktorý opísali Berry a Friend (Berry M., Friend D., J. Cell. Biol. 43, str. 506 až 520, 1969) a opísaného v literatúre (Berthou L., Saladin E., YaQoob P., Branellec D., Calder P., Fruchart JC, Denèfle P., Auwerx J., Staels B., Eur. J. Biochem. 232, str. 179 až 187 1995). Tieto gény sa modulujú koordinovaným spôsobom PPAR a predstavujú teda dobré znaky aktivácie PPAR α , vyjadrené hlavne v hepatickom tkanivu (Braissant O., Foufelle F., Scotto C., Dauca M.- Wahli W. 1995. Endocrinology: 137, str. 354 až 366). Hepatocyty boli izolované hepatickou infúziou kolagenázy "in situ" (potkany Wistar s hmotnosťou 200 až 250 g), homogenizáciou tkaniva, filtráciou cez nylón, odstredení nízkymi otáčkami a inokuláciou 10^7 buniek na miskú (keď viabilita vyjadrená testom trypanovej modrosti presiahla 90 %). Bunky sa stimulovali od začiatku očkovania (zlúčeniny boli rozpuštené v dimetylsulfoxide v kultivačnom prostredí L15 doplnenom 10 % zárodočného teľacieho séra 0,2% (hmotnosť/objem), albumínom hovädzieho séra (BSA), 3 g/l glukózy a 26 mM hydrogenuhlíčitánu sodného, 2 mM glutamínu a antibiotikami. Po 24-hodinovej inkubácii pri teplote 37°C vo vlhkom prostredí skladajúcom sa z 5 % oxidu uhličitého a 95 % vzduchu, sa bunky lyzujú v roztoku guanidíntiokyanátu, kyseliny RNA sa extrahujú fenolom (pH 4/chloroform), skúša sa spektrofotometrom, nanesú sa na membránu (Dot blot, Northern blot) a hybridizujú sa špecifickými molekulárnymi sondami hore opísaným spôsobom (Staels B., Van Tol A., Andreu T., Auwerx J., Atheroscler. Thromb. 12, str. 286 až 294, 1992). Kyselina cDNA klonu 36B4 kodujúca ľudský PO kyslý ribozomálny fosfoproteín (Masiakowski P., Breathnach R., Bloch J., Gannon F., Krust A., Chambon P., Nucl. Acids Res. 10, str. 7895 až 7903, 1982), ktorej tkanivová expresia je stabilná, sa použije ako kontrolná vzorka.

Vzorky cDNA boli označené ^{32}P pri použití štatistických prajmerov pri použití kitu spoločnosti Boehringer Mannheim. Membrány každej vzorky sa hybridizovali $1,5 \times 10^6$ cpm/ml hore opísaným spôsobom (Staels B., Van Tol A., Andreu T., Auwerx

J., *Atheroscler. Thromb.* 12, str. 286 až 294, 1992). Vzorky sa premývajú raz tlmivým roztokom 0,5xSSC a 0,1% SDS pri teplote miestnosti 10 minút a dvakrát rovnakým tlmivým roztokom pri teplote 65°C 30 minút, potom sa urobí rádiogram (X-OMAT-AR film Kodak). Rádiogramy sa analyzujú denzitometricky (denzitometrom Biorad GS670).

Študoval sa účinok zlúčeniny podľa príkladu 4 na expresiu hepatického génu.

Expresia hepatického génu ACO sa zvýši 24-hodinovým spracovaním zlúčeniny podľa príkladu 4 (25 μ M). Táto odozva je typická pre javy skôr pozorované (Berthou L., Saladin R., YaQoob P., Branellec D., Calder P., Fruchart JC, Denèfle P., Auwerx J., Staels B. *Eur. J. Biochem.* 232, str. 179 až 187, 1995), Staels B., Vu-Dac N., Kosykh V.A., Saladin R., Fruchart J.C., Dallongeville J., Auwerx J., *J. Clin. Invest.* 95, str. 705 až 712, 1995), keď sa hepatocyty spracujú fibrátmi, ktorými sú AR α ligandy a aktivátory (Devchand P., Keller H., Peters J., Vasquez M., Gomezales F., Wahli W., *Nature*, 384, str. 39 až 43, 1996). Tieto výsledky naznačujú, že zlúčeniny podľa vynálezu pôsobia na PPAR α . Podobné výsledky boli reprodukované v dvoch nezávislých pokusoch.

Expresia kyselín mRNA kodujúcich ACO gény v potkaních hepatocytoch v primárnej kultúre spracovanej 24 hodín zlúčeninou podľa príkladu 4 (25 μ m). Hodnoty sú vyjadrené v percentách vztiahnutých k základnej hodnote.

	ACO
kontrola	100 \pm 0
zlúčenina podľa príkladu 4	427 \pm 63

Aktivácia PPAR γ je doložená podobne pre zlúčeninu podľa príkladu 4.

Analýza aktivácie PPARgama je založená na transfekte DNA umožňujúcom expresiu reportérového génu (CAT) (chloramfenikol-acetyltransferáza)) pod kontrolou PPA v bunkách, ktoré expresujú PPARgama. Skôr opísaný reportérový plazmid J3TkCAT (Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M., Staels B., Vidal H. Auwerx J., J. Biol. Chem. 372, str. 18779 až 18789, 1997) zahŕňa tri kópie odozvového elementu PPAR pre ľudský gén apo A-II, ktorý je klonovaný proti promotoru pre gén tymidínkinázy vírusu herpes simplex v plazmidovej pBLCAT4 (Staels B., Vu-Dac N, Kosykh V.A., Saladin R., Fruchart J.C., Dallongeville J., Auwerx J., J. Clin. Invest. 95, str. 705 až 712, 1995). Použitými bunkami sú bunky CV1 opice a bunky COS, transformované vírusom SV40 a ktoré expresujú PPARgama (Forman B., Tontonoz P., Chen J., Brun R., Spiegelman B., Evans R., Cell. 83, str. 803 až 812, 1995). Tieto bunky sa naočkovali v dávke 300 000 buniek na doštičku (misky s priemerom 5 cm) a transfektujú sa 500 ng reportérovej DNA hore opísaným spôsobom (Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M., Staels B., Vidal H. Auwerx J., J. Biol. Chem. 272, str. 18779 až 18789, 1997). Po 5 až 6 hodinách sa bunky premyjú dvakrát PBS a inkubujú sa 36 hodín v čerstvom kultivačnom prostredí (DMEM) obsahujúcom 10 % zárodočného teľacieho séra. Po transfekcii sa bunky lyzujú a aktivita CAT sa meria hore opísaným spôsobom (Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M., Staels B., Vidal H. Auwerx J., J. Biol. Chem. 272, str. 18779 až 18789, 1997). Vyjadří sa voči kontrolnej hodnote.

Účinky zlúčeniny podľa príkladu 4 sú uvedené na obr. 1, kde znamená T kontrolnú hodnotu pre každý reportér (TkCAT alebo J3TkCAT).

Aktivita reportérového génu CAT buniek Cos, transfektovaných konštruktom J3TkCAT sa zväčšuje, keď sú tieto bunky inkubované v prítomnosti zlúčeniny podľa príkladu 4. Na druhej strane, keď sú transfektované bunky Cos s plazmidom pBLCAT4, ktorému chýba responzný element PPAR, stane sa zlúčenina podľa príkladu 4 neaktívna.

V koncovom teste je hypolipidemická a hypoglykemická aktivita zlúčeniny podľa príkladu 4 vyhodnotená na db/db myši.

Počas 15 dní sa podáva dva mesiace starým myšiam db/db orálne zlúčenina podľa príkladu 4 (100 mg/kg/deň). Každú študijnú skupinu tvorí sedem myší. Po troch dňoch (D3) a 15 dňoch (D15) ošetrovania sa odoberú retroorbitálne vzorky po miernej anestéze a bez výberu.

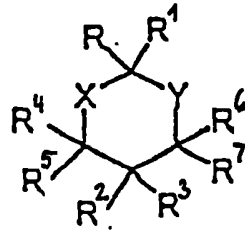
Uskutočnia sa nasledujúce merania: skúška glykémie (oxidáza glukózy) v dňoch D3 a D15 a lipidové parametre séra pri D15 (COBAS): triglyceridy, totálny cholesterol (CHOL), HDL cholesterol (HDL-C) a voľné mastné kyseliny (FFA) (skúšobný kit spoločnosti BioMérieux a Wako Chemicals).

Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Uvedené hodnoty sú priemery \pm smerodajná odchýlka.

	Kontrola	Vzorka 4	% zmena voči kontrole
Glykémia D3 (mM)	33,19 \pm 6,33	21,35 \pm 5,67*	-36
Glykémia D15 (mM)	39,19 \pm 9,21	29,90 \pm 10,22*	-24
Triglyceridy D15 (mM)	1,78 \pm 0,54	1,07 \pm 0,74*	-40
CHOL D15 (mM)	2,69 \pm 0,36	2,60 \pm 0,13	- 3
HDL-C D15 (mM)	1,65 \pm 0,32	1,64 \pm 0,19	- 1
FFA D15 (mM)	0,72 \pm 0,20	0,52 \pm 0,17	-27

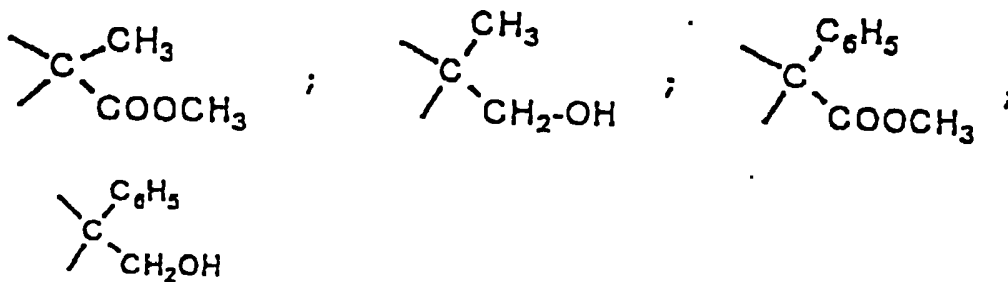
* $p < 0,05$ voči kontrole pri Mann-Whitneyove teste

Vynález sa týka tiež farmaceutického prostriedku obsahujúceho účinné množstvo aspoň jednej účinnej látky všeobecného vzorca I, zlúčeniny všeobecného vzorca XVI



(XVI)

kde R a R¹ spolu tvoria skupiny



kde znamená

R², R³, R⁵ a R⁷ atóm vodíka,

X a Y atóm kyslíka,

R⁴ skupinu metylovú a

R⁶ atóm vodíka alebo skupinu metylovú,

a farmaceuticky vhodné soli týchto zlúčenín spolu s aspoň jedným farmaceuticky vhodným nosičom.

Tieto prostriedky sa môžu podávať orálne, vo forme granúl s okamžitým alebo oneskoreným účinkom, želatínových kapsúl alebo tabliet, intravenózne vo forme injektovateľných roztokov, transdermálne vo forme lepiivých transdermálnych náplastí alebo lokálne vo forme roztoku, krému alebo gélu.

Pevný prostriedok na orálne podanie sa pripravuje pridaním plnidla a prípadne spojiva alebo rozpadavého činidla, mazadla, farbiva alebo látky zlepšujúcej chuť do účinnej látky a lisovaním zmesi do tvaru tabliet, granúl, práškov alebo kapsúl.

Ako plnidlá sa uvádzajú príkladne laktóza, kukuričný škrob, sacharóza, glukóza, sorbitol, kryštalická celulóza a oxid kremičitý a ako spojivá poly(vinyl)alkohol), poly(vinyléter), etylcelulóza, metylcelulóza, akácia, tetrantová živica, želatína, šelak, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, citrát vápenatý, dexetrín a pektín. Ako mazadlá sa uvádzajú príkladne stearát horečnatý, mastenec, polyetylenglykol, oxid kremičitý a stužené rastlinné oleje. Farbivom môže byť ktorékoľvek farbivo vhodné na použitie pre liečivá. Ako látka zlepšujúca chuť sa uvádzajú príkladne kakaový prášok, mäta vo forme oleja, borneol a škoricový prášok. Tablety a granuly môžu byť vhodne potiahnuté cukrom a želatínou.

Injektovateľné formy, obsahujúce zlúčeninu podľa vynálezu ako účinnú látku, sa pripravujú zmiešaním zlúčeniny s regulátorom hodnoty pH, tlmivým roztokom, suspenzačným činidlom, solubilizačným činidlom, stabilizátorom, činidlom ovplyvňujúcim tonickosť a s konzervačným činidlom a premenou zmesi do formy na intravenózne, subkutánne alebo intramuskulárne injektovanie známym spôsobom. Prípadne môže byť získaná injektovateľná forma sušená vymrazovaním známym spôsobom.

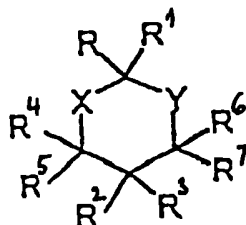
Ako suspenzačné činidlá sa uvádzajú príkladne metylcelulóza, polysorbát-80, hydroxyetylcelulóza, akácia, prášková tragakantová živica, natriumkarboxymethylcelulóza a polyetoxylovaný sorbitanmonolaurát.

Ako príklady solubilizačných činidiel sa uvádzajú ricínový olej stužený polyoxyetylénom, polysorbát-80, nikotínamid, po-

lyetoxylovaný sorbitanmonolaurát a etylester mastnej kyseliny ricínového oleja.

Prídavne stabilizátor zahŕňa sulfit sodný, metasulfit sodný a éter a konzervačné činidlá zahŕňajú metyl-p-hydroxybenzoát, etyl-p-hydroxybenzoát, kyselinu sorbovú, fenyl [sic], krezol a chlórkrezol.

Vynález sa týka tiež použitia účinnej látky volenej zo súboru zahŕňajúceho zlúčeninu všeobecného vzorca I, hore uvedenú zlúčeninu všeobecného vzorca XVI a zlúčeninu všeobecného vzorca XVII



(XVII)

kde znamená

X a Y atóm kyslíka,

R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ atóm vodíka,

R skupinu pyridylovú, pipeiridylovú, pričom pyridylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hore definovanú skupinu Z pri všeobecnom vzorci I a alkylénovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a pipridylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hore definovanú skupinu Z pri všeobecnom vzorci I a alkylénovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a

R¹ skupinu fenylovú, substituovanú prípadne jednou alebo niekoľkými skupinami W hore definovanými pri všeobecnom vzorci I

a farmaceuticky prijateľnú soľ týchto zlúčenín, na prípravu farmaceutických prostriedkov určených na liečenie a prevenciu dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia.

V údajoch protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) sa používajú nasledujúce skratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, o = oktet a m = multiplet. Chemické posuny δ sú vyjadrené v ppm; m.p. znamená teplotu topenia a b.p. znamená teplotu varu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Metyl-2-metyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát

Zmes 22,8 g (0,1 M) 2,2-difenyl-1,3-propándiolu a 100 g (0,98 M) metylpyruvátu sa zahreje na teplotu 70°C v 500ml banke s rovným dnom v prostredí dusíka. Po častiach sa pridá 22,4 g (0,156 M) oxidu fosforečného. Nastane exotermická reakcia a teplota sa zvýši na 98°C. Zmes sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a vleje sa pomaly do ľadovej vody. Táto zmes sa extrahuje metylénchloridom a extrakty sa premyjú roztokom hydroxidu sodného a vodou. Extrakty sa skoncentrujú a zvyšok sa podrobí rýchlej chromatografii (ako elučné činidlo sa používa systém metylénchlorid/cyklohexán 70:50). Produkt sa prekryštalizuje z 40 ml diizopropyléteru. Získa sa 7 g produktu s teplotou topenia 116°C.

Príklad 2

2-Metyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina

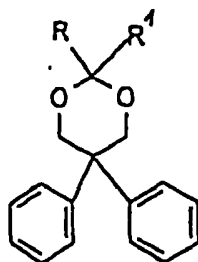
Pod spätným chladičom sa varí 7 g metyl-2-metyl-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylátu v prítomnosti 2,6 g hydroxidu sodného v zmesi 120 ml metanolu a 30 ml vody. Po ukončení

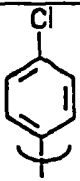
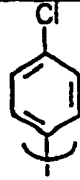
reakcie sa reakčná zmes skoncentruje a získaná pevná látka sa rozpustí v 300 ml vody. Po okyslení kyselinou chlorovodíkovou sa vytvorí biela pevná látka, ktorá sa odfiltruje. Prekryštalizuje sa zo zmesi 50 ml cyklohexánu a 50 ml diizopropyléteru. Získa sa 4,1 g produktu s teplotou topenia 148 až 150°C.

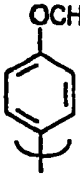
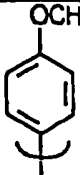
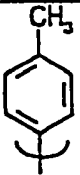
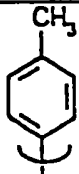
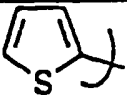
Príklad 3

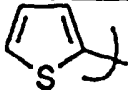




Etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát

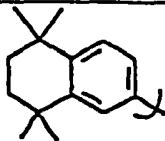
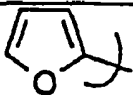
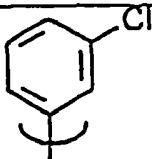
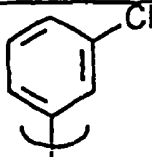
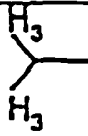
Vnesie sa 42,5 g (0,2 M) etyl-2-oxo-2-(4-chlórfenyl)acetátu sa do 400 ml metylénchloridu v 500ml reaktore. Pridá sa 22,8 g (0,1 M) 2,2-difenylpropán-1,3-diolu a potom 14,2 g (0,1 M) etoxidu fluoridu boritého. Zmes sa nechá reagovať 72 hodín za miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vyberie do roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným a skoncentrovaní sa získa veľmi tuhý olej. Pridá sa 150 ml izopropyléteru a vznikne biela zrazenina. Po sfiltrovaní sa získa 30 g produktu s teplotou topenia 156 až 158°C (výťažok 71%).

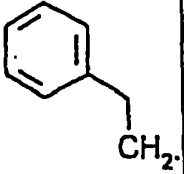
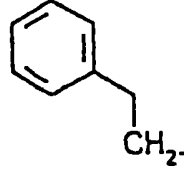

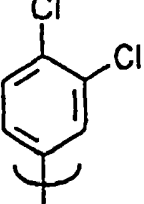
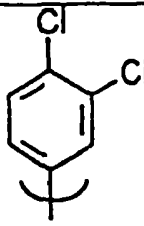


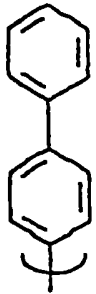
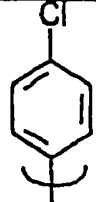
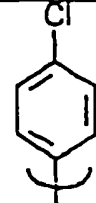

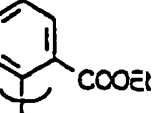
Príklad	R	R1	m.p. °C	NMR
1	CH ₃	COOCH ₃	116	CDCl ₃ : 1,37 (3H, s); 3,72 (3H, s); 4,14 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,49 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,88 to 7,35 (10H, m)
2	CH ₃	COOH	148-150	CDCl ₃ : 1,78 (3H, s); 4,55 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,87 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,25 to 7,67 (10H, m)
3		COOC ₂ H ₅	156-158	CDCl ₃ : 1,09 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,1 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,35 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,53 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7 - 7,2 (12H, m); 7,38 - 7,41 (2H, m).
4		COOH	244-246	DMSO d ₆ : 3,33 (1H zaměnitelný s CF ₃ COOD); 4,35 (2H, d, J = 11,9 Hz); 4,13 (2H, d, J = 11,9 Hz); 7,1 - 7,5 (14H, m).

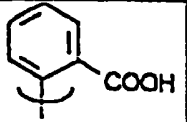
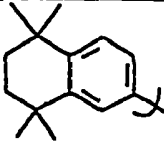
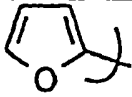
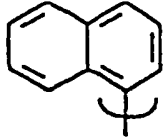
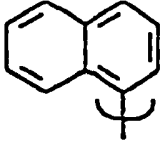
5		COOC ₂ H ₅	163	CDCl ₃ : 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz); 3,64 (3H, s); 4,08 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,35 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,5 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,7 - 6,75 (2H, m); 7 - 7,2 (10H, m); 7,35 - 7,38 (2H, m)
6		COOH	225	DMSO d ₆ : 3,73 (3H, s); 4,33 (2H, d, J = 11,92 Hz); 4,88 (2H, d, J = 11,9 Hz); 6,88 - 6,91 (2H, m); 7,13 - 7,45 (12H, m)
7		COOC ₂ H ₅	151	CDCl ₃ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz); 2,47 (3H, s); 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,64 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,8 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,28 - 7,48 (12H, m); 7,6 - 7,63 (2H, m)
8		COOH	193	DMSO d ₆ : 2,02 (3H, s); 4,10 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,64 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,89 - 7,2 (14H, m)
9		COOC ₂ H ₅	190-191	CDCl ₃ : 1,3 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,5 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,71 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,96 - 7 (1H, m); 7,2 - 7,4 (12H, m)

10		COOH	193	DMSO d_6 : 4,16 (2H, d, $J = 12$ Hz); 4,72 (2H, d, $J = 12,0$ Hz); 6,82 - 7,36 (13H, m)
11	H	COOC ₂ H ₅	60	CDCl ₃ : 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 4,18 - 4,37 (4H, m); 4,87 (2H, d, $J = 11,6$ Hz); 5,21 (1H, s); 7,18 - 7,55 (10H, m)
12	H	COOH	158-160	CDCl ₃ : 4,25 (2H, d, $J = 11,6$ Hz); 4,78 (2H, d, $J = 11,6$ Hz); 5,13 (1H, s); 7,04 - 7,42 (10H, m)
13		COOC ₂ H ₅	182	CDCl ₃ : 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 4,26 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 4,55 (2H, d, $J = 11,8$ Hz); 4,71 (2H, d, $J = 11,8$ Hz); 7,29 - 7,70 (15H, m)
14		COOH	211-213	CDCl ₃ : 4,56 - 4,65 (4H, m); 7,22 - 7,62 (15H, m)
15		COOC ₂ H ₅	152	CDCl ₃ : 1,08 (3H, t, $J = 12$ Hz); 4,09 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 4,32 - 4,36 (2H, m); 4,53 (2H, d, $J = 11,9$ Hz); 6,84 - 6,9 (2H, m); 7,08 - 7,2 (10H, m); 7,4 - 7,43 (2H, m)
16		COOH	234-235	DMSO d_6 : 4,42 (2H, d, $J = 11,9$ Hz); 5,01 (2H, d, $J = 11,9$ Hz); 7,21 - 7,61

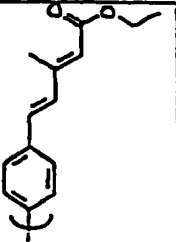
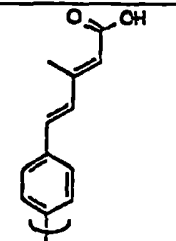
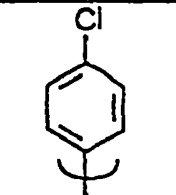
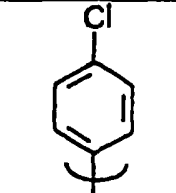
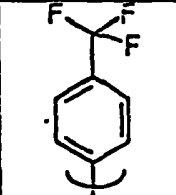
				(14H, m)
17		COOC ₂ H ₅	115-116	CDCl ₃ : 1,15 - 1,20 (15H, m); 1,57 (4H, s); 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,42 (2H, d, J = 11,7 Hz); 4,58 (2H, d, J = 11,7 Hz); 7,1 to 7,3 (12H, m); 7,4 (1H, s)
18		COOC ₂ H ₅	163	CDCl ₃ : 1 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,3 (2H, d, J = 11,7 Hz); 4,43 (2H, d, J = 11,7 Hz); 6,2 (1H, m); 6,4 (1H, d); 7 - 7,14 (10H, m); 7,25 (1H, d, J = 0,7 Hz)
19		COOC ₂ H ₅	145-150	CDCl ₃ : 1.43 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,44 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,7 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,9 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,4 - 7,55 (12H, m); 7,65 - 7,7 (1H, m); 7,8 - 7,83 (1H, m)
20		COOH	252	DMSO d ₆ : 3,3 (1H, s); 4,3 (2H, d, J = 11,9 Hz); 4,9 (2H, d, J = 11,9 Hz); 7,1 - 7,46 (14H, m)
21		COOC ₂ H ₅	103	CDCl ₃ : 0,98 (6H, d, J = 6,9 Hz); 1,52 (3H, t, J = 7,1 Hz); 2,17 (1H, sept, J = 6,9 Hz); 4,43 - 4,5 (4H, m); 4,85 (2H, d, J = 11,9 Hz);

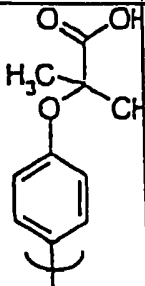
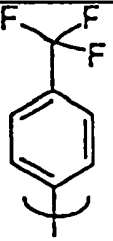
				7,17 - 7,2 (2H, m); 7,37 - 7,52 (6H, m); 7,62 - 7,65 (2H, m)
22		COOC ₂ H ₅	102	CDCl ₃ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz); 1,93 - 1,99 (2H, m); 2,48 - 2,54 (2H, m); 4,17 - 4,27 (4H, m); 4,62 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,93 - 7,43 (15H, m)
23		COOH	197-198	CDCl ₃ : 2,03 - 2,09 (2H, m); 2,46 - 2,60 (2H, m); 4,33 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,69 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,87 - 7,57 (15H, m)
24		COOC ₂ H ₅	209	CDCl ₃ : 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,6 (2H, d, J = 11,7 Hz); 4,8 (2H, d, J = 11,7 Hz); 7,05 - 7,75 (19H, m)
25		COOC ₂ H ₅	108	CDCl ₃ : 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,45 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,69 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,89 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,20 - 7,65 (12H, m); 7,92 (1H, d, J = 1,7 Hz)
26		COOH	217-219	DMSO d ₆ : 4,26 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,83 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,1 - 7,54 (19H, m); 13,4 (1H, s, zařnitelný s CF ₃ COOD)

27		COOH	261	DMSO d_6 : 4,26 (2H, d, $J = 11,8$ Hz); 4,83 (2H, d, $J = 11,8$ Hz); 7,1 - 7,54 (19H, m); 13,4 (1H, s, zaměřitelný s : CF_3COOD)
28		CH ₂ - COOC ₂ H ₅	b.p.o.s = 120,90	CDCl ₃ : 0,82 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 2,54 (2H, s); 3,64 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,95 - 4,02 (2H, m); 4,4 (2H, d, $J = 11,6$ Hz); 6,7 - 6,75 (2H, m); 6,96 - 7,34 (12H, m)
29		CH ₂ COOH	227	DMSO d_6 : 2,76 (2H, s); 4,11 (2H, d, $J = 11,5$ Hz); 4,85 (2H, d, $J = 11,57$ Hz); 6,96 - 7,16 (14H, m); 12,1 (1H, s, zaměřitelný s CF_3COOD)
30		COOC ₂ H ₅	170	CDCl ₃ : 1,1 to 1,3 (5H, m); 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,67 - 1,9 (6H, m); 4,3 - 4,5 (4H, m); 4,78 (2H, d, $J = 11,8$ Hz); 7,1 - 7,15 (2H, m); 7,29 - 7,47 (6H, m); 7,56 - 7,59 (2H, m)
31		H	102	CDCl ₃ : 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 4,2 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 4,33 (2H, d, $J = 11,4$ Hz); 4,71 (2H, d, $J = 11,4$ Hz); 6,35 (1H, s); 6,96 - 7,70 (14H, m)

32		H	174-176	CDCl ₃ : 4,46 (2H, d, J = 11,4 Hz); 4,85 (2H, d, J = 11,4 Hz); 6,51 (1H, s); 7,07 - 7,53 (12H, m); 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,97 (1H, d, J = 7.8 Hz)
33		COOH	216-217	DMSO d ₆ : 1,34 (6H, s); 1,37 (6H, s); 1,8 (4H); 4,5 (2H, d, J = 11,8 Hz); 5,1 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,33 - 7,7 (13H, m)
34		COOH	187	CDCl ₃ : 4,75 (2H, d, J = 11,6 Hz); 4,82 (2H, d, J = 11,6 Hz); 6,6 (1H, m); 6,8 (1H, m); 7,3 - 7,5 (10H, m); 7,66 (1H, m); 8,5 (1H zaměnitelný s CF ₃ COOD)
35		COOC ₂ H ₅	172	CDCl ₃ : 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,57 (2H, d, J = 11,6 Hz); 4,65 (2H, d, J = 11,6 Hz); 7,03 - 7,46 (13H, m); 7,76 (2H, m); 7,87 (1H, d, J = 7,4 Hz); 8,59 (1H, m)
36		COOH	248	DMSO d ₆ : 4,8 (2H, d, J = 11,8 Hz); 5,11 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,2 to 7,7 (13H, m); 8,01 (3H, m); 8,75 (1H, d, J = 8,3 Hz); 13,6 (1H, zaměnitelný s CF ₃ COOD)

37		COOH	137	CDCl ₃ : 1 (6H, J = 6.9 Hz); 2,2 (1H, m); 4,5 (2H, d, J = 11,9 Hz); 4,9 (2H, d, J = 11,9 Hz); 7,2 7,22 (2H, m); 7,4 - 7,5 (6H, m); 7,6 - to 7,65 (2H, m)
38		CH ₂ OH	120-122	DMSO d ₆ : 3,3 - 3,4 (2H, m); 4 (2H, d, J = 11,4 Hz); 4,8 (2H, d, J = 11,4 Hz); 4,9 4,92 (1H, m, zaměřitelný s D ₂ O); 7 7,6 (1H, m)
39		COOH	240	DMSO d ₆ : 1,03 - 1,24 (5H, m); 1,6 - 1,7 (6H, m); 4,21 (2H, d, J = 11,6 Hz); 4,9 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,2 - 7,7 (10H, m)
40			230-232	DMSO d ₆ : 1,0 (2H, m); 1,4 (4H, m); 3,3 (2H, m); 3,5 (2H, m); 4,4 (2H, d, J = 11,4 Hz); 4,9 (2H, d, J = 11,4 Hz); 7,32-7,2 (10H, m); 7,4-7,5 (4H, m)
41		CH ₃	145	CDCl ₃ : 1,6 (3H, s); 4,0 (2H, s); 4,5 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,7 (2H, d, J = 11,8 Hz); 6,3-6,8 (10H, m); 7,0-7,8 (4H, m)

42		H	115-117	<p>CDCl₃: 1,2 (3H, m); 2,0 (3H(Z), s); 2,3 (3H(E), s); 4,1 (2H, m); 4,3 (2H, d, J = 10,7 Hz); 4,8 (2H, d, J = 10,7 Hz); 5,6 (1H, s); 5,7 (1H(Z), s); 5,8 (1H(E), s); 6,7-6,8 (2H, m); 7,0-7,5 (14H, m)</p>
43		H	220-222	<p>DMSO d₆: 1,4 (3H, s, Z form); 2,3 (3H, s, E form); 4,4 (2H, d, J = 11 Hz); 5,0 (2H, d, J = 11 Hz); 5,7 (1H, s); 6,0 (1H, s); 7,0-7,6 (16H, m); 8,3 (1H, d, Z form, J = 16 Hz)</p>
44		CONH- CH ₂ - COOC ₂ H ₅	195-197	<p>CDCl₃: 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz); 3,9 (2H, d, J = 5,4 Hz); 4,1 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,4 (2H, d, J = 11,6 Hz); 4,5 (2H, d, J = 11,6 Hz); 6,9 (1H, m); 7,3-7,1 (12H, m); 7,5 (2H, d, J = 8,7 Hz)</p>
45		CO(NH)- CH ₂ COOH	258-260	<p>DMSO d₆: 4,0 (2H, d, J = 6,02 Hz); 4,8 (2H, d, J = 11,7 Hz); 5,0 (2H, d, J = 11,7 Hz); 7,4-7,7 (14H, m); 8,9 (1H, záměnitelný, t, J = 6,0 Hz)</p>
46		COOC ₂ H ₅	145	<p>CDCl₃: 1,1 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,38 (2H, d, J = 11,9 Hz); 4,57 (2H, d, J = 11,9 Hz);</p>

				7 to 7,23 (10H, m); 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,6 (2H, d, J = 8,4 Hz)
47	H		168-170	CDCl ₃ : 1,58 (6H, s); 4,42 (2H, d, J = 11,5 Hz); 4,88 (2H, d, J = 11,5 Hz); 5,63 (1H, s); 6,91 - 7,57 (14H, m)
48		COOH	210	DMSO d ₆ : 4,37 (2H, d, J = 11,9 Hz); 4,96 (2H, d, J = 11,9 Hz); 7,09 7,45 (10H, m); 7,65 7,5 (4H, m); 13,7 (1H, s, zaměnitelný s TFA)

Příklad 42

Etyl-5-[4-(5,5-difenyl[1,3]dioxan-2-yl)fenyl]-3-methylpenta-2,4-dienoát

Do 250 ml reaktoru opatreného Dean-Starkovým odlučovačom sa vnesie 70 ml toluénu, 3,5 g (0,011 M) etyl-5-(4-dietoxy-metylfenyl)-3-methylpenta-2,4-dienoátu, 5,0 g (0,011 M) 2,2-diefenylpropándiolu a nakoniec 0,5 g paratoluénsulfónovej kyseliny. Reakčná zmes sa zahrieva pod spätným chladičom počas jednej hodiny za odstraňovania prvej destilovanej frakcie. Po ochladiení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes premyje 5% roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Po usadení sa organická fáza oddelí a vysuší sa síranom sodným. Po odparení do sucha sa získa hustý olej.

Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití ako elučného činidla systému 95 cyklohexánu/5 etylacetátu. Získa sa 3,5 g produktu vo forme peny, ktorá sa prekryštalizuje z diizopropyléteru za získania 2,3 g produktu s teplotou topenia 115 až 117°C.

Príklad 52

Etyl-3,3'-bis(4-fluórfenyl)oxirán-2-karboxylát

Vnesie sa 23,6 ml (0,220 M) etylchlóracetátu a 30 g (0,137 M) 4,4'-difluórbenzofenónu v prostredí dusíka do 80 ml tetrahydrofuránu v 500 ml banke s plochým dnom. Pridá sa po častiach každých 30 minút celkom 8,8 g 60% hydridu sodného. Dôjde k exotermickej reakcii a teplota sa udržiava na 40 až 45°C ľadovým kúpeľom. Reakčná zmes sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, potom sa hydrolyzuje prísadou zriedenej kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa éterom. Po skoncentrovaní sa získa 62 g oranžového oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití systému cyklohexán/etylacetát (70:30) ako elučného činidla. Získa sa 34,7 g produktu, ktorý pomaly vykryštalizuje a nakoniec sa tritureuje s 40 ml pentánu. Ďalšou rýchlou chromatografiou (95 cyklohexánu/5 diizopropyléteru) sa získa 27,5 g čistého esteru.
NMR (CDCl₃) 0,88 (3H,t, J=7,1Hz), 3,81 (1H,s), 3,83 až 3,93 (2H,m), 6,85 až 6,95 (4H,m), 7,11 až 7,16 (2H,m), 7,25 až 7,30 (2H,m).

2-bis(4-Fluórfenyl)etanal

Pod spätným chladičom sa udržiava osem hodín 27,5 g etyl-3,3'-bis-(4-fluórfenyl)oxirán-2-karboxylátu v 210 ml etanolu v prítomnosti 55 ml roztoku hydroxidu draselného (20 % vo vode) v 500 ml banke s plochým dnom. Reakčná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa vyberie do 600 ml vody. Nerozpustný materiál sa odfiltruje a filtrát sa okyslí kyselinou chlorovodíkovou a

extrahuje sa éterom. Olej získaný skoncentrovaním sa udržuje (olejový kúpeľ) počas jednej hodiny na teplote 150°C. Získa sa 17,5 g 2-bis-(4-fluórfenyl)etanolu.

NMR (CDCl₃): 4,88 až 4,89 (1H,m), 7,04 až 7,20 (8H,m) 9,89 až 9,90 (1H,m).

2,2'-bis(4-Fluórfenyl)-1,3-propándiol

Zmes 17,5 g 2-bis(4-fluórfenyl)etanolu, 16,1 ml (0,153 M) 37% formaldehydu, 7,6 g uhličitanu draselného, 18 ml vody a 70 ml etanolu sa udržuje 7 hodín na teplote spätného toku v 250 ml banke s plochým dnom. Po skoncentrovaní sa zvyšok vyberie do 200 ml vody a extrahuje sa metylénchloridom a extrakt sa skoncentruje. Získa sa 21,1 g oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití systému metylénchlorid/metanol (98:2) ako elučného činidla. Získa sa 17,8 g 2,2'-bis(4-fluórfenyl)-1,3-propándiolu [sic] s teplotou topenia 74°C.

NMR (CDCl₃): 2,15 až 2,18 (2H,m, zameniteľný s D₂O), 4,11 až 4,21 (4H,m), 6,91 až 7,18 (8H,m).

Etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5-bis(4-fluórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylát (príklad 51)

Udržuje sa 1,7 g paratoluénsulfónovej kyseliny v 120 ml toluénu počas 30 minút na teplote spätného toku v 250 ml banke s plochým dnom opatrenej Dean-Starkovým odlučovačom. Pridá sa 8 g (0,0302 M) 2,2'-bis(4-fluórfenyl)-1,3-propándiolu a 7 g (0,0332 M) etyl-(4-chlórfenyl)oxoacetátu a zmes sa udržuje počas ôsmich hodín na teplote spätného toku. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi sa 200 ml etyléteru, premyje sa normálnym roztokom hydroxidu sodného, organická fáza sa oddelí po usadení, vysuší sa a skoncentruje sa. Zvyšok sa premyje izooktánom a nechá sa vykryštalizovať z izopropyléteru. Získa sa biela pevná látka s teplotou topenia 150°C.

2-(4-Chlórfenyl)-5,5-bis(4-fluórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylová kyselina (príklad 52)

Udržiava sa 2,8 g etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5-bis(4-fluórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylátu počas siedmich hodín na teplote spätného toku v 60 ml metanolu a v 15 ml vody obsahujúcej 0,7 g hydroxidu sodného. Po skoncentrovaní sa zvyšok zriedi vodou a mieša sa až do rozpustenia. Získaný roztok sa premyje éterom a vodná fáza sa okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Vytvorená pevná látka sa odfiltruje a premyje sa vodou a pentánom. Produkt vykryštalizuje zo 100 ml toluénu (teplota topenia 228 až 230°C, získaných 1,9 g produktu).

Príklad 54

Etyl-3,3'-bis-(trifluórmetylfenyl)oxirán-2-karboxylát

Pridáva sa 5,9 g 60% hydridu sodného v troch dávkach každých 30 minút do 500 ml banky s plochým dnom v prostredí dusíka a obsahujúcej 16,2 ml (0,15 M) etylchlóracetátu, 29,9 g (0,0938 M) 3,3'-bis-(trifluórmetyl)benzofenónu a 80 ml tetrahydrofuránu pri teplote 40°C. Zmes sa mieša dve hodiny pri teplote 40°C a potom cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa hydrolyzuje 50 ml kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa éterom. Extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa a skoncentrujú. Získaný olej sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití systému cyklohexánu/izopropyléteru (95:5) ako elučného činidla. Získa sa 31 g etylesteru.
NMR (CDCl₃): 0,89 až 0,93 (3H,m), 3,90 až 3,98 (3H,m), 7,38 až 7,66 (8H,m).

2-bis-(3-Trifluórmetylfenyl)etanal

Zmes 31 g etyl-3,3'-bis-(trifluórmetylfenyl)oxirán-2-karboxylátu a 56,7 ml 20% vodného roztoku hydroxidu draselného v 210 ml etanolu sa udržiava osem hodín na teplote spätného toku. Reakčná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa vyberie do vody

a premyje sa éterom. Vodná fáza sa okyslí a extrahuje sa éterom. Zvyšok sa zahreje na olejovom kúpeli a udrzuje sa počas jednej hodiny na teplote 150°C. Surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití systému metylénchlorid/heptán (70:30) ako elučného činidla. Získa sa 15,5 g 2-bis-(3-trifluórmetylfenyl)etanal.

NMR (CDCl₃): 4,86 až 4,89 (1H,m), 7,06 až 7,88 (8H,m), 9,77 až 9,78 (1H,m).

2-bis-(3-Trifluórmetylfenyl)-1,3-propándiol

Zmes 12,2 g 2-bis-(3-trifluórmetylfenyl)etanal, 7,7 ml 37% formaldehydu, 3,5 g uhličitanu draselného, 8,8 ml vody a 33 ml etanolu sa udrzuje 6 hodín pod spätným chladičom v 500 ml banke s plochým dnom. Reakčná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa éterom. Po skoncentrovaní sa extrakt čistí rýchlou chromatografiou pri použití systému metylénchlorid/metanol (98:2) ako elučného činidla. Trituruje sa 20 ml pentánu sa získa 5 g 2-bis-(3-trifluórmetylfenyl)-1,3-propándiolu s teplotou topenia 70°C.

NMR (CDCl₃): 2,35 (2H,m zameniteľný s D₂O), 4,26 (4H,m), 7,18 až 7,48 (8H,m).

Etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5'-bis-(3-trifluórmetylfenyl)[1,3]-dioxán-2-karboxylát (príklad 53)

Zahrieva sa 1,2 g paratoluénsulfónovej kyseliny v 90 ml toluénu pod spätným chladičom v 250 ml banke s plochým dnom opatrenej Dean-Starkovým odlučovačom. Pridá sa 4,9 g etyl-(4-chlórfenyl)oxoacetátu a 7,1 g 2-bis-(3-trifluórmetylfenyl)-1,3-propándiolu. Pod spätným chladičom zostáva zmes ďalších osem hodín. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi sa 150 ml dietyléteru, premyje sa 1N roztokom hydroxidu sodného a vysuší sa. Získaný zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití systému metylénchlorid/heptán (95:5) ako elučného činidla. Získa sa 2,8 g produktu s teplotou topenia 110°C.

2-(4-Chlórfenyl)-5,5'-bis-(3-trifluórmetylfenyl)[1,3]-dioxán-
-2-karboxylová kyselina (príklad 54)

Pod spätným chladičom sa udržiava šesť hodín 2,8 g hore uvedeného esteru a spracuje sa 60 ml metanolu, 15 ml vody a 0,6 g hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa vyberie do 100 ml vody. Po premytí éterom sa vodná fáza okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Extrahuje sa éterom, extrakty sa skoncentrujú a produkt vykryštalizuje z toluénu. Získa sa 1,4 g produktu s teplotou topenia 197 až 199°C.

Príklad 55

Dietyl-2-(9H-fluóren-9-yl)malonát

Do 500 ml reaktoru sa v prostredí dusíka vnesie 16,3 g (0,051 M) etylmalonátu v 300 ml toluénu. Po častiach sa pri teplote miestnosti pridá 4,6 g (0,056 M) 60% NaH v oleji. Teplota sa zvýši na 32°C. Reakčná zmes sa udržiava 15 minút na teplote 80°C. Vytvorí sa biela zrazenina. Pri tejto teplote sa pridá 25 g (0,051 M) 9-brómfluorénu v 60 ml toluénu. Zmes sa nechá reagovať osem hodín pri teplote 80°C. Pridá sa 100 ml ľadovej vody pri teplote pod 20°C. Organická fáza sa oddelí po usadení a premyje sa vodou. Vysuší sa síranom sodným a odparí sa do sucha. Získa sa olej (31 g), ktorý vykryštalizuje. Olej sa prekryštalizuje zo 160 ml diizopropyléteru, čím sa získa 23,7 g produktu s teplotou topenia 71°C (70% výťažok).
NMR (CDCl₃): 1,0 (3H, t, J=7,1Hz), 3,9 (1H,d, J= 5,5 Hz), 4,0 (2H,q, J=7,1Hz), 4,6 (1H,d,J=5,5Hz), 7,1 až 7,3 (4H,m), 7,5 (2H,d, J=7,4Hz), 7,7 (2H,d,J=7,4Hz).

2-(9H-Fluóren-9-yl)propán-1,3-diol

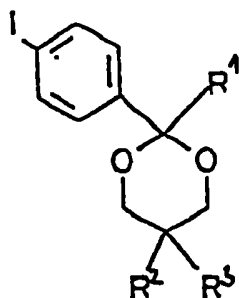
Vnesie sa 200 ml anestetického éteru a 4,5 g (0,118 M) lítiumalumíniumhydridu do 500 ml reaktoru v prostredí dusíka. Pridá sa roztok 9,6 g (0,0296 M) dietylu 2-(9H-fluóren-9-yl)-malonátu v 100 ml anestetického éteru pri teplote pod 20°C. Zmes sa nechá dve hodiny reagovať pri teplote miestnosti a potom sa udržiava dve hodiny pod spätným chladičom.

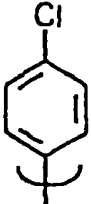
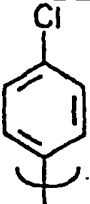
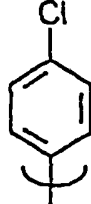

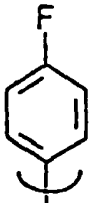

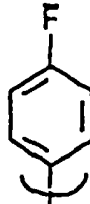
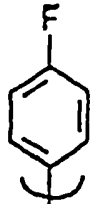
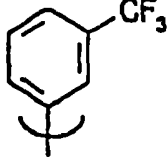
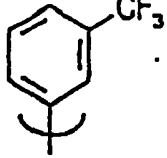
Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0°C (lacuna) a opatrne sa pridá 100 ml vody. Táto zmes sa okyslí zriedenou kyselinou sírovou a extrahuje sa etylacetátom. Extrakty sa premyjú vodou a odparia sa do sucha, po vysušení síranom sodným. Získa sa olej, ktorý vykryštalizuje zo 130 ml izopropyléteru. Získa sa 6,3 g bielej pevnej látky s teplotou topenia 101°C, výťažok 88%).

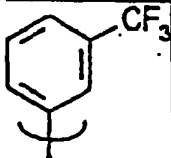
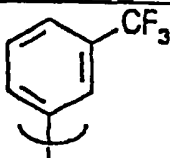
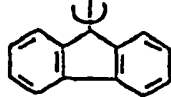

NMR (CDCl₃): 2,2 (2H, s, zameniteľný s D₂O), 2,9 (1H, m), 3,8 až 4,0 (4H, m), 4,3 (1H, d, J=2,7Hz), 7,4 až 7,6 (4H, m), 7,7 (2H, d, J=7,4Hz), 7,9 (2H, d, J=7,4Hz).


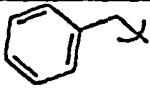

Etyl-2-(4-chlórfenyl)-5-(9H-fluóren-9-yl)-[1,3]dioxán-2-karboxylát (príklad 55)

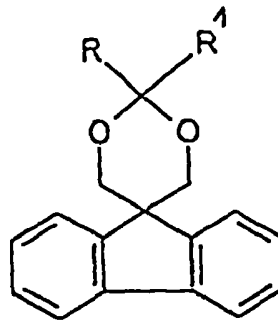
Produkt sa získa reakciou uvedeného diolu s etyl-2-(4-chlórfenyl)-2-oxoacetátom hore opísaným spôsobom pod spätným chladičom v toluéne v prítomnosti para-toluénsulfónovej kyseliny.




Príklad	R2	R3	R1	m.p. °C	NMR
49			COOC ₂ H ₅	170	CDCl ₃ : 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,1 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,32 - 4,50 (4H, m); 6,98 - 7,46 (12H, m)
50			COOH	259- 261	DMSO d ₆ : 4,54 (2H, d, J = 11,9 Hz); 5,12 (2H, d, J = 11,9 Hz); 7,45 - 7,71 (12H, m); 13,8 (1H, s, zaměnitelný s CF ₃ COOD)
51			COOC ₂ H ₅	150	CDCl ₃ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,55 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,70 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,11 - 7,75 (12H, m)
52			COOH	228- 230	CDCl ₃ : 4,39 - 4,42 (4H, m); 6,84 to 7,49 (12H, m)
53			COOC ₂ H ₅	110	CDCl ₃ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz)



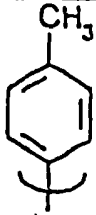
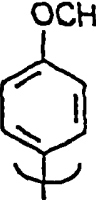

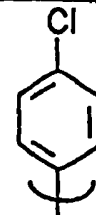
					Hz); 4,42 (2H, d, J = 11,8 Hz); 4,56 (2H, d, J = 11,8 Hz); 7,18 - 7,54 (12H, m)
54			COOH	197-199	CDCl ₃ : 4,69 (2H, d, J = 11,6 Hz); 4,75 (2H, d, J = 11,6 Hz); 7,47 - 7,79 (12H, m)
55		H	COOC ₂ H ₅	151	CDCl ₃ : 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz); 2,84 - 2,95 (1H, m); 3,82 - 3,95 (5H, m); 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz); 7,2 - 7,5 (10H, m); 7,7 (2H, d, J = 7,3 Hz)
56			COOC ₂ H ₅	117	CDCl ₃ : 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz); 1,64 - 1,7 (2H, m); 1,8 (2H, m); 1,92 (4H, m); 3,74 (2H, d, J = 11,6 Hz); 3,87 (2H, d, J = 11,6 Hz); 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz); 7,2 - 7,28 (2H, m); 7,47 - 7,5 (2H, m)

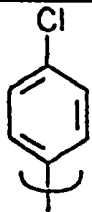
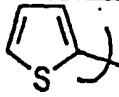
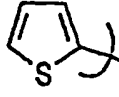
57			COOH	171	CDCl ₃ : 1,7 - 1,9 (6H, m); 3,84 (2H, d, J = 3 Hz); 3,76 (2H, d, J = 11,3 Hz); 7,28 (2H, d, J = 7,6 Hz); 7,49 (2H, d, J = 6,93 Hz); 8,5 (1H, s)
58			COOH	198-200	DMSO: 2,32 (2H, s); 2,72 (2H, s); 3,53 (4H, s); 6,88-7,40 (14H, m)



Příklad	R	R1	m.p. (°C)	NMR
59	-CH ₃	-COOCH ₃	110	CDCl ₃ : 1,8 (3H, s); 3,65 (2H, d, J = 10 Hz); 3,95 (3H, s); 4,45 (2H, d, J = 10 Hz); 7,2 - 8,4 (m)
60	-CH ₃	-COOH	199-202	DMSO d ₆ : 1,7 (3H, s); 3,5 (2H, d, J = 12 Hz); 4,4 (2H, d, J = 12 Hz); 7,2 - 8,4 (8H, m)
61	-CH ₃	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	Eb/0,2 mm Hg = 180-190	CCl ₄ : 1,3 (3H, t); 1,9 (3H, s); 3,15 (2H, s); 3,8 - 4,9 (6H, m); 7,0 - 8,0 (8H, m)

62	-CH ₃	-CH ₂ - COOH	106-110	CDCl ₃ : 1,9 (3H, s); 3,2 (2H, s) 4,1 (4H, s); 7,1 - 8 (8H, m); 10,0 (1H, zaměnitelný s D ₂ O)
63	-CH ₂ -CH ₂ - COOCH ₃	COOCH ₃	120	CDCl ₃ : 2,3 to 2,95 (4H, m); 3,7 (2H, d, J = 10 Hz); 3,8 (3H, s); 4,0 (3H, s); 4,45 (2H, d, J = 10 Hz); 7,2 - 8,4 (8H, m)
64	-CH ₂ -CH ₂ - COOH	-COOH	226-228 (hemi- hydrát)	CDCl ₃ : 2,2 - 3,0 (4H, m); 3,65 (2H, d, J = 11 Hz); 4,6 (2H, d, J = 11 Hz); 7,0 - 8,4 (8H, m); 10,9 (2H, zaměnitelný s D ₂ O)
65	COOCH ₃ 	CH ₃	132-134	CDCl ₃ : 1,85 (3H, s); 3,6 (2H, d, J = 12 Hz); 4,05 (3H, s); 4,35 (2H, d, J = 12 Hz); 6,8- 8,5 (12H, m)
66	H	-COO- nbutyl	Eb/0,2 mm Hg 170-195 m.p. = 80°C	CCl ₄ : 0,8 - 2,1 (7H, m); 3,8 4,16 (6H, m); 5,25 (1H, s); 7 - 8,5 (8H, m)
67	H	-COOH	158-160	CDCl ₃ : 4,0 (2H, d, J = 10 Hz); 4,45 92H, d, J = 10 Hz); 5,5 (1H, s); 6,9 - 8,4 (8H, m); 10,4 (1H,

				zaměnitelný s D ₂ O)
68		-COOCH ₃	204	CDCl ₃ : 3,85 (3H, s); 3,95 (2H, d, J = 12 Hz); 4,4 (2H, d, J = 12 Hz); 6,8-8,2 (13H, m)
69		-COOH	193-195	CDCl ₃ : 4,05 (2H, d, J = 12 Hz); 4,4 (2H, d, J = 12 Hz); 7,0 - 8,2 (13H, m); 9,2 (1H, zaměnitelný s : D ₂ O)
70		-COOC ₂ H ₅	152-154	CDCl ₃ : 1,1 to 1,6 (3H, m); 2,4 (3H, s); 3,7 to 4,7 (6H, m); 7,1 8,1 (12H, m)
71		-COOC ₂ H ₅	200	CDCl ₃ : 1,3 (3H, t); 3,8 - 4,6 (9H, m); 6,8 - 8,0 (12H, m)
72		-COOH	208	CDCl ₃ : 3,85 (2H, d, J = 12 Hz); 3,85 (3H, s); 4,45 (2H, d, J = 12 Hz); 6,6-8,0 (13H, m) zaměnitelný s D ₂ O)
73		-COOC ₂ H ₅	178	DMSO d ₆ : 1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 3,6 to 4,8 (6H, m); 7,0 - 8,2 (12H, m)

74		-COOH	240-242	DMSO d_6 : 3,75 (2H, d, $J = 12$ Hz); 4,55 (2H, d, $J = 12$ Hz); 7,0 8,4 (12H, m)
75		-COOC ₂ H ₅	130	CDCl ₃ : 1,45 (3H, t, $J = 7$ Hz); 3,8 4,8 (6H, m); 7,0 - 8,2 (11H, m)
76		-COOH	185-6	DMSO d_6 : 3,85 (2H, d, $J = 12$ Hz); 4,45 (2H, d, $J = 12$ Hz); 7,0 8,0 (11H, m); 10,0 (1H, zaměnitelný s D ₂ O)

Príklad 77

Etyl-9-hydroxymetyl-9H-xantén-9-karboxylát

Zmes 1,5 g (5,9 mmol) etyl-9H-xantén-9-karboxylátu v 20 ml tetrahydrofuránu a v 1,6 ml DMPU v inertnom prostredí sa ochladí na teplotu -50°C . Za miešania sa do tejto zmesi prikvapká 4 ml (6,4 mmol) butyllítia (1,6 M v hexáne) a zmes sa ďalej mieša počas desiatich minút pri teplote -40°C . Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu 10°C , nechá sa ňou prebublávať formaldehyd vyvíjajúci sa z 5,4 g (0,18 mol) sublimovaného paraformaldehydu v prúde dusíka. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa suspenzia disperguje v 50 ml vody. Reakčná zmes sa extrahuje dvakrát 100 ml éteru. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným. Po odparení sa zostávajúci olej podrobí chromatografii na oxide kremičitom pri použití ako elučného činidla metylénchloridu. Získa sa 1,1 g žltého oleja (výťažok 68%).

NMR (CDCl₃): 1,07 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 2,38 (1H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,9 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 4,1 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 6,9 až 7,26 (8H, m).

(9-Hydroxymetyl-9H-xanten-9-yl)metanol

Prikvapká sa 1,1 g (3,8 mmol) hore pripraveného esteru v 10 ml tetrahydrofuránu do zmesi 0,18 g (4,7 mmol) lítiumaluminiumhydridu dispergovaného v 30 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa ľadovým kúpeľom. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa opatrne pridá 20 ml vody do reakčnej zmesi. Zmes sa dvakrát extrahuje 100 ml etylacetátu. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným. Po odparení do sucha sa získa 0,7 g žltého oleja (výťažok 75%).

NMR (CDCl₃): 1,36 (2H, m), 3,83 (4H, d, J=6,0Hz), 6,95 (2H, t, J=7,9Hz), 6,96 (2H, d, J=7,9Hz), 7,11 (2H, t, J=7,9Hz), 7,32 (2H, d, J=7,9Hz).

Etyl-2-(4-chlórfenyl)spiro[1,3-dioxán-5,9'-xantén]-2-karboxylát (príklad 77)

Do zmesi 1 g (4,7 mmol) etylparachlórfenyloxoacetátu a 0,7 g hore pripraveného diolu v 20 ml metylénchloridu sa prikvapká 0,3 ml éterátu fluoridu boritého a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakčná zmes premyje dvakrát 20 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí sa. Zvyšný olej sa podrobí chromatografii na stĺpci oxidu kremičitého pri použití ako elučného činidla systému etylacetát/cyklohexán (1:9). Získa sa 0,4 g belastých kryštáľkov, ktoré sa prekryštalizujú z acetónu. Získa sa 0,32 g bielych kryštáľov (výťažok 25%). Teplota topenia 131 až 132°C.

Príklad 78

2-(4-Chlórfenyl)spiro[1,3-dioxán-5,9'-xantén]-2-karboxylová kyselina

Zmes 0,09 g (0,2 mmol) esteru pripraveného podľa príkladu 77, príkladu [sic], 0,5 g (9 mmol) hydroxidu draselného, 20 ml etanolu a 10 ml vody sa mieša 3 hodiny pod spätným chladičom. Po vychladnutí sa reakčná zmes okyslí koncentrovaným roztokom kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu pH 5 a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia sa. Zvyšný olej vykryštalizuje z vhodného rozpúšťadla. Izoluje sa 0,06 g bielej pevnej látky (výťažok 64%). Teplota topenia 244 až 246°C.

Príklad 79

(5-Hydroxymetyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)metanol

Zmes 11 g (0,05 mol) 5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-karboxaldehydu (pripraveného spôsobom, ktorý opísal L. Salisbury, J. Org. Chem. 37, str. 4075, 1972), 66 ml etanolu, 16,2 ml (0,2 mol) vodného 37% roztoku formaldehydu, 11 ml vody a 6,6 g (0,05 mol) uhličitanu draselného sa udržiava 20 hodín na teplote spätného toku. Reakčná zmes sa za miešania vleje do 1 litru vody a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia sa. Zvyšná hmota sa triture s 60 ml absolútneho etanolu a disperguje sa v podobe béžovo zafarbenej pevnej látky, ktorá sa odfiltruje a vysuší. Získa sa 5 g produktu (výťažok 40%). Teplota topenia 162 až 163°C.

NMR (DMSO d_6): 3,9 až 5 (4H,m), 7,0 (2H,s), 7,2 až 7,5 (8H,m).

Etyl-2-(4-chlórfenyl)spiro[1,3-dioxán-5,5'-5'H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-2-karboxylát (príklad 79)

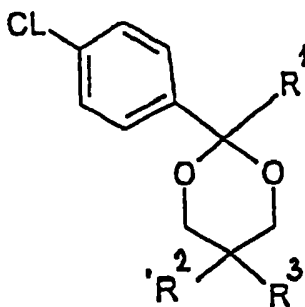
Zmes 2,9 g (15 mmol) monohydrátu paratoluénsulfónovej kyseliny a 500 ml toluéne v reaktore opatrenom Dean-Starkovým odlučovačom sa udržiava na teplote spätného toku až do úplného odstránenia vody. Pridá sa 12,6 g (0,05 mol) hore pripraveného diolu a 16 g (75 mmol) etylparachlórfenyloxoacetátu. Reakčná

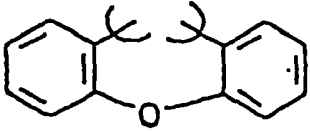


zmes sa udrzuje počas ôsmich hodín na teplote spätného toku. Po vychladnutí sa premyje 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom 300 ml vody. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí sa. Zvyšný olej sa chromatografuje na stípci oxidu kremičitého pri použití ako elučného činidla systému etylacetát/cyklohexán (5:95). Produkt sa premyje izopropyléterom a vysuší sa. Získajú sa 3 g bielej pevnej látky (výťažok 14%). Teplota topenia 206 až 208°C.


Príklad 80

2-(4-Chlórphenyl)spiro[1,3-dioxán-5,5'-5'H-dibenzo[a,d]cykloheptén]-2-karboxylová kyselina

Zmes 0,6 g (8 mmol) hydroxidu draselného, 17 ml vody, 70 ml etanolu a 1,8 g (4 mmol) esteru pripraveného podľa príkladu 12 sa udrzuje päť hodín pod spätným chladičom. Roztok sa odparí. Výsledná guma sa rozpustí v 50 ml vody a táto vodná fáza sa premyje éterom a okyslí sa. Vodná fáza sa extrahuje metylénchloridu. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia sa. Zvyšok sa prekryštalizuje z vhodného rozpúšťadla. Získa sa 1,1 g bielej pevnej látky (výťažok 65%). Teplota topenia >260°C.



Príklad	R2	R3	R1	m.p. °C	NMR
77			COOEt	131-132	CDCl ₃ : 1,2 (3H, t, J = 7,1 Hz); 4,18 (2H, d, J = 12,1 Hz); 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,35 (2H, d, J = 12,1 Hz); 6,88-7,09 (4H, m); 7,13-7,25 (2H, m); 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz); 7,53-7,63 (3H, m); 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz)
78			COOH	244-246	DMSO d ₆ : 4,28 (2H, d, J = 12,1 Hz); 4,47 (2H, d, J = 12,1 Hz); 7,07-7,47 (3H, m); 7,78 (6H, m); 7,91-8,05 (3H, m)
79			COOC ₂ H ₅	206-208	CDCl ₃ : 1,1 (3H, t, J = 7 Hz); 3,8 (1H, d, J = 11,5 Hz); 4,1 (2H, q, J = 7 Hz); 4,7 (1H, d, J = 11,5 Hz); 4,8 (1H, d, J = 11,5 Hz); 5,2 (1H, d, J = 11,5 Hz); 7 (2H, s); 7,2-7,5 (12H, m)

80		COOH	> 260	DMSO d_6 : 3,5 (1H, d, J = 12 Hz); 4,6 (1H, d, J = 12 Hz); 4,7 (1H, d, J = 12 Hz); 5,5 (1H, d, J = 12 Hz); 7,1 (2H, s); 7,2-7,65 (12H, m); 13,5 (1H, s, zameniteľný s CF ₃ COOD)
----	---	------	-------	---

Príklad 81


2-(4-Chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]oxazinan

Tento produkt sa získa reakciou 3-amino-2,2-difenyl-1-propanolu s 4-chlórbenzaldehydom v toluéne pod spätným chladičom v prítomnosti p-toluénsulfónovej kyseliny počas piatich hodín. Produkt s teplotou topenia 169 až 170°C sa získa obvyklým spracovaním.

NMR (CDCl₃): 1,72 (1H, zameniteľný s D₂O), 3,69 až 4,25 (3H,m), 4,9 až 4,96 (1H,m) 5,31 (1H,s), 7,19 až 7,6 (14H,m).

Priemyselná využiteľnosť

Cyklické zlúčeniny vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes.

80		COOH	> 260	DMSO d ₆ : 3,5 (1H, d, J = 12 Hz); 4,6 (1H, d, J = 12 Hz); 4,7 (1H, d, J = 12 Hz); 5,5 (1H, d, J = 12 Hz); 7,1 (2H, s); 7,2-7,65 (12H, m); 13,5 (1H, s, zameniteľný s CF ₃ COOD)
----	---	------	-------	--

Príklad 81

2-(4-Chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]oxazinan

Tento produkt sa získa reakciou 3-amino-2,2-difenyl-1-propanolu s 4-chlórbenzaldehydom v toluéne pod spätným chladičom v prítomnosti p-toluénsulfónovej kyseliny počas piatich hodín. Produkt s teplotou topenia 169 až 170°C sa získa obvyklým spracovaním.

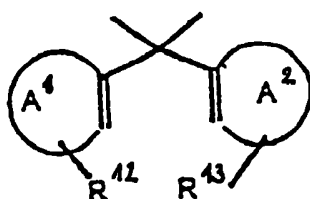
NMR (CDCl₃): 1,72 (1H, zameniteľný s D₂O), 3,69 až 4,25 (3H,m), 4,9 až 4,96 (1H,m) 5,31 (1H,s), 7,19 až 7,6 (14H,m).

Priemyselná využiteľnosť

Cyklické zlúčeniny vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes.

R^1 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami W, ďalej znamená skupinu $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, kde znamená R^8 a R^9 od seba nezávisle atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_t-COOR^C$, kde znamená t celé číslo 0 až 6 a R^C atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alebo R^1 znamená skupinu $-CONR^{10}R^{11}$, kde znamená R^{10} a R^{11} od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu R^dO-CO- alkylovú s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, kde znamená R^d atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alebo R^{10} a R^{11} spolu vytvárajú reťazec $-(CH_2)_r-$, kde znamená r celé číslo 4, 5 alebo 6,

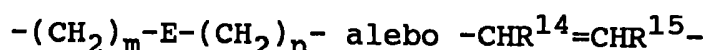
R^2 a R^3 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, trojčlennú až desaťčlennú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka alebo fluórenylovú skupinu, pričom arylový podiel v R^2 a R^3 a heterocyklická skupina a fluórenylová skupina sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami Z alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú reťazec $-(CH_2)_{r1}-$, kde znamená $r1$ celé číslo 2, 3, 4 alebo 5, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a)



(a)

kde znamená

A^1 a A^2 od seba nezávisle arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka alebo päťčlennú až desaťčlennú aromatickou heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, pričom arylová a heterocyklická skupina sú prípadne substituované okrem substituentov R^{12} a R^{13} jednou alebo niekoľkými skupinami Z a R^{12} a R^{13} prípadne vytvárajú reťazec



kde znamená m a n od seba nezávisle celé číslo 0 až 6, E väzbu, atóm kyslíka, síry, skupinu $-NR^e-$, kde znamená R^e atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo E znamená alkylénovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo arylénovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka alebo trojčlennú až desaťčlennú dvojväznú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka a R^{14} a R^{15} od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka,

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami Z alebo trojčlennú až desaťčlennú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 endocyklickými heteroatómami zo súboru zahrňajúceho atóm kyslíka, síry a dusíka a heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami Z,

Z atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyano skupinu, skupinu fenylovú, fenylalkylovú s 1 až 7 atómami uhlíka, trifluórmtoxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo

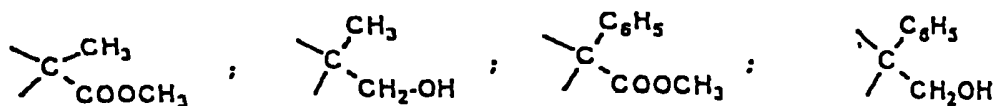
niekoľkými atómami halogénu, alkoxy skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, acyltio skupinu s 2 až 7 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, karbamoylovú skupinu, N-alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, N,N-dialkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylaminoskupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, skupinu $-A-COOR^f$, kde znamená R^f atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a A skupinu alkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, alkenylénovú s 2 až 7 atómami uhlíka, oxyalkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, pričom alkylénový reťazec je viazaný na skupinu $-COOR^f$, alebo A chýba alebo Z znamená skupinu $-B-P(O)(OR^X)(OR^Y)$, kde má B niektorý význam uvedený pre symbol A a R^X a R^Y má od seba nezávisle niektorý význam uvedený pre symbol R^f ,

W skupinu $-G-COOR^G$, kde znamená G skupinu alkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, alkenylénovú s 2 až 7 atómami uhlíka, oxyalkylénovú s 1 až 7 atómami uhlíka, pričom alkylénový reťazec je viazaný na skupinu $-COOR^G$, alebo G chýba a R^G znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka alebo W znamená skupinu $-D-P(O)(OR^Z)(OR^t)$, kde má D niektorý význam uvedený pre symbol G a R^Z a R^t má od seba nezávisle niektorý význam uvedený pre symbol R^G ,

a ich farmaceuticky prijateľné soli,

pričom

i) keď znamená R^2 , R^3 , R^5 a R^7 atóm vodíka, X a Y atóm kyslíka, R^4 metylovú skupinu a R^6 atóm vodíka alebo metylovú skupinu, potom R^1 a R spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, nevytvára žiadnu z nasledujúcich dvojväznych skupín vzorca



a ii) keď znamená R^4 , R^5 , R^6 a R^7 atóm vodíka, X a Y atóm kyslíka, a R skupinu pyridylovú, piperidylovú alebo substituovanú piperidylovú skupinu, potom R^1 neznamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

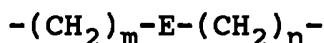
2. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm kyslíka a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 a 2 všeobecného vzorca I, kde znamená R^4 , R^5 , R^6 a R^7 atóm vodíka a ostatné symboly majú v nároku 1 a 2 uvedený význam.

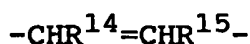
4. Zlúčenina podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I, kde znamená

R atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, ftalamidoalkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, heterocyklickú skupinu definovanú v nároku 1, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylová a heterocyklická skupina vo význame R sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkylénový reťazec s 1 až 7 atómami uhlíka, atóm halogénu, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka a skupinou $A\text{-COOR}^f$, kde A a R^f majú význam uvedený v nároku 1,

- R^1 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_t-COOR^C$, kde t a R^C majú význam uvedený v nároku 1,
- R^2 a R^3 od seba nezávisle atóm vodíka, arylovú skupinu sa 6 až 10 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylový podiel v R^2 a R^3 je prípadne substituovaný jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanou jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 7 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, nitroskupinou, kyanoskupinou a skupinou $-A-COOR^f$, kde A a R^f majú význam uvedený v nároku 1, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú skupinu (a), definovanú v nároku 1, kde znamená A_1 a A_2 fenylovú skupinu a R^{12} a R^{13} prípadne vytvárajú reťazec



kde m , n a E majú význam uvedený v nároku 1, alebo reťazec



kde R^{14} a R^{15} majú význam uvedený v nároku 1, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady vytvárajú reťazec $-(CH_2)_{r1}-$, kde znamená $r1$ celé číslo 2, 3, 4 alebo 5.

5. Zlúčenina podľa nároku 1 až 4 všeobecného vzorca I, kde znamená

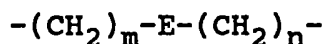
R atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_p-COOR^b$, kde p a R^b majú význam uvedený v nároku 1, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, alebo heterocyklickú skupinu definovanú v nároku 1, pričom arylová a heterocyklická skupina vo význame R sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1

až 7 atómy uhlíka, alkokyskupinu s 1 až 7 atómy uhlíka

a skupinu A-COOR^f, kde A a R^f mají význam uvedený v nároku 1,

R¹ alkylovú skupinu s 1 až 7 atómy uhlíka, skupinu -(CH₂)_t-COOR^C, kde t a R^C mají význam uvedený v nároku 1, skupinu -CONR¹⁰R¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ mají význam uvedený v nároku 1,

R² a R³ spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanú v nároku 1, kde znamená A¹ a A² fenylovú skupinu a R¹² a R¹³ prípadne vytvárajú reťazec



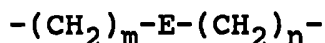
kde znamená m a n nulu a E väzbu.

6. Zlúčenina podľa nároku 1 až 4 všeobecného vzorca I, kde znamená

R arylovú skupinu s 6 až 10 atómy uhlíka, prípadne substituovanú atómom halogénu,

R¹ skupinu -COOR^C, kde R^C má význam uvedený v nároku 1,

R² a R³ spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanú v nároku 1, kde znamená A¹ a A² fenylovú skupinu a R¹² a R¹³ prípadne vytvárajú reťazec



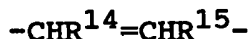
kde m a n znamená nulu a E väzbu alebo atóm kyslíka alebo síry.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, 2, 3 alebo 4 všeobecného vzorca I, kde znamená

R arylovú skupinu s 6 až 10 atómy uhlíka, prípadne substituovanú atómom halogénu,

R¹ skupinu -COOR^C, kde R^C má význam uvedený v nároku 1,

R² a R³ spolu dohromady vytvárajú skupinu (a) definovanú v nároku 1, kde znamená A¹ a A² fenylovú skupinu a R¹² a R¹³ vytvárajú reťazec

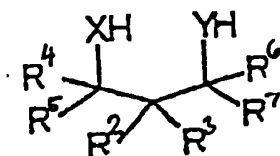


kde R¹⁴ a R¹⁵ majú význam uvedený v nároku 1.

8. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, vybraná zo súboru zahŕňajúceho

etyl-2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2-(4-chlórfenyl)-5,5-difenyl[1,3]dioxán-2-karboxylovú kyselínu,
etyl-2,5,5-tris(4-chlórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylát,
2,5,5-tris(4-chlórfenyl)[1,3]dioxán-2-karboxylovú kyselínu,
etyl-2-(4-chlórfenyl)spiro[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylát,
2-(4-chlórfenyl)spiro[[1,3]dioxán-5,9'-fluorén]-2-karboxylovú kyselínu.

9. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca

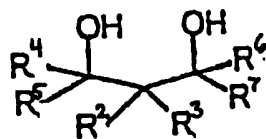


kde X, Y a R^2 až R^7 majú význam uvedený v nároku 1, pričom X alebo Y môžu znamenať tiež atóm dusíka substituovaný skupinou, ktorá je prekursorom skupiny R^a , s karbonylovým derivátom všeobecného vzorca III



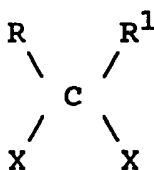
kde R a R^1 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

10. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X a Y atóm kyslíka podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať soľ alkalického kovu alebo soľ kovu alkalickéj zeminy diolu všeobecného vzorca II



(II)

kde R^2 až R^7 majú význam uvedený v nároku 1, s dihalogenidovou zlúčeninou všeobecného vzorca IV



(IV)

kde R a R^1 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a X znamená atóm halogénu.

11. Diol zo súboru zahŕňajúceho
 2,2-bis(4-fluórfenyl)propán-1,3-diol,
 2,2-bis(3-trifluórmetylfenyl)propán-1,3-diol,
 5-hydroxymetyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-ylmetanol a
 (9-hydroxymetyl-9H-xanten-9-yl)metanol
 ako medziprodukt na spôsob prípravy zlúčenín podľa nároku 1.

12. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 podľa odseku i) spolu s aspoň jedným farmaceuticky vhodným nosičom.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme tablety bezprostredne uvoľňujúcej účinnú látku, vo forme tablety riadene uvoľňujúcej účinnú látku, želatínovej kapsuly, vstrekovateľného roztoku alebo krému.

14. Použitie účinnej látky zvolenej zo súboru zahŕňajúceho zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a zlúčeninu všeobecného vzorca I odsek i) alebo ii) podľa nároku 1 na prípravu farmaceutického prostriedku na predchádzanie alebo na ošetrovanie dyslipidémie, aterosklerózy a diabetes.