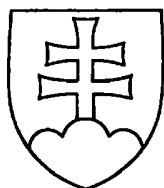


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 16. 4. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 09/257 104
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 24. 2. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 4. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 4/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/IB99/00683
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/50414

(11), (21) Číslo dokumentu:

1212-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D279/22,
C07D265/38,
C07D413/06,
C07D417/06,
A61K 31/54,
C07C 69/734,
C07C 59/64

(71) Prihlasovateľ: DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION, Hyderabad, Andhra Pradesh, IN;

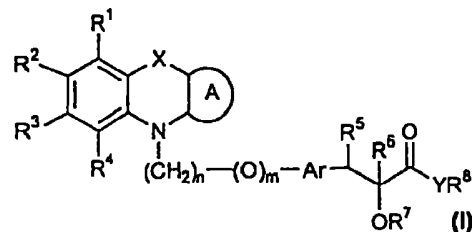
(72) Pôvodca: Lohray Braj Bhushan, Hyderabad, IN;
Lohray Vidya Bhushan, Hyderabad, IN;
Ashok Channaveerappa Bajji, Nan Kang-Taipai, TW;
Shivaramayya Kalchar, Taipei, TW;
Paraselli Bheema Rao, Marburg (Lahn), DE;
Gurram Ranga Madhavan, Hyderabad, IN;
Rajagopalan Ramanujam, Hyderabad, IN;
Rajan Chakrabarti, Ameerpet, Hyderabad, IN;

(74) Zástupca: Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov Tricyklické zlúčeniny a ich použitie v medicíne, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície s ich obsahom

(57) Anotácia:

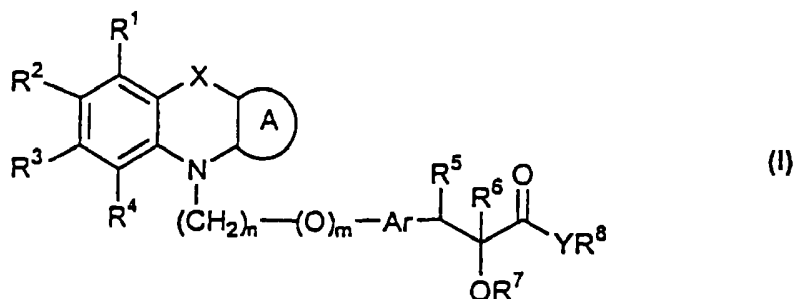
Opisujú sa β -aryl- α -oxysubstituované alkykarboxylové kyseliny všeobecného vzorca (I), ich deriváty, ich analógy, ich tautoméne formy, ich stereoizoméry, ich polymorfné formy, ich farmaceuticky prijateľné soli, ich farmaceuticky prijateľné solváty a farmaceuticky prijateľné kompozície s ich obsahom.



TRICYKLICKÉ ZLÚČENINY A ICH POUŽITIE V MEDICÍNE, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY A FARMACEUTICKÉ KOMPOZÍCIE S ICH OBSAHO

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových hypolipidemických, antihyperglykemických, antiobezitných a hypocholesterolemických zlúčenín, ich derivátov, ich analógov, ich tautomérnych foriem, ich stereoizomérov, ich polymorfov, ich farmaceuticky prijateľných solí, ich farmaceuticky prijateľných solvátov a farmaceuticky prijateľných kompozícií s ich obsahom. Konkrétnejšie sa predložený vynález týka nových β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I), ich derivátov, ich analógov, ich tautomérnych foriem, ich stereoizomérov, ich polymorfov, ich farmaceuticky prijateľných solí, ich farmaceuticky prijateľných solvátov a farmaceuticky prijateľných kompozícií s ich obsahom.



Predložený vynález sa tiež týka spôsobu prípravy vyššie uvedených nových zlúčenín, ich analógov, ich derivátov, ich tautomérnych foriem, ich stereoizomérov, ich polymorfov, ich farmaceuticky prijateľných solí, farmaceuticky prijateľných solvátov a farmaceutických kompozícií s ich obsahom.

Predložený vynález sa tiež týka nových medziproduktov, spôsobov ich prípravy a ich použitia pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu znižujú hladinu glukózy, triglyceridov a celkového cholesterolu (TC) v plazme; zvyšujú hladinu lipoproteínov s vysokou hustotou (lipoproteín s vysokou hustotou - HDL) a znižujú hladinu lipoproteínov s nízkou hustotou (lipoproteín s nízkou hustotou - LDL), čo má priaznivé účinky na koronárne srdcové ochorenie a aterosklerózu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú užitočné na znižovanie telesnej hmotnosti a na liečenie a/alebo prevenciu ochorení ako je hypertenzia, koronárne srdcové ochorenie, ateroskleróza, mŕtvica, periférne vaskulárne ochorenie a súvisiace poruchy. Tieto zlúčeniny sú užitočné na liečenie familiárnej hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, znižovanie hladiny aterogénnych lipoproteínov, VLDL a LDL. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť na liečenie istých obličkových ochorení vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy a nefropatie. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tiež užitočné na liečenie a/alebo prevenciu rezistencie na inzulín (diabetes typu II), leptínovej rezistencie, porušenej tolerancie glukózy; dyslipidencie a porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, rezistencia na inzulín, koronárne srdcové ochorenie a ďalšie kardiovaskulárne poruchy. Tieto zlúčeniny sa môžu tiež použiť ako inhibítory aldóza reductázy, na zlepšenie kognitívnych funkcií pri demencii, na liečenie diabetických komplikácií, porúch vzťahujúcich sa k aktivácii buniek endotelu, psoriázy, polycystického vaječného syndrómu (polycystic ovarian syndrome - PCOS), zápalového črevného ochorenia, osteoporózy, myotónnej dystrofie, pankreatitídy, arteriosklerózy, retinopatie, xantómu, zápalu a na liečenie rakoviny. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú použiteľné pri liečení a/alebo prevencii vyššie uvedených ochorení v kombinácii alebo súčasne s jedným alebo viacerými inhibítormi HMG CoA reductázy, hypolipidemických/hypolipoproteínemických činidiel ako sú deriváty kyseliny fibrátovej, kyselinou nikotínovou, cholestyramínom, colestipolom, probucolom.

Doterajší stav techniky

Ateroskleróza a ďalšie periférne vaskulárne ochorenia sú jedným z hlavných vplyvov, ovplyvňujúcich kvalitu života miliónov ľudí. Preto sa zamerala veľká pozornosť na pochopenie etiológie hypercholesterolémie a hyperlipidémie a vývoj účinných terapeutických stratégií.

Hypercholesterolémia sa definovala ako hladina cholesterolu v plazme, ktorá presahuje istým spôsobom definovanú hodnotu, ktorá sa nazýva „normálna„ hladina. V poslednej dobe sa prijal názor, že „ideálna„ hladina cholesterolu v plazme je oveľa nižšia ako „normálna„ hladina cholesterolu u všeobecnej populácie a riziko koronárnych arteriálnych ochorení (CAD) sa zvyšuje, keď hladina cholesterolu rastie nad „optimálnu„ (alebo „ideálnu„) hodnotu. Existuje jasne vymedzený vzťah príčiny a následku medzi hypercholesterolémiou a CAD, najmä u jedincov s viacnásobnými rizikovými faktormi. Väčšina cholesterolu je prítomná v esterifikovaných formách s rôznymi lipoproteínmi ako sú lipoproteín s nízkou hustotou (LDL), lipoproteín so strednou hustotou (IDL), lipoproteín s vysokou hustotou (HDL) a najmä ako lipoproteín s veľmi nízkou hustotou (VLDL). Štúdie jasne naznačujú, že existuje inverzná korelácia medzi CAD a aterosklerózou a sérovými koncentraciami HDL-cholesterolu (Stampfer a kol., N. Engl. J. Med., 325, 1991, 373 - 381) a riziko CAD sa zvyšuje s rastúcimi hladinami LDL a VLDL.

Pri CAD sa všeobecne v karotidových, koronárnych a cerebrálnych artériách nachádzajú „tukové prúžky„ ktoré sú primárne tvorené voľným a esterifikovaným cholesterolom. Miller a kol. (Br. Med. J., 282, 1981, 1741 - 1744) preukázali, že zvyšovanie počtu častíc HDL môže znižovať počet miest stenózy koronárnych artérií u človeka a vysoká hladina HDL - cholesterolu môže chrániť proti postupu aterosklerózy. Picardo a kol. (Arteriosclerosis, 6, 1986, 434 - 441) ukázali v *in vitro* experimente, že HDL je schopný odstraňovať cholesterol z buniek. Títo autori naznačujú, že HDL môže zbavovať tkanivo prebytku voľného cholesterolu a prenášať ho do pečene (Macikinnon a kol., J. Biol. Chem., 261, 1986, 2548 - 2552). Činidlá, ktoré zvyšujú hladinu HDL

cholesterolu, by preto mali mať terapeutický význam pre liečenie hypercholesterolémie a koronárnych srdcových ochorení (CHD).

Obezita je ochorenie, ktoré sa vo veľkej miere vyskytuje v spoločnostiach nadbytku i v rozvojových krajinách a je významnou príčinou morbidity a mortality. Ide o stav nadbytočnej akumulácie telesného tuku. Príčiny obezity nie sú jasné. Predpokladá sa, že má genetický pôvod a/alebo je podporovaná interakciou medzi genotypom a okolím. Bez ohľadu na príčinu jej vzniku je ukladanie tuku spôsobené nerovnováhou medzi príjmom a výdajom energie. Súčasťou liečenia obezity je diéta, telesné cvičenie a potláčanie chuti k jedlu. Je potrebná účinná terapia tohto ochorenia, pretože môže viesť ku koronárnym srdcovým ochoreniam, diabetes, mŕtvici, hyperlipidémii, dne, osteoartritide, zníženej plodnosti a mnohým ďalším psychologickým a sociálnym problémom.

Diabetes a rezistencia na inzulín sú ďalšie ochorenia, ktoré závažne ovplyvňujú kvalitu života veľkej časti svetovej populácie. Rezistencia na inzulín je zníženie schopnosti inzulínu vykonávať svoje biologické pôsobenie, ktoré sa týka širokého rozmedzia koncentrácií. Pri rezistencii na inzulín dochádza v tele kvôli kompenzácii tohto javu k sekrécii abnormálne vysokých množstiev inzulínu, ktorý nedosahuje svoje bežné pôsobenie, a preto nevyhnutne rastie koncentrácia plazmovej hladiny glukózy a vyvíja sa diabetes. Vo vyvinutých krajinách je diabetes mellitus všeobecný problém, ktorý súvisí s množstvom anomálií vrátane obezity, hypertenzie, hyperlipidémie (J. Clin. Invest., 1985, 75, 809 - 817; N. Engl. J. Med., 1987, 317, 350 - 357; J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 56, 580 - 583; J. Clin. Invest., 1975, 68, 957 - 969) a ďalších obličkových komplikácií (pozri patentová prihláška č. WO 95/21608). V súčasnosti sa stále viac uznáva, že rezistencia na inzulín a relatívna hyperinzulinémia prispievajú k vzniku obezity, hypertenzie, aterosklerózy a diabetes mellitus typu 2. Súvislosť rezistencie na inzulín s obezitou, hypertenziou a angínou bola opísaná ako syndróm, ktorý má rezistenciu na inzulín ako hlavný patogénny článok - Syndróm X.

Hyperlipidémia je primárnou príčinou kardiovaskulárnych (CVD) a ďalších periférnych vaskulárnych ochorení. Vysoké riziko CVD sa vzťahuje k vysokým hladinám LDL (lipoproteín s nízkou hustotou) a VLDL (lipoproteín s veľmi nízkou hustotou), ktoré sa pozorujú pri hyperlipidémii. Pacienti trpiaci okrem hyperlipidémie tiež na netoleranciu glukózy/rezistenciu na inzulín majú vyššie riziko CVD. Mnohé prv vykonané štúdie preukázali, že znižovanie plazmových triglyceridov a celkového cholesterolu, najmä LDL a VLDL a zvyšovanie hladiny HDL cholesterolu pomáha prevencii kardiovaskulárnych ochorení.

Peroxisómovým proliferátorom aktivované receptory (PPAR) sú členmi nadtriedy jadrových receptorov. Zistilo sa, že γ izoforma PPAR (PPAR γ) sa podieľa na regulácii diferenciácie adipocytov (Endocrinology, 1994, 135, 798 - 800) a homeostáze energie (Cell, 1995, 83, 803 - 812), zatiaľ čo α izoforma PPAR (PPAR α) sprostredkováva oxidáciu mastných kyselín (Trend. Endocrin. Metab., 1993, 4, 291 - 296), čo vedie k znižovaniu v plazme obiehajúcich voľných mastných kyselín (Current Biol., 1995, 5, 618 - 621). Zistilo sa, že PPAR α agonisty sú použiteľné na liečenie obezity (NVO 97/36579). Nedávno sa zistilo, že hypolipidemický účinok je posilnený, pokiaľ molekula má aktivitu ako agonistu PPAR α , tak agonistu PPAR γ a takéto látky sa navrhli na liečenie syndrómu X (WO 97/25042). Pozorovala sa synergia medzi inzulínovými senzibilizátormi (PPAR γ agonisty) a inhibítorom HMG CoA reduktázy, ktorá je užitočná pri liečení aterosklerózy a xantómu (EP 0 753 298).

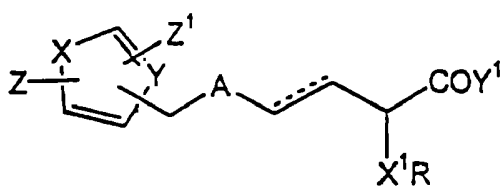
Je známe, že PPAR γ má dôležitú úlohu pri diferenciácii adipocytov (Cell, 1996, 87, 377 - 389). Ligandová aktivácia PPAR je dostatočná, aby spôsobila úplné terminálne diferenciácie (Cell, 1994, 79, 1147 - 1156) vrátane výstupu z bunkového cyklu. PPAR γ je konzistentne exprimovaný v istých bunkách a aktivácia tohto jadrového receptora pomocou PPAR γ agonistov môže stimulovať terminálnu diferenciáciu adipocytových prekursorov a spôsobovať morfológické a molekulárne zmeny charakteristík diferencovanejšieho a menej malígneho stavu (Molecular Cell, 1998, 465 - 470; Carcinogenesis, 1998, 1949 - 1953; Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, 94, 237 - 241) a inhibíciu exprese tkaniva

rakoviny prostaty (Rakovina Research, 1998, 58, 3344 - 3352). Preto môže byť použiteľný pri liečení istých typov rakoviny, ktoré exprimujú PPAR γ a môže priniesť plne netoxickú chemoterapiu.

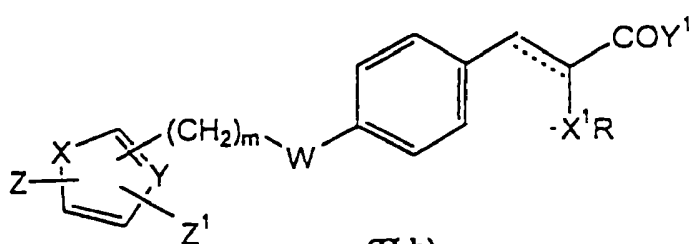
Leptínová rezistencia je stav, v ktorom cieľové bunky nie sú schopné odozvy na leptínový signál. To môže pôsobiť vznik obezity v dôsledku nadbytočného príjmu potravy a zníženého výdaja energie a spôsobiť porušenú toleranciu glukózy, diabetes typu 2, kardiovaskulárne ochorenia a podobné ďalšie vzťahujúce sa komplikácie. Kallen a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93, 5793 - 5796) opísali inzulínové sensibilizátory, ktoré pravdepodobne v dôsledku ich expresie PPAR agonistov znižujú plazmové leptínové koncentrácie. Nedávno sa však zistilo, že tieto zlúčeniny, ktoré majú inzulínovú sensibilizačnú aktivitu, majú tiež leptínovú sensibilizačnú aktivitu. Tieto zlúčeniny znižujú koncentrácie leptínu obiehajúceho v plazme zlepšovaním odozvy cieľových buniek na leptín (WO 98/02159).

Bolo opísané, že niekoľko β -aryl- α -hydroxypropiónových kyselín, ich derivátov a ich analógov je použiteľných pri liečení hyperglykémie, hyperlipidémie a hypercholesterolémie. Niektoré z týchto zlúčenín, známych zo stavu techniky, sú stručne opísané ďalej:

i) U.S. patent 5 306 726; WO 91/19702 opisuje niekoľko derivátov 3-aryl-2-hydroxypropiónových kyselín všeobecného vzorca (IIa) ako hypolipidemické a hypoglykemické činidlá.

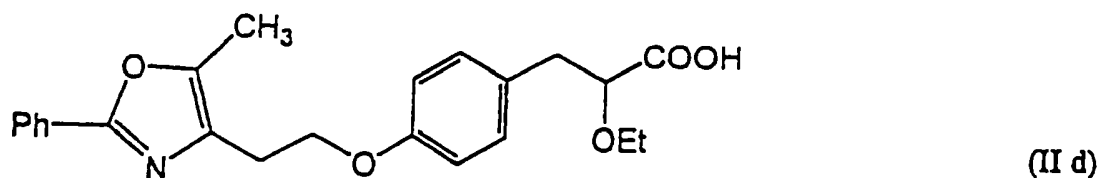
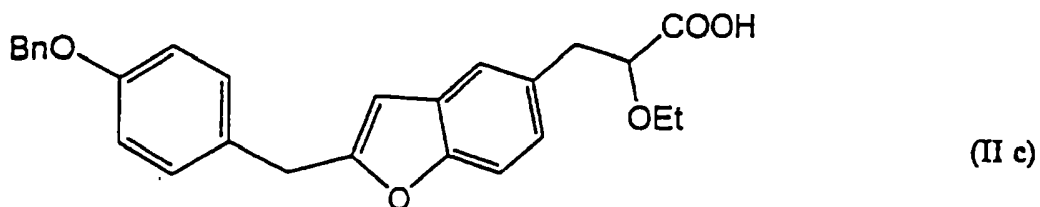


(II a)

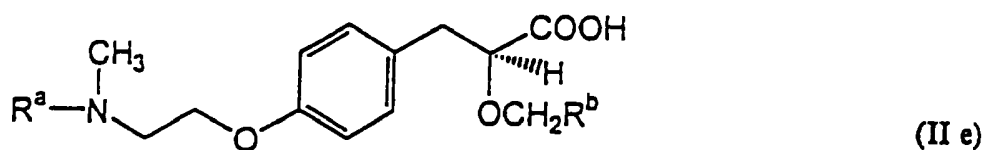


(II b)

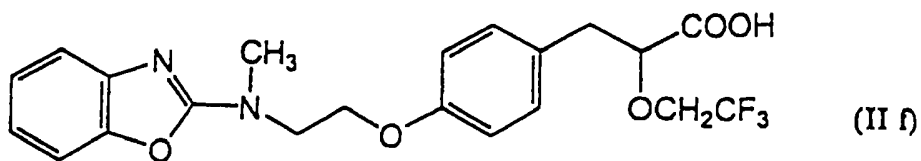
Príklady týchto zlúčenín sú dané nasledujúcimi všeobecnými vzorcami (IIc) a (II d):



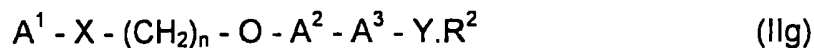
ii) Medzinárodné patentové prihlášky WO 95/03038 a WO 96/04260 opisujú zlúčeniny všeobecného vzorca (IIe):



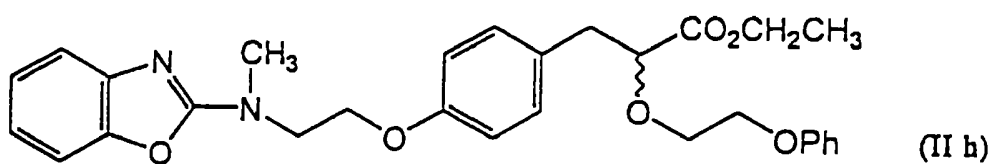
v ktorom R^a predstavuje 2-benzoxazolyl alebo 2-pyridyl a R^b predstavujú CF_3 , CH_2OCH_3 alebo CH_3 . Typickým príkladom je kyselina (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-metylamino]etoxy]fenyl]-2-(2,2,2-trifluóretoxy)-propánová (II f):



iii) Medzinárodné patentové prihlášky WO 94/13650, WO 94/01420 a WO 95/17394 opisujú zlúčeniny všeobecného vzorca (IIg):



v ktorom A^1 predstavuje aromatický heterocyklus; A^2 predstavuje substituovaný benzénový kruh a A^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_mCH-(OR^1)$, v ktorej R^1 predstavuje alkylové skupiny, m je celé číslo od 1 do 5; X predstavuje substituovaný alebo nesubstituovaný N; Y predstavuje C=O alebo C=S; R^2 predstavuje OR^3 , kde R^3 je alkylová, aralkylová alebo arylová skupina a n je celé číslo v rozmedzí 2 - 6. Príklad týchto zlúčenín je daný všeobecným vzorcom (IIh):



Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I), vyvinutých s cieľom získať nové zlúčeniny na liečenie a/alebo prevenciu ochorení vzťahujúcich sa k zvýšeným hladinám lipidov, ateroskleróze, koronárnym arteriálnym ochoreniam, najmä na liečenie hypertriglyceridémie a na znižovanie hladiny voľných mastných kyselín, na liečenie a/alebo prevenciu ochorení opísaných ako syndróm X, ktoré zahŕňujú hyperlipidémiu, hyperinzulinémiu, obezitu, rezistenciu na inzulín, rezistenciu na inzulín vedúcu k diabetes typu 2 a k súvisiacim diabetickým komplikáciám, na liečenie ochorení, pri ktorých je rezistencia na inzulín patofyziologický mechanizmus, na liečenie hypertenzie, aterosklerózy a koronárných arteriálnych ochorení s lepšou účinnosťou, silou a nižšou toxicitou.

Hlavným cieľom predloženého vynálezu je preto podať nové β -aryl- α -oxysubstituované alkytkarboxylové kyseliny a ich deriváty, ich analógy, ich tautoméne formy, ich stereoizoméry, ich polymorfy, ich farmaceuticky prijateľné soli, ich farmaceuticky prijateľné solváty a farmaceutické kompozície s ich obsahom alebo ich zmesi.

Ďalším cieľom predloženého vynálezu je podať nové β -aryl- α -oxysubstituované alkytkarboxylové kyseliny a ich deriváty, ich analógy, ich tautoméne formy, ich stereoizoméry, ich polymorfy, ich farmaceuticky prijateľné soli, ich farmaceuticky prijateľné solváty, farmaceutické kompozície s ich obsahom alebo ich zmesi, ktoré môžu mať aktivitu agonistov PPAR α a/alebo PPAR γ a prípadne inhibovať HMG CoA reductázu, a to navyše k aktivite ako agonisty PPAR α a/alebo PPAR γ .

Ďalším cieľom predloženého vynálezu je podať nové β -aryl- α -oxysubstituované alkytkarboxylové kyseliny a ich deriváty, ich analógy, ich tautoméne formy, ich stereoizoméry, ich polymorfy, ich farmaceuticky prijateľné soli, ich farmaceuticky prijateľné solváty, farmaceutické kompozície s ich obsahom alebo ich zmesi, ktoré majú zvýšenú aktivitu, ale sú bez

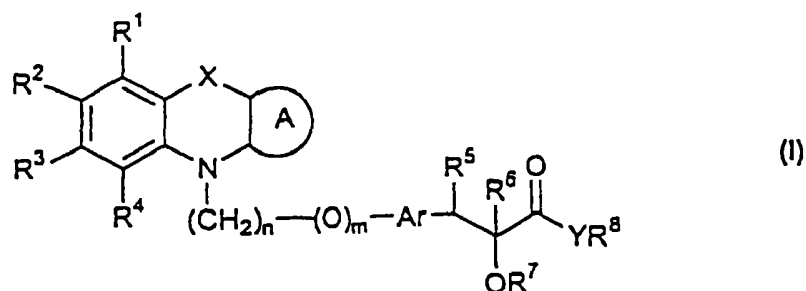
toxických účinkov alebo majú znížený toxický účinok.

Ešte ďalším cieľom predloženého vynálezu je podať spôsob prípravy nových β -aryl- α -oxysubstituovaných alkylkarboxylových kyselín a ich derivátov všeobecného vzorca (I) definovaného vyššie, ich analógov, ich tautomérnych foriem, ich stereoizomérov, ich polymorfov, ich farmaceuticky prijateľných solí a ich farmaceuticky prijateľných solvátov.

Ešte ďalším cieľom predloženého vynálezu je podať farmaceutické kompozície, obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich analógy, ich deriváty, ich tautoméry, ich stereoizoméry, ich polymorfy, ich soli, ich solváty alebo ich zmesi v kombinácii s vhodnými nosičmi, rozpúšťadlami, riedidlami a ďalšími prostriedkami, zvyčajne používanými pri príprave takýchto kompozícií.

Detailný opis vynálezu

Predložený vynález sa týka zlúčenin všeobecného vzorca (I):



v ktorom R^1 , R^2 , R^3 a R^4 môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino,

arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atóm uhlíka, ktorá môže prípadne obsahovať jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá môže prípadne byť substituovaná; kruh A môže byť nasýtený alebo obsahovať jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo môže byť aromatický; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR⁹, kde R⁹ je atóm vodíka, alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R⁵ predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R⁶; R⁶ predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R⁶ vytvára väzbu spolu s R⁵; R⁷ predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R⁸ predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; Y predstavuje atóm kyslíka alebo NR¹⁰, kde R¹⁰ predstavuje atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R⁸ a R¹⁰ spolu môžu vytvárať 5- alebo 6-člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá môže prípadne obsahovať jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo atóm dusíka; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1.

Vhodné skupiny predstavované výrazmi $R^1 - R^4$ zahrňujú atóm vodíka, atóm halogénu ako je atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu; a nasledujúce skupiny: skupiny hydroxy, kyano, nitro, formyl; substituovaná alebo nesubstituovaná (C_1-C_{12})alkylová skupina, konkrétne lineárna alebo rozvetvená (C_1-C_6)alkylová skupina ako je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, t-butyl, n-pentyl, izopentyl, hexyl a podobne; cyklo(C_3-C_6)alkylová skupina ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne, cykloalkylová skupina môže byť substituovaná; cyklo(C_3-C_6)alkoxy skupiny ako je cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a podobne, cykloalkoxy skupina môže byť substituovaná; arylové skupiny ako je fenyl, naftyl a podobne, arylová skupina môže byť substituovaná; aralkyl ako je benzyl, fenetyl, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, naftylmetyl a podobne, aralkylová skupina môže byť substituovaná a substituovaný aralkyl je skupina ako je $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ a podobne; heteroarylová skupina ako je pyridyl, tienyl, furyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuryl a podobne, heteroarylová skupina môže byť substituovaná; heterocyklylové skupiny ako je aziridiny, pyrrolidiny, morfoliny, piperidiny, piperaziny a podobne, heterocyklylová skupina môže byť substituovaná; aralkoxy skupina ako je benzyloxy, fenetyloxy, naftylmetyloxy, fenylpropyloxy a podobne, aralkoxy skupina môže byť substituovaná; heteroaralkylová skupina ako je furánmetyl, pyridínmetyl, oxazolmetyl, oxazoletyl a podobne, heteroaralkylová skupina môže byť substituovaná; aralkylamino skupina ako je $C_6H_5CH_2NH$, $C_6H_5CH_2CH_2NH$, $C_6H_5CH_2NCH_3$ a podobne, ktorá môže byť substituovaná; alkoxykarbonyl ako je metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a podobne, alkoxykarbonylová skupina môže byť substituovaná; aryloxykarbonylová skupina ako je fenoxycarbonyl, naftyloxykarbonyl a podobne, aryloxykarbonylová skupina môže byť substituovaná; aralkoxykarbonylová skupina ako je benzyloxykarbonyl, fenetyloxykarbonyl, naftylmetoxykarbonyl a podobne, ktorá môže byť substituovaná; monoalkylamino skupina ako je $NHCH_3$, NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , NHC_6H_{13} a podobne, ktorá môže byť substituovaná; dialkylamino skupina ako je $N(CH_3)_2$, $NCH_3(C_2H_5)$ a podobne, ktorá môže byť substituovaná;

alkoxyalkylová skupina ako je metoxymetyl, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl a podobne, alkoxyalkylová skupina môže byť substituovaná; aryloxyalkylová skupina ako je $C_6H_5OCH_2$, $C_6H_5OCH_2CH_2$, naftyloxymetyl a podobne, ktorá môže byť substituovaná; aralkoxyalkylová skupina ako je $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ a podobne, ktorá môže byť substituovaná; heteroaryloxy a heteroaralkoxy, kde heteroarylové a heteroaralkylové časti sú ako bolo definované vyššie a môžu byť substituované; aryloxy skupina ako je fenoxý, naftyloxy a podobne, aryloxy skupina môže byť substituovaná; arylamino skupina ako je HNC_6H_5 , $NCH_3(C_6H_5)$, $NHC_6H_4CH_3$, NHC_6H_4-Hal a podobne, arylamino skupina môže byť substituovaná; amino skupina; amino(C_1-C_6)alkyl, ktorý môže byť substituovaný; hydroxy(C_1-C_6) alkyl, ktorý môže byť substituovaný; (C_1-C_6)alkoxy ako je metoxy, etoxy, propyloxy, butyloxy, izopropyloxy a podobne, ktorá môže byť substituovaná; tio(C_1-C_6)alkyl, ktorý môže byť substituovaný; (C_1-C_6)alkyltio, ktorá môže byť substituovaná; acylová skupina ako je acetyl, propionyl, benzoyl a podobne, acylová skupina môže byť substituovaná; acylamino skupiny ako je $NHCOCH_3$, $NHCOC_2H_5$, $NHCOC_3H_7$, $NHCOC_6H_5$ a podobne, ktoré môžu byť substituované; aralkoxykarbonylamino skupina ako je $NHCOOCH_2C_6H_5$, $NHCOOCH_2CH_2C_6H_5$, $N(CH_3)COOCH_2C_6H_5$, $N(C_2H_5)COOCH_2C_6H_5$, $NHCOOCH_2C_6H_4CH_3$, $NHCOOCH_2C_6H_4OCH_3$ a podobne, aralkoxykarbonylamino skupina môže byť substituovaná; aryloxykarbonylamino skupina ako je $NHCOOC_6H_5$, $NHCOOC_6H_5$, $NCH_3COOC_6H_5$, $NC_2H_5COOC_6H_5$, $NHCOOC_6H_4CH_3$, $NHCOOC_6H_4OCH_3$ a podobne, aryloxykarbonylamino skupina môže byť substituovaná; alkoxykarbonylamino skupina ako je $NHCOOC_2H_5$, $NHCOOCH_3$ a podobne, alkoxykarbonylamino skupina môže byť substituovaná; karboxylová kyselina alebo jej deriváty ako sú amidy ako $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, $CONH_2Et$, CON_2Et , $CONH_2fenyl$ a podobne; deriváty karboxylových kyselín môžu byť substituované; acyloxy skupina ako je $OOCMe$, OOC_2Et , OOC_2fenyl a podobne, ktorá môže byť substituovaná; sulfónová kyselina alebo jej deriváty ako je SO_2NH_2 , SO_2NHMe , SO_2NMe_2 , SO_2NHCF_3 a podobne, deriváty sulfónových kyselín môžu byť substituované.

Pokiaľ skupiny predstavované symbolmi $R^1 - R^4$ sú substituované, substituenty môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxy, aryloxy, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkyltio, tioalkylové skupiny, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty a sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty.

Substituenty sú ako bolo definované vyššie.

Vhodný kruh A zahrňuje fenylyl, naftyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, tienyl, furyl, pyrolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, tiazolyl, imidazolyl, izoxazolyl, pyridyl, pyranyl, dihydropyranyl, pyridazyl, pyrimidinyl a podobne; ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný a substituenty sú zvolené zo súboru, zahrňujúceho tie isté skupiny, ktoré boli uvedené vo význame $R^1 - R^4$ a sú definované ako to bolo pre $R^1 - R^4$. Výhodné substituenty sú atóm halogénu, skupiny hydroxy, amino, formyl, prípadne halogenovaný (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, cyklo(C_3-C_6)alkyl, cyklo(C_3-C_6)alkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, acyl, acyloxy, karboxyl, alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylamino, acylamino, aralkoxykarbonylamino alebo aminokarbonyl.

Výhodná cyklická štruktúra predstavovaná symbolom A je fenylový alebo pyridylový kruh.

Ešte výhodnejšia cyklická štruktúra predstavovaná symbolom A je fenylový kruh.

Vhodné X zahrňuje atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^9 , výhodne atóm kyslíka a atóm síry. Vhodné R^9 predstavuje atóm vodíka alebo nasledujúce skupiny: (C_1-C_6)alkylová skupina, ako je metyl, etyl, propyl a podobne; (C_3-C_6)cykloalkylová skupina ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne; aralkylová skupina ako je benzyl, fenetyl a podobne; acylová skupina ako je acetyl, propanoyl, butanoyl, benzoyl a podobne; (C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina ako je metoxykarbonyl,

etoxykarbonyl a podobne; aryloxykarbonyl ako je fenoxycarbonyl, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{OCO}$, $\text{Hal-C}_6\text{H}_4\text{OCO}$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCO}$, naftyloxykarbonyl a podobne; aralkoxykarbonyl ako je benzyloxykarbonyl, fenetyloxykarbonyl a podobne; skupiny predstavované symbolom R^9 môžu byť substituované alebo nesubstituované. Pokiaľ skupiny predstavované symbolmi R^9 sú substituované, substituenty môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm halogénu, prípadne halogenovaný nižší alkyl, hydroxy, prípadne halogenovaný (C_1 - C_3)alkoxy.

Skupina predstavovaná symbolom Ar zahrňuje substituované alebo nesubstituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho divalentný fenylén, naftylén, pyridyl, chinolinyl, benzofuryl, benzopyranyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, indolyl, indolinyl, azaindolyl, azaindolinyl, indenyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzopyranyl, pyrazolyl a podobne. Substituenty skupín, predstavovaných symbolom Ar zahrňujú priamy alebo rozvetvený a prípadne halogenovaný (C_1 - C_6)alkyl, prípadne halogenovaný (C_1 - C_3)alkoxy, atóm halogénu, acyl, amino, acylamino, tio, karboxylové alebo sulfónové kyseliny alebo ich deriváty. Substituenty sú definované rovnako, ako to bolo u R^1 - R^4 .

Výhodnejšie Ar predstavujú substituované alebo nesubstituované skupiny ako je divalentný fenylén, naftylén, benzofuranyl, indolyl, indolinyl, chinolinyl, azaindolyl, azaindolinyl, benzotiazolyl alebo benzoxazolyl.

Ešte výhodnejšie Ar predstavujú divalentný fenylén alebo benzofuranyl, ktoré môžu byť nesubstituované alebo substituované skupinami metyl, halometyl, metoxy alebo halometoxy.

Vhodný R^5 zahrňuje atóm vodíka, atóm halogénu ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu; nižšie alkylové skupiny ako je metyl, etyl alebo propyl; (C_1 - C_3)alkoxy skupiny ako je metoxy, etoxy, propoxy a podobne; aralkyl ako je benzyl, fenetyl a podobne, ktoré môžu byť nesubstituované alebo substituované atómom halogénu, skupinami hydroxy, (C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_3)alkoxy, benzyloxy, acetyl, acetyloxy alebo R^5 spolu s R^6 predstavujú väzbu.

Vhodný R^6 môže byť atóm vodíka; atóm halogénu ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu; nižšia alkylová skupina ako je metyl, etyl alebo propyl; (C_1 - C_3)alkoxy skupina ako je metoxy, etoxy, propoxy a podobne; lineárna alebo rozvetvená (C_2 - C_{10})acylová skupina ako je acetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, benzoyl a podobne; aralkyl ako je benzyl, fenetyl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný atómom halogénu, skupinami hydroxy, (C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_3)alkoxy, benzyloxy, acetyl, acetyloxy alebo spolu s R^5 vytvára väzbu.

R^5 a R^6 výhodne predstavujú atóm vodíka alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú väzbu.

Vhodné skupiny predstavované výrazmi R^7 môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm vodíka a nasledujúce skupiny: lineárna alebo rozvetvená (C_1 - C_{16})alkylová, výhodne (C_1 - C_{12})alkylová skupina ako je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, oktyl a podobne, alkylová skupina môže byť substituovaná; (C_3 - C_7)cykloalkylová skupina ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne, cykloalkylová skupina môže byť substituovaná; arylová skupina ako je fenyl, naftyl a podobne, arylová skupina môže byť substituovaná; heteroarylová skupina ako je pyridyl, tienyl, furyl a podobne, heteroarylová skupina môže byť substituovaná; heteroaralkylová skupina ako je furánmetyl, pyridínmetyl; oxazolmetyl, oxazoletyl a podobne, heteroaralkylová skupina môže byť substituovaná; aralkylová skupina, kde arylová skupina je ako bolo definované vyššie a alkylová časť môže obsahovať (C_1 - C_6) atómov, ako je benzyl, fenetyl a podobne, kde aralkylová skupina môže byť substituovaná; heterocyklylová skupina ako je aziridiny, pyrrolidiny, piperidiny a podobne, heterocyklylová skupina môže byť substituovaná; (C_1 - C_6)alkoxy(C_1 - C_6)alkylová skupina ako je metoxymetyl, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxypropyl a podobne, alkoxyalkylová skupina môže byť substituovaná; acylová skupina ako je acetyl, propanoyl, butanoyl, benzoyl a podobne, acylová skupina môže byť substituovaná; (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl ako je metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a podobne, alkoxykarbonylová skupina môže byť substituovaná; aryloxykarbonyl ako je fenoxycarbonyl, naftyloxykarbonyl a podobne,

aryloxykarbonylová skupina môže byť substituovaná; (C₁-C₆)alkylaminokarbonyl, alkoxylová skupina môže byť substituovaná; arylaminokarbonyl ako je fenylNHCO, naftylaminokarbonyl, arylová časť môže byť substituovaná. Substituenty môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty. Tieto substituenty sú ako bolo definované vyššie.

Vhodné skupiny predstavované výrazmi R⁸ môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm vodíka a nasledujúce skupiny: lineárny alebo rozvetvený (C₁-C₁₆)alkyl, výhodne (C₁-C₁₂)alkyl ako je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, oktyl a podobne, alkylová skupina môže byť substituovaná; (C₃-C₇)cykloalkyl ako je cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne, cykloalkylová skupina môže byť substituovaná; arylová skupina ako je fenyl, naftyl a podobne, arylová skupina môže byť substituovaná; heteroarylová skupina ako je pyridyl, tienyl, furyl a podobne, heteroarylová skupina môže byť substituovaná; heteroaralkylová skupina ako je furánmetyl, pyridínmetyl, oxazolmetyl, oxazoletyl a podobne, heteroaralkylová skupina môže byť substituovaná; aralkylová skupina ako je benzyl, fenetyl a podobne, aralkylová skupina môže byť substituovaná; heterocyklylová skupina ako je aziridiny, pyrrolidiny, piperidiny a podobne, heterocyklylová skupina môže byť substituovaná. Substituenty môžu byť zvolené zo súboru zahrňujúceho atóm halogénu, skupiny hydroxy, formyl, nitro- alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty

alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty. Tieto substituenty sú ako bolo definované vyššie.

Vhodné skupiny predstavované výrazmi R^{10} môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm vodíka a nasledujúce skupiny: lineárny alebo rozvetvený (C_1-C_{16})alkyl, výhodne (C_1-C_{12})alkyl; hydroxy(C_1-C_6)alkyl; arylová skupina ako je fenyl, naftyl a podobne; aralkylová skupina ako je benzyl, fenetyl a podobne; heterocyklylová skupina ako je aziridiny, pyrrolidiny, piperidiny a podobne; heteroarylová skupina ako je pyridyl, tienyl, furyl a podobne; heteroaralkylová skupina ako je furánmetyl, pyridínmetyl, oxazolmetyl, oxazoletyl a podobne.

Vhodné kruhové štruktúry vytvorené spolu skupinami R^8 a R^{10} môžu byť zvolené zo súboru, zahrňujúceho pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, piperaziny a podobne.

Vhodné m je celé číslo v rozmedzí 0 - 1. Pokiaľ $m = 0$, Ar výhodne predstavuje skupiny divalentný benzofuranyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, indolyl, indoliny, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzopyranyl, výhodne benzofuranylovú skupinu a pokiaľ $m = 1$, Ar predstavuje výhodne skupiny divalentný fenylén, naftylén, pyridyl, chinoliny, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, indenyl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl, pyrazolyl.

Pokiaľ $m = 0$, Ar výhodne predstavuje divalentnú benzofuranylovú skupinu, výhodnejšie skupinu benzofurán-2,5-diyl a pokiaľ $m = 1$, Ar predstavuje fenylénovú skupinu.

Vhodné n je celé číslo v rozmedzí od 1 do 4, výhodne n predstavuje celé číslo 1 alebo 2.

Pokiaľ $m = 1$, n výhodne predstavuje 2.

Okrem toho pokiaľ $m = 0$, n tiež výhodne predstavuje 1.

Farmaceuticky prijateľné soli predstavujúce súčasť predloženého vynálezu zahrňujú soli skupiny predstavujúcej karboxylovú kyselinu, ako sú soli alkalických kovov, ako sú soli Li, Na a K; soli kovov alkalických zemín ako sú

soli Ca a Mg; soli organických báz ako sú dietanolamín, cholín a podobne; chirálne bázy ako je alkylfenylamín, fenylglycinol a podobne; prirodzené aminokyseliny ako je lyzín, arginín, guanidín a podobne; v prírode sa nevyskytujúce aminokyseliny ako sú D-izoméry alebo substituované aminokyseliny; amóniové alebo substituované amóniové soli a hlinité soli. Pokiaľ je to možné alebo vhodné, soli môžu zahrňovať adičné soli kyselín ako sú sírany, dusičnany, fosforečnany, chloristany, boritany, hydrogenhalogenidy, octany, vínany, maleínany, citronany, jantarany, palmitany, metánsulfonáty, benzoáty, salicyláty, hydroxynaftoáty, benzénsulfonáty, askorbáty, glycerofosfáty, ketoglutaráty a podobne. Farmaceuticky prijateľné solváty môžu byť hydráty alebo obsahovať ďalšie kryštalizačné rozpúšťadlá ako sú alkoholy.

Zistilo sa, že farmaceuticky prijateľné soli, ktoré predstavujú súčasť vynálezu, majú dobrú rozpustnosť, čo je jednou zo základných vlastností farmaceutických zlúčenín.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu zahrňujú nasledujúce zlúčeniny:

etyl (E/Z)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

etyl (E)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

etyl (Z)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

etyl (E/Z)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát,

etyl (E)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát,

etyl (Z)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát,

etyl (E/Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

etyl (E)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

etyl (Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

(±) metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

(+) metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

(-) metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,

- (±) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát,
(+) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát,
(-) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát,
- (±) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(+) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(-) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
- (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
- (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát,
- (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát,
- (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát,
- (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
- (±) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
(+) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
(-) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
- (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
(+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
(-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,

- (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina a jej soli,

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina a jej soli,

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina a jej soli,

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina a jej soli,

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina a jej soli,

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina a jej soli,

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina a jej soli,

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina a jej soli,

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina a jej soli,

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid,

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid,

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid a

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid.

Podľa jedného z predmetov predloženého vynálezu môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (III), v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , X , A , n , m , Ar sú ako bolo definované vyššie, pripravená ľubovoľnou z ciest, znázornených v schéme I. Zlúčenina všeobecného vzorca (III) predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorej všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, R^5 a R^6 spolu predstavujú väzbu a Y predstavuje atóm kyslíka.

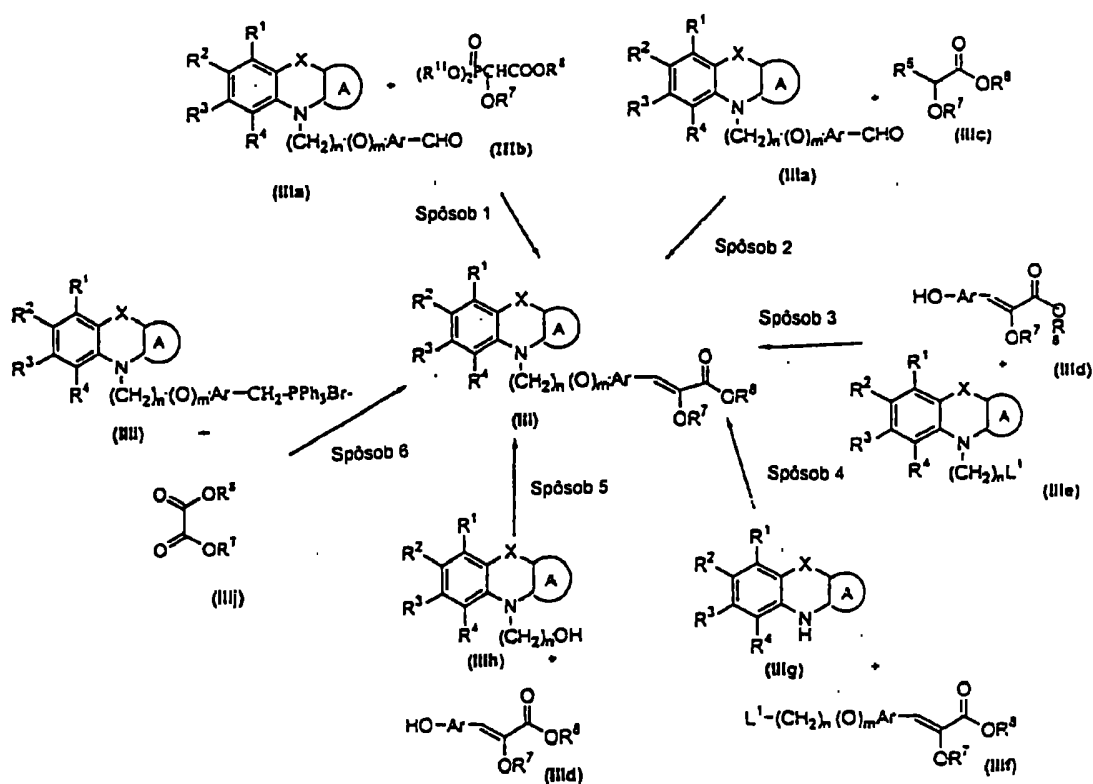


Schéma I

Cesta (1): Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIb), kde R^{11} môže byť nižšia alkylová skupina a R^7 a R^8 sú ako bolo definované vyššie s vylúčením atómu vodíka; kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako sú hydridy alkalických kovov ako je NaH, KH alebo organolítiové zlúčeniny ako je CH_3Li , BuLi a podobne alebo alkoxidy ako sú NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, dioxán, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. HMPA sa môže použiť ako korozpúšťadlo. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ do $50\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne v rozmedzí od $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $30\text{ }^\circ\text{C}$. Zlúčenina všeobecného vzorca (IIIb) sa môže pripraviť spôsobom, ktorý je opísaný v literatúre (Annalen. Chemie, 1996, 53, 699).

Alternatívne sa môže zlúčenina všeobecného vzorca (III) pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, s Wittigovými reagentmi ako je $Hal^-PH_3P^+CH-(OR^7)CO_2R^8$ za podobných reakčných podmienok ako bolo opísané vyššie.

Cesta (2): Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIc), kde R^6 predstavuje atóm vodíka a R^1 a R^8 sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať v prítomnosti bázy. Báza nie je kritická. Môže sa použiť ľubovoľná báza normálne používaná pre aldolovú kondenzačnú reakciu; môžu sa použiť bázy ako sú hydridy kovov ako je NaH alebo KH; alkoxidy kovov ako je NaOMe, K^+BuO^- alebo NaOEt; amidy kovov ako je $LiNH_2$ alebo $LiN(iPr)_2$. Môže sa použiť aprotické rozpúšťadlo ako je THF, éter alebo dioxán. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar; alebo He a reakcia je účinnejšia za bezvodých podmienok. Môže sa použiť teplota v rozmedzí od $-80\text{ }^\circ\text{C}$ do $35\text{ }^\circ\text{C}$. Najprv vzniknutý β -hydroxy produkt sa môže dehydratovať za bežných dehydratačných podmienok ako je pôsobenie pomocou PTSA v rozpúšťadlách ako je benzén

alebo toluén. Povaha rozpúšťadla a dehydratačného činidla nie je kritická. Môže sa použiť teplota v rozmedzí od 20 °C do teploty spätného toku použitého rozpúšťadla, výhodne teplota spätného toku rozpúšťadla s kontinuálnym odoberaním vody použitím Dean Starkovho separátora vody.

Cesta (3): Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIe), kde L^1 je odštiepiteľná skupina ako je atóm halogénu, p-toluénsulfonát, metánsulfonát, trifluórmotánsulfonát a podobne a všetky ďalšie symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIId), kde R^7 , R^8 a Ar sú ako bolo definované vyššie, kvôli príprave zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 alebo NaH alebo ich zmesi. Acetón sa môže použiť ako rozpúšťadlo, pokiaľ Na_2CO_3 alebo K_2CO_3 sa použijú ako bázy. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od 0 °C do 120 °C, výhodne v rozmedzí od 30 °C do 100 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 24 hodín, výhodne od 2 do 12 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca (IIIId) sa môže pripraviť známym Wittigovým spôsobom. Hornerovu reakciu medzi chráneným hydroxyarylaldehydom, ako je benzyloxyarylaldehydová zlúčenina všeobecného vzorca (IIIb), nasleduje redukcia dvojitej väzby a deprotektcia.

Cesta 4: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIg), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIIf), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a L^1 je odštiepiteľná skupina ako je atóm halogénu, p-toluénsulfonát, metánsulfonát, trifluórmotánsulfonát a podobne, výhodne atóm halogénu, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (III), sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je DMSO, DMF, DME, THF, dioxán, éter a podobne alebo ich kombinácie. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako sú alkalické zlúčeniny ako je hydroxid sodný,

hydroxid draselný a podobne; uhličitan alkalických kovov ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobne; hydridy alkalických kovov ako je hydrid sodný, hydrid draselný a podobne; organokovové bázy ako je n-butyllítium; amidy alkalických kovov ako je amid sodný alebo ich zmesi. Množstvo bázy môže byť v rozsahu od 1 do 5 ekvivalentov, vziať na množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIg), výhodne množstvo bázy v rozmedzí od 1 do 3 ekvivalentov. Môže sa pridať katalyzátor transferu fázy ako je tetraalkylamónium halogenid alebo hydroxid. Reakcia sa môže vykonávať pri teplote v rozmedzí od 0 °C do 150 °C, výhodne v rozmedzí od 15 °C do 100 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 0,25 do 48 hodín, výhodne od 0,25 do 12 hodín.

Cesta (5): Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIh), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIi), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať použitím vhodných kopulačných činidiel ako je dicyklohexylmočovina, triarylfosfin/dialkylazadikarboxylát ako je Pfenyl₃/DEAD a podobne. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DME, CH₂Cl₂, CHCl₃, toluén, acetonitril, tetrachlórmetán a podobne. Inertná atmosféra sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N₂, Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti DMAP, HOBT a môže sa použiť množstvo v rozmedzí od 0,05 do 2 ekvivalentov, výhodne 0,25 až 1 ekvivalent. Reakčná teplota môže byť v rozmedzí od 0 °C do 100 °C, výhodne v rozmedzí od 20 °C do 80 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 0,5 do 24 hodín, výhodne od 6 do 12 hodín.

Cesta 6: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIi), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIj), kde R⁷ = R⁸ a sú ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať bez použitia rozpúšťadla v prítomnosti bázy ako sú hydridy alkalických kovov NaH alebo KH alebo organolítiové zlúčeniny ako je CH₃Li, BuLi a podobne alebo alkoxidy ako je

NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- a podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti aprotických rozpúšťadiel ako je THF, dioxán, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. HMPA sa môže použiť ako korozpúšťadlo. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ do $100\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne v rozmedzí od $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $50\text{ }^\circ\text{C}$.

V inom vyhotovení predloženého vynálezu zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu, R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, X, A, n, m, Ar$ sú ako bolo definované vyššie a Y predstavuje atóm kyslíka, môže sa pripraviť jedným alebo viacerými spôsobmi znázornenými v schéme II:

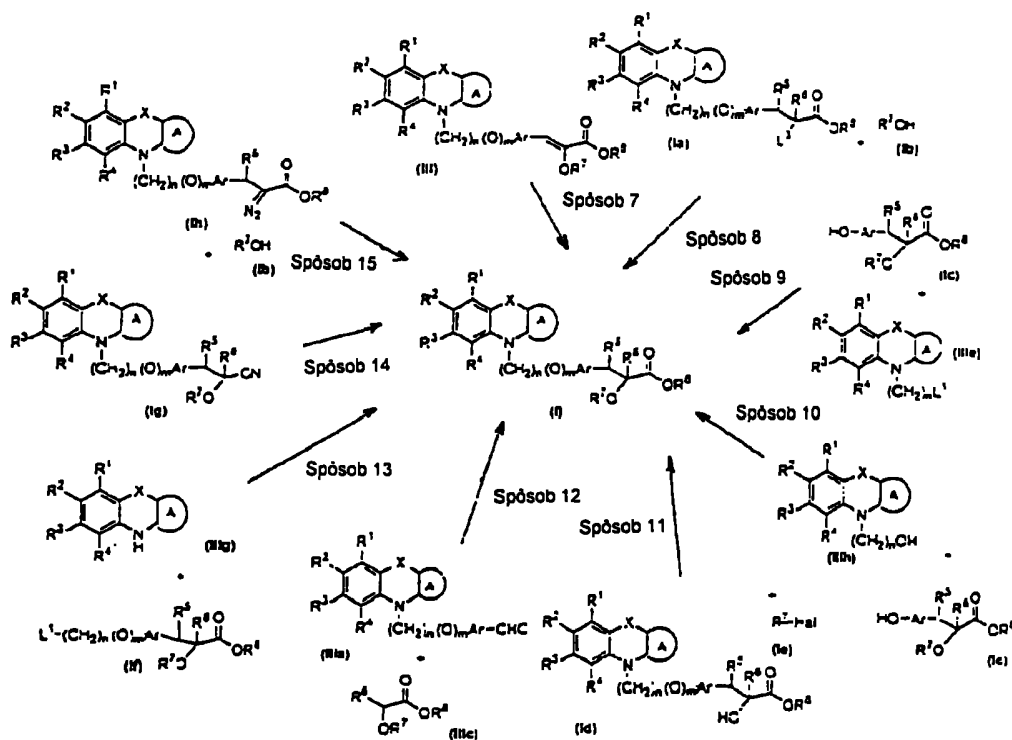


Schéma II

Cesta (7): Redukcia zlúčeniny všeobecného vzorca (III), ktorá predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde R^5 a R^6 spoločne predstavujú väzbu a Y predstavuje atóm kyslíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže získať spôsobom opísaným vyššie v schéme I, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^5 a R^6 každý predstavujú atóm vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať v prítomnosti plynného vodíka a katalyzátora ako je Pd/C, Rh/C, Pt/C a podobne. Môžu sa použiť zmesi katalyzátorov. Reakcia sa môže tiež vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je dioxán, kyselina octová, etylacetát, etanol a podobne. Povaha rozpúšťadla nie je kritická. Môže sa použiť tlak medzi atmosférickým tlakom a 80 psi. Vyššie tlaky sa môžu použiť na zníženie reakčnej doby.

Katalyzátor môže byť výhodne 5 - 10 % Pd/C a množstvo použitého katalyzátora môže byť v rozsahu 1 - 50 % hmotn. Reakcia sa môže tiež vykonávať redukciovou využívajúcou kov a rozpúšťadlo ako je horčík v alkohole alebo sodný amalgám v alkohole. Hydrogenácia sa môže vykonávať v prítomnosti kovových katalyzátorov obsahujúcich chirálne ligandy kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v opticky aktívnej forme. Kovový katalyzátor môže obsahovať ródium, ruténium, indium a podobne. Chirálny ligandy môžu byť výhodne chirálne fosfíny ako je (2S,3S)-bis(difenylofosfín)bután, 1,2-bis(difenylofosfín)etán, 1,2-bis(2-metoxyfenyl-fosfín)etán, (-)-2,3-izopropylidén-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylofosfín)bután a podobne. Môže sa použiť ľubovoľný vhodný chirálny katalyzátor, ktorý poskytne požadovanú optickú čistotu produktu (I) (Ref.: Principles of Asymmetric Synthesis, Tet. Org. Chem. Series, zv. 14, str. 311 - 316, ed. Baldwin, J. E.).

Cesta 8: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), kde R^8 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie a L^3 je odštiepiteľná skupina ako je atóm halogénu, s alkoholom všeobecného vzorca (Ib), kde R^7 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DMF, DMSO, DME a

podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- alebo NaH alebo ich zmesi. Môžu sa použiť katalyzátory transferu fázy ako sú tetraalkylamónium halogenidy alebo hydroxidy. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od 20 °C do 120 °C, výhodne v rozmedzí od 30 °C do 100 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 12 hodín, výhodne od 2 do 6 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) sa môže pripraviť spôsobom, ktorý je opísaný v našej medzinárodnej prihláške č. US 98/10612.

Cesta 9: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIe), definovanej vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ic), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa udržiava použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 alebo NaH alebo ich zmesi. Acetón sa môže použiť ako rozpúšťadlo, pokiaľ K_2CO_3 alebo Na_2CO_3 sa použijú ako bázy. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od 20 °C do 120 °C, výhodne v rozmedzí od 30 °C do 80 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 24 hodín, výhodne od 2 do 12 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca (Ic) sa môže pripraviť Wittig-Hornerovou reakciou medzi chránenou hydroxyarylovou aldehydovou zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIb), nasledovanou redukciou dvojitej väzby a deprotekciami. Alternatívne môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (Ic) pripravená spôsobom opísaným vo WO 94/01420.

Cesta 10: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIh), definovanej vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ic), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať použitím vhodných kopulačných činidiel ako je dicyklohexylmočovina, triarylfosfín/dialkylazadikarboxylát ako je fenyl₃/DEAD a podobne. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DME, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, toluén, acetonitril,

tetrachlórmetán a podobne. Inertná atmosféra sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N₂, Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti DMAP, HOBt a tie sa môžu použiť v rozmedzí od 0,05 do 2 ekvivalentov, výhodne 0,25 až 1 ekvivalent. Reakčná teplota môže byť v rozmedzí od 0 °C do 100 °C, výhodne v rozmedzí od 20 °C do 80 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 0,5 do 24 hodín, výhodne od 6 do 12 hodín.

Cesta (11): Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (Id), ktorý predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorej všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ie), kde R⁷ predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl a Hal predstavuje Cl, Br alebo I, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DMF, DMSO, DME a podobne. Inertná atmosféra sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N₂, Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je KOH, NaOH, NaOMe, K⁺BuO⁻, NaH a podobne. Môžu sa použiť katalyzátory transferu fázy ako sú tetraalkylamónium halogenidy alebo hydroxidy. Reakčná teplota môže byť v rozmedzí od 20 °C do 150 °C, výhodne v rozmedzí od 30 °C do 100 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 24 hodín, výhodne od 2 do 12 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca (Id) predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde R⁷ predstavuje H a Y predstavuje atóm kyslíka.

Cesta 12: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa), definovanej vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIc), kde R⁶ je atóm vodíka, R⁷ a R⁸ sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať za bežných podmienok. Báza nie je kritická. Môže sa použiť akákoľvek báza normálne používaná pre aldolovú kondenzačnú reakciu, ako hydridy kovov ako je NaH, KH a podobne, alkoxydy kovov ako je NaOMe, K⁺BuO⁻, NaOEt a podobne, amidy kovov ako je LiNH₂, LiN(iPr)₂ a podobne. Môže sa použiť aprotické rozpúšťadlo ako je THF,

éter, dioxán. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He a reakcia je účinnejšia za bezvodých podmienok. Môže sa použiť teplota v rozmedzí od $-80\text{ }^\circ\text{C}$ do $25\text{ }^\circ\text{C}$. β -hydroxyaldolový produkt sa môže dehydroxylovať použitím bežných spôsobov, výhodne iónovým hydrogenačným spôsobom ako je pôsobenie trialkylsilánom v prítomnosti kyseliny ako je kyselina trifluóroctová. Môže sa použiť rozpúšťadlo ako je CH_2Cl_2 . Priaznivý priebeh reakcie je pri teplote $25\text{ }^\circ\text{C}$. Vyššia teplota sa môže použiť, pokiaľ je reakcia pomalá.

Cesta (13): Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIg), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (If), kde L^1 je odštiepiteľná skupina ako je atóm halogénu, p-toluénsulfonát, metánsulfonát, trifluórmetánsulfonát a podobne, výhodne atóm halogénu a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je DMSO, DMF, DME, THF, dioxán, éter a podobne alebo ich kombinácie. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako sú alkalické zlúčeniny ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobne; uhličitan alkalických kovov ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobne; hydridy alkalických kovov ako je hydrid sodný, hydrid draselný a podobne; organokovové bázy ako je n-butyllítium, amidy alkalických kovov ako je amid sodný alebo ich zmesi. Množstvo bázy môže byť v rozsahu od 1 do 5 ekvivalentov, vztiahnuté na množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIg), výhodne je množstvo bázy v rozmedzí od 1 do 3 ekvivalentov. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti katalyzátorov transferu fázy ako sú tetraalkylamónium halogenidy alebo hydroxidy. Reakcia sa môže vykonávať pri teplote v rozmedzí od $0\text{ }^\circ\text{C}$ do $150\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne v rozmedzí od $15\text{ }^\circ\text{C}$ do $100\text{ }^\circ\text{C}$. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 0,25 do 24 hodín, výhodne od 0,25 do 12 hodín.

Cesta 14: Premena zlúčeniny všeobecného vzorca (Ig), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať buď v prítomnosti bázy alebo kyseliny a voľba bázy alebo kyseliny nie je kritická. Môže sa použiť akákoľvek báza normálne používaná na hydrolýzu nitrilu na kyselinu, môžu sa použiť hydroxidy kovov ako je NaOH alebo KOH vo vodnom rozpúšťadle alebo ľubovoľná kyselina, normálne používaná na hydrolýzu nitrilu na ester ako je bezvodý HCl v prebytku alkoholu ako je metanol, etanol, propanol a podobne. Reakcia sa môže vykonávať pri teplote v rozmedzí od 0 °C do teploty spätného toku použitého rozpúšťadla, výhodne v rozmedzí od 25 °C do teploty spätného toku použitého rozpúšťadla. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 0,25 do 48 hodín.

Cesta 15: Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (Ih), kde R^8 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a všetky ostatné symboly sú ako boli definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ib), kde R^7 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) (inzerčnou reakciou sprostredkovanou ródium karbenoidom), sa môže vykonávať v prítomnosti ródnatých solí ako je octan ródnatý. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je benzén, toluén, dioxán, éter, THF a podobne alebo ich kombinácie alebo, pokiaľ je to možné, v prítomnosti R^7OH ako rozpúšťadla, za ľubovoľnej teploty, ktorá poskytuje vhodnú rýchlosť vytvárania požadovaného produktu, všeobecne za zvýšenej teploty, ako je teplota spätného toku rozpúšťadla. Inertná atmosféra sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 0,5 do 24 hodín, výhodne od 0,5 do 6 hodín.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde R^8 predstavuje atóm vodíka, sa môže pripraviť hydrolýzou, používajúc bežné spôsoby, zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R^8 predstavuje všetky skupiny ako bolo definované vyššie, s výnimkou atómu vodíka. Hydrolýza sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je Na_2CO_3 a vhodného rozpúšťadla ako je metanol, etanol a podobne

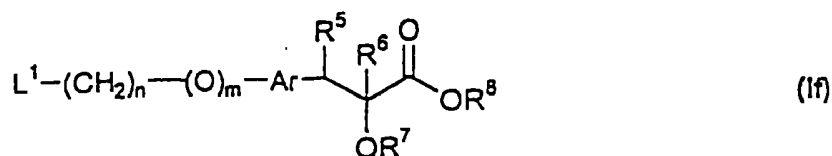
alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať pri teplote v rozmedzí od 20 °C do 40 °C, výhodne pri teplote od 25 °C do 30 °C. Reakčný čas môže byť v rozsahu od 2 do 12 hodín, výhodne od 4 do 8 hodín.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde Y predstavuje atóm kyslíka a R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nižšie alkylové skupiny a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže premeniť na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde Y predstavuje NR^{10} , reakciou s vhodnými amínmi všeobecného vzorca NHR^8R^{10} , kde R^8 a R^{10} sú ako bolo definované vyššie. Alternatívne môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde YR^8 predstavuje OH, premenená na halogenid kyseliny, výhodne $YR^8 = Cl$, reakciou s vhodnými reagentami ako je oxalychlorid, tionylchlorid a podobne, nasledovanou spracovaním amínmi všeobecného vzorca NHR^8R^{10} , kde R^8 a R^{10} sú ako bolo definované vyššie. Alternatívne môžu byť zmiešané anhydridy pripravené zo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde YR^8 predstavuje OH a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, spracovaním halogenidmi kyselín ako je acetylchlorid, acetylbromid, pivaloylchlorid, dichlorobenzoylchlorid a podobne. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti vhodnej bázy ako je pyridín, trietylamín, diizopropyletylamín a podobne. Môžu sa použiť rozpúšťadlá ako sú halogénované uhľovodíky ako je $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , môžu sa použiť uhľovodíky ako je benzén, toluén, xylén a podobne. Reakcia sa môže vykonávať pri teplote v rozmedzí od -40 °C do 40 °C, výhodne od 0 °C do 20 °C. Takto pripravený halogenid alebo zmiešaný anhydrid kyseliny sa môže ďalej spracovať vhodnými amínmi všeobecného vzorca NHR^8R^{10} , kde R^8 a R^{10} sú ako bolo definované vyššie.

Spôsoby na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (IIIa) boli opísané v medzinárodnej patentovej prihláške č. US 98/10612.

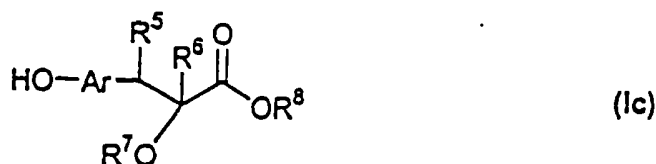
Ako sa tu používa, výraz „bez použitia rozpúšťadla“, znamená reakciu, ktorá sa vykonáva bez použitia rozpúšťadla.

V ďalšom vyhotovení predloženého vynálezu sa vynález týka nového medziproduktu všeobecného vzorca (If)



kde Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl; aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4; m je celé číslo 0 alebo 1 a L^1 je odštiepiteľná skupina ako je atóm halogénu, p-toluénsulfonát, metánsulfonát, trifluórmotánsulfonát a podobne, výhodne atóm halogénu a spôsobu jeho prípravy a jeho použitia na prípravu β -aryl- α -substituovaných hydroxyalkánových kyselín.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ic), kde $m = 0$ a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic):



kde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a Ar sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ii):



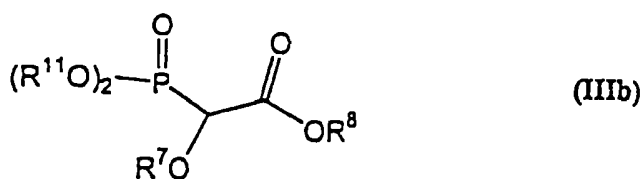
kde L^1 a L^2 môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú odštiepiteľnú skupinu ako je Cl, Br, I, metánsulfonát, trifluórmotánsulfonát, p-toluénsulfonát a podobne alebo L^2 môže tiež predstavovať hydroxy alebo chránenú hydroxy skupinu, ktorá sa môže neskôr premeniť na odštiepiteľnú skupinu; n predstavuje celé číslo v rozmedzí 1 - 4.

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic) so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ii) na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (If) sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 alebo NaH alebo ich zmesi. Acetón sa môže použiť ako rozpúšťadlo, pokiaľ Na_2CO_3 alebo K_2CO_3 sa použije ako báza. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od 20 °C do 120 °C, výhodne v rozmedzí od 30 °C do 80 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 24 hodín, výhodne od 2 do 12 hodín.

Alternatívne môže byť medziprodukt všeobecného vzorca (If) pripravený reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (Ij):



kde L^1 predstavuje odštiepiteľnú skupinu ako je Cl, Br, I, metánsulfonát, trifluórmotánsulfonát, p-toluénsulfonát a podobne a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIb):

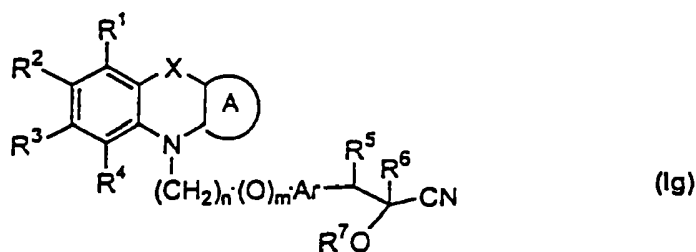


kde R^{11} predstavuje nižšiu alkylovú skupinu a R^7 , R^8 sú ako bolo definované vyššie, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIIf), ktorá sa ďalej redukuje kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (If). Zlúčenina všeobecného vzorca (IIIIf) predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (If), kde R^5 a R^6 spoločne predstavujú väzbu a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie.

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (Ij) s (IIIb) sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako sú hydridy alkalických kovov ako je NaH, KH a podobne alebo organolítiové zlúčeniny ako je CH_3Li , $BuLi$ a podobne alebo alkoxidy ako je NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- a podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, dioxán, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. HMPA sa môže použiť ako korozpúšťadlo. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ do $50\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne v rozmedzí od $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $30\text{ }^\circ\text{C}$. Redukcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIIf) sa môže vykonávať v prítomnosti plynného vodíka a katalyzátora ako je Pd/C, Rh/C, Pt/C a podobne. Zmesi katalyzátorov sa tiež môžu použiť. Reakcia sa môže tiež vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je dioxán, kyselina octová, etylacetát,

etanol a podobne. Povaha rozpúšťadla nie je kritická. Môže sa použiť tlak medzi atmosférickým tlakom a 80 psi. Vyššie tlaky sa môžu použiť na zníženie reakčného času. Katalyzátor môže byť výhodne 5 - 10 % Pd/C a množstvo použitého katalyzátora môže byť v rozsahu od 1 do 50 % hmotn. Reakcia sa môže tiež vykonávať pomocou redukcie kovom v rozpúšťadle ako je horčík v alkohole alebo sodný amalgám v alkohole.

V inom vyhotovení predloženého vynálezu sa vynález týka nového medziproduktu všeobecného vzorca (Ig):



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atóm uhlíka, ktorá môže prípadne obsahovať jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo atóm dusíka, ktorá môže prípadne byť substituovaná; kruh A môže byť nasýtený alebo obsahovať jednu alebo viacero dvojítých väzieb alebo môže byť aromatický; X predstavuje heteroatóm

zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, spôsobu jeho prípravy a jeho použitia pre prípravu β -aryl- α -substituovaných hydroxyalkánových kyselín.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ig), kde R^5 a R^6 každý predstavujú atóm vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, je pripravená spôsobom naznačeným v schéme III.

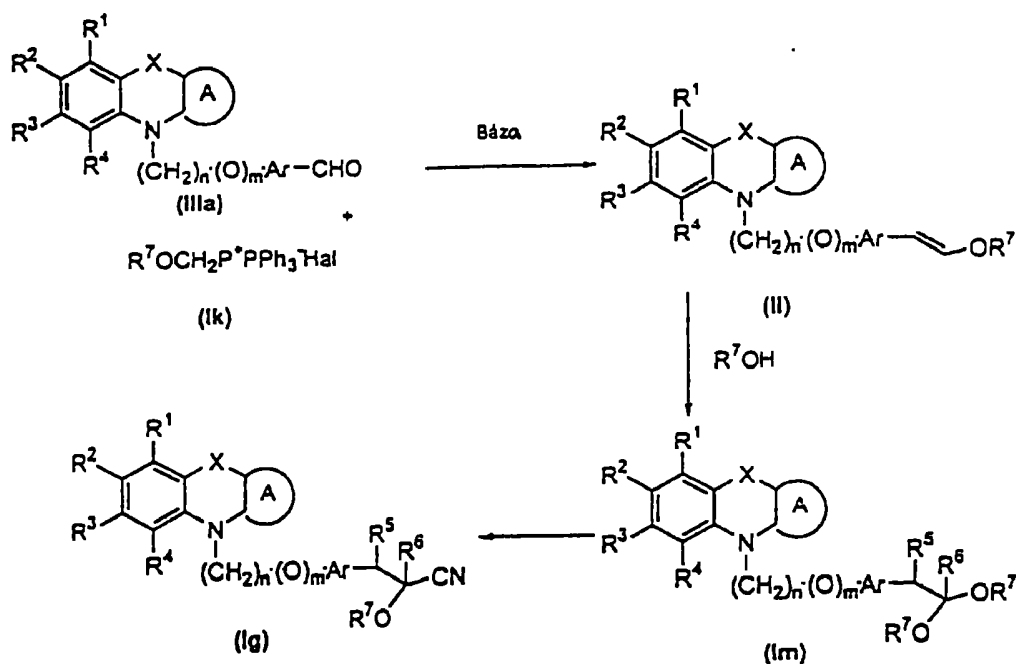


Schéma III

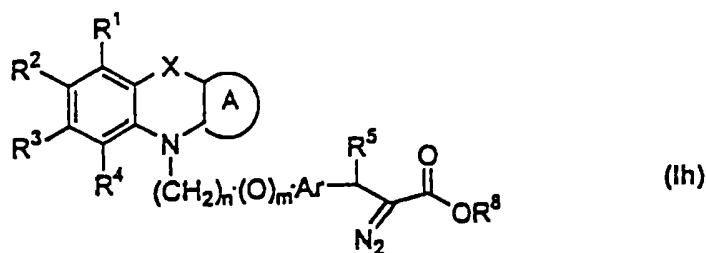
Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ik), kde R^7 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a Hal predstavuje atóm halogénu ako je Cl, Br alebo I, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (II), sa môže vykonávať za bežných podmienok v prítomnosti bázy. Báza nie je kritická. Môže sa použiť akákoľvek báza normálne používaná pre Wittigovu reakciu, hydrid kovu ako je NaH alebo KH; alkoxidy kovov ako je NaOMe, K^+BuO^- alebo NaOEt; amidy kovov ako je $LiNH_2$ alebo $LiN(iPr)_2$. Môže sa použiť aprotické rozpúšťadlo ako je THF, DMSO, dioxán, DME a podobne. Môže sa použiť zmes rozpúšťadiel. HMPA sa môže použiť ako korozpúšťadlo. Môže sa použiť inertná atmosféra ako je argón a reakcia je účinnejšia za bezvodých podmienok. Môže sa použiť teplota v rozmedzí od $-80\text{ }^\circ\text{C}$ do $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Zlúčenina všeobecného vzorca (II), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a R^7 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka, sa môže premeniť na zlúčeninu všeobecného vzorca (Im), kde R^5 a R^6 predstavujú atóm vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované

vyššie, spracovaním alkoholom všeobecného vzorca R^7OH , kde R^7 predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny, zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl za bezvodých podmienok v prítomnosti silnej bezvodovej kyseliny ako je kyselina p-toluénsulfónová.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Im), definovaná vyššie, po spracovaní trialkylsilylkyanidom ako je trimetylsilylkyanid, vytvára zlúčeninu všeobecného vzorca (Ih), kde R^5 a R^6 predstavujú atóm vodíka, R^7 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie.

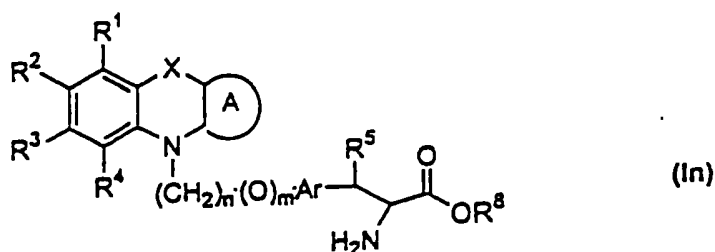
Ešte ďalšie vyhotovenie predloženého vynálezu sa týka nového medziproduktu všeobecného vzorca (Ih):



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkytio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino,

karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá môže prípadne obsahovať jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá môže prípadne byť substituovaná; kruh A môže byť nasýtený alebo obsahovať jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo môže byť aromatický; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1 a spôsobu jeho prípravy a jeho použitia pre prípravu β -aryl- α -substituovaných hydroxyalkánových kyselín.

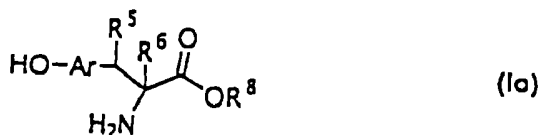
Zlúčenina všeobecného vzorca (Ih), kde všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, môže byť pripravená reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (In):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, s vhodným diazotizačným činidlom.

Diazotizačná reakcia sa môže vykonávať za bežných podmienok. Vhodné diazotizačné činidlo je alkylnitril ako je izoamylnitril. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, dioxán, éter, benzén a podobne alebo ich kombinácie. Môže sa použiť teplota v rozmedzí od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa môže udržiavať použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 24 hodín, výhodne od 1 do 12 hodín.

Zlúčenina všeobecného vzorca (In) môže byť pripravená reakciou medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (Ile), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, a zlúčeninou všeobecného vzorca (Io):



kde R^6 je atóm vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie.

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (Ile), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a zlúčeniny všeobecného vzorca (Io), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, sa môže vykonávať v prítomnosti rozpúšťadiel ako je THF, DMF, DMSO, DME a podobne alebo ich zmesi. Reakcia sa môže vykonávať v inertnej atmosfére, ktorá sa udržiava použitím inertných plynov ako je N_2 , Ar alebo He. Reakcia sa môže vykonávať v prítomnosti bázy ako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 alebo NaH alebo ich zmesi. Acetón sa môže použiť ako rozpúšťadlo, pokiaľ K_2CO_3 alebo Na_2CO_3 sa použije ako báza. Reakčná teplota môže byť v rozsahu od $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne

v rozmedzí od 30 °C do 80 °C. Čas trvania reakcie môže byť v rozsahu od 1 do 24 hodín, výhodne od 2 do 12 hodín.

Farmaceuticky prijateľné soli sú pripravené reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s 1 až 4 ekvivalentmi bázy ako je hydroxid sodný, metoxid sodný, hydrid sodný, t-butoxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid horečnatý a podobne, v rozpúšťadlách ako je éter, THF, metanol, t-butanol, dioxán, izopropanol, etanol a podobne. Môže sa použiť zmes rozpúšťadiel. Môžu sa tiež použiť organické bázy ako je dietanolamín, cholin a podobne; chirálna báza ako je alkylfenylamín, fenylglycinol a podobne; prírodné aminokyseliny ako je lyzín, arginín, guanidín a podobne; v prírode sa nevyskytujúce aminokyseliny ako sú D-izoméry alebo substituované aminokyseliny; môžu sa tiež použiť amóniové alebo substituované amóniové soli a hlinité soli. Alternatívne, pokiaľ je to možné, sa pripravia adičné soli kyselín pôsobením kyselinami ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina maleínová, kyselina salicylová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina askorbová, kyselina palmitová, kyselina jantárová, kyselina benzoová, kyselina benzénsulfónová, kyselina vínna a podobne v rozpúšťadlách ako je etylacetát, éter, alkoholy, acetón, THF, dioxán a podobne. Môžu sa tiež použiť zmesi rozpúšťadiel.

Stereoizoméry zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť použitím reakčných činidiel v ich jednej enantiomérskej forme v spôsobe podľa vynálezu, pokiaľ je to možné a/alebo vykonávaním reakcie v prítomnosti reagentov alebo katalyzátorov v ich jednej enantiomérskej forme alebo rozdelením zmesi stereoizomérov bežnými spôsobmi. Niektoré z výhodných spôsobov zahŕňujú použitie mikrobiálneho oddelenia, oddelenia diastereomérnych solí, vzniknutých s chirálnymi kyselinami ako je kyselina mandľová, kyselina gáforsulfónová, kyselina vínna, kyselina mliečna a podobne, pokiaľ je to možné alebo použitie chirálnych báz ako je brucín, cínchona alkaloidy a ich deriváty a podobne. Bežne používané spôsoby sú

opísané v monografii Jaques a kol. v „Enantiomers, Racemates and Resolution,, (Wiley - Interscience 1981). Konkrétnejšie, zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde YR⁹ predstavuje OH, sa môže premeniť na 1 : 1 zmes diastereomérnych amidov spracovaním chirálnymi amínmi, aminokyselinami, aminoalkoholmi odvodenými od aminokyselín; bežné reakčné podmienky sa môžu použiť na premenu kyseliny na amid; diastereoméry sa môžu separovať buď frakčnou kryštalizáciou alebo chromatografiou a stereoizoméry zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu pripraviť hydrolýzou čistého diastereoméneho amidu.

Rôzne polymorfy zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré predstavujú súčasť predloženého vynálezu, sa môžu pripraviť kryštalizáciou zlúčenín všeobecného vzorca (I) za rôznych podmienok. Napríklad použitie rôznych bežne používaných rozpúšťadiel alebo ich zmesí na rekryštalizáciu; kryštalizácia za rôznych teplôt; rôzne spôsoby ochladzovania v rozmedzí od veľmi prudkého po veľmi pomalé ochladzovanie počas kryštalizácie. Polymorfy sa môžu tiež získať zahrievaním alebo tavením zlúčeniny nasledovaným postupným alebo rýchlym ochladením. Prítomnosť polymorfov sa môže určiť NMR spektroskopiou s pevnou sondou, IR spektroskopiou, diferenciálnou skanovacou kalorimetriou, práškovou röntgenovou difrakciou alebo ďalšími podobnými spôsobmi.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutických kompozícií, obsahujúcich zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ako bol definovaný vyššie, ich deriváty, ich analógy, ich tautoméne formy, ich stereoizoméry, ich polymorfy, ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich farmaceuticky prijateľné solváty v kombinácii s bežnými farmaceuticky používanými nosičmi, riedidlami a podobne, ktoré sú použiteľné na liečenie a/alebo prevenciu ochorení ako je hypertenzia, koronárne srdcové ochorenia, ateroskleróza, mŕtvica, periférne vaskulárne ochorenia a súvisiace poruchy. Tieto zlúčeniny sú použiteľné na liečenie familiárnej hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, znižovanie aterogénnych lipoproteínov, VLDL a LDL. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť na liečenie istých obličkových ochorení vrátane

glomerulonefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, nefropatie. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tiež užitočné pri liečení/prevencii rezistencie na inzulín (diabetes typu II), leptínovej rezistencii, porušenej tolerancie glukózy, dyslipidémie, porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, rezistencia na inzulín, koronárne srdcové ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy. Tieto zlúčeniny môžu byť tiež použiteľné ako inhibítory aldóza reductázy, na zlepšenie kognitívnych funkcií pri demencii, ako činidlá pri zápaloch, pri liečení diabetických komplikácií, porúch vzťahujúcich sa k aktivácii buniek endotelu, psoriázy, polycystického vaječnickového syndrómu (PCOS), zápalových črevných ochoreniach, osteoporózy, myotónnej dystrofie, pankreatitídy, retinopatie, arteriosklerózy, xantómu a na liečenie rakoviny. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú použiteľné pri liečení a/alebo prevencii vyššie uvedených ochorení v kombinácii/súčasne s jedným alebo viacerými inhibítormi HMG CoA reductázy, hypolipidemickými/hypolipoproteínovými činidlami ako sú deriváty kyseliny fibrátovej, kyselina nikotínová, cholestyramín, colestipol, probucol alebo ich kombinácie. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu v kombinácii s inhibítormi HMG CoA reductázy, hypolipidemickými/hypolipoproteínovými činidlami sa môžu podávať spoločne alebo v takom časovom intervale, aby pôsobili synergicky. Inhibítory HMG CoA reductázy sa môžu zvoliť zo súboru, zahrňujúceho inhibítory, ktoré sa používajú na liečenie alebo prevenciu hyperlipidémie ako je lovastatín, pravastatín, simvastatín, fluvastatín, atorvastatín, cerivastatín a ich analógy. Vhodný derivát kyseliny fibrátovej môže byť gemfibrozil, clofibrát, fenofibrát, ciprofibrát, benza fibrát a ich analógy.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutických kompozícií obsahujúcich zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ako boli definované vyššie, ich deriváty, ich analógy, ich tautomérne formy, ich stereoizoméry, ich polymorfy, ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich farmaceuticky prijateľné solváty a jeden alebo viacero inhibitorov HMG CoA reductázy, hypolipidemických/hypolipoproteínových činidiel ako sú deriváty kyseliny fibrátovej, kyselina nikotínová, cholestyramín, colestipol, probucol v kombinácii s bežnými farmaceuticky používanými nosičmi, riedidlami a podobne.

Farmaceutické kompozície môžu byť v normálne používaných formách, ako sú tablety, kapsuly, prášky, sirupy, roztoky, suspenzie a podobne, môžu obsahovať chuťové činidlá a sladidlá a podobne, vo vhodných pevných alebo kvapalných nosičoch alebo riedidlách alebo vo vhodných sterilných médiách kvôli vytvoreniu injektovateľných roztokov alebo suspenzií. Takéto kompozície typicky obsahujú od 1 do 20 %, výhodne od 1 do 10 % hmotn. účinnej zlúčeniny a zvyšná časť kompozície je tvorená farmaceuticky prijateľnými nosičmi, riedidlami alebo rozpúšťadlami.

Vhodné farmaceuticky prijateľné nosiče zahŕňujú pevné plnidlá alebo riedidlá a sterilné vodné alebo organické roztoky. Účinná zlúčenina je v takýchto kompozíciách prítomná v množstvách dostatočných na poskytnutie požadovanej dávky vo vyššie uvedenom rozmedzí. Tak na orálne podávanie sa môžu zlúčeniny kombinovať s vhodným pevným alebo tekutým nosičom alebo riedidlom kvôli získaniu kapsúl, tabliet, práškov, sirupov, roztokov, suspenzií a podobne. Farmaceutické kompozície môžu, ak sa to požaduje, obsahovať ďalšie komponenty ako sú ochucovacie činidlá, sladidlá, excipienty a podobne. Na parenterálne podávanie sa môžu zlúčeniny kombinovať so sterilnými vodnými alebo organickými médiami kvôli vytvoreniu injektovateľných roztokov alebo suspenzií. Napríklad sa môžu použiť roztoky v sezamovom oleji alebo podzemnicovom oleji, vodnom propylénglykole a podobne, rovnako tak ako vodné roztoky vodou rozpustných farmaceuticky prijateľných adičných solí kyselín alebo solí s bázickými zlúčeninami. Injektovateľné roztoky pripravené týmto spôsobom sa môžu podávať intravenózne, intraperitoneálne, subkutánne alebo intramuskulárne, pričom u človeka je výhodné intramuskulárne podávanie.

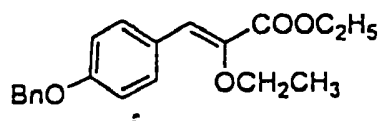
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ako boli definované vyššie, sa klinicky podávajú cicavcom, do toho rátajúc človeka, buď orálne alebo parenterálne. Preferuje sa podávanie orálnou cestou, lebo je výhodnejšie a vylučuje možnú bolesť a podráždenie v mieste injekcie. Za situácií, kedy však pacient nemôže zhltnúť liek alebo je narušená absorpcia následná po orálnom podaní, či už v dôsledku choroby alebo abnormality, je podstatné, aby sa látka mohla podať

parenterálne. V prípade oboch spôsobov podávania je dávkovanie v rozmedzí od asi 0,01 do asi 100 mg na jeden kg telesnej hmotnosti subjektu denne alebo výhodne od asi 0,01 do asi 30 mg na jeden kg telesnej hmotnosti denne, podávané v jedinej dávke alebo v rozdelených dávkach. Optimálne dávkovanie pre jednotlivého pacienta sa však určí osobou zodpovednou za liečenie, pričom najprv budú všeobecne podávané menšie dávky a potom sa dávka postupne zvýši kvôli určeniu najvhodnejšej dávky.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1

Etyl (E/Z)-3-[4-benzyloxyfenyl]-2-etoxypropenoát



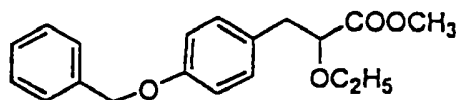
Roztok trietyl-2-etoxyfosfonoacetátu, pripravený spôsobom podľa Grell a Machleidt, *Annalen. Chemie*, 1996, 699, 53 (3,53 g, 13,2 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa pomaly pridával do miešanej a ľadom ochladzovanej suspenzie hydridu sodného (60 % olejová disperzia) (0,62 g, 25,94 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (5 ml) pod dusíkovou atmosférou. Zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 30 minút pred pridaním 4-benzyloxybenzaldehydu (2,5 g, 11,79 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (20 ml). Zmes sa nechala zahriať na teplotu okolia a miešala pri tejto teplote počas ďalších 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo, pridala sa voda (100 ml), zmes sa extrahovala etylacetátom (2 x 75 ml). Spojené organické extrakty sa premývali vodou (50 ml), soľným roztokom (50 ml), sušili (Na_2SO_4), filtrovali a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli

použitím zmesi etylacetátu a petroleuméru (2 : 8) ako vymývacieho rozpúšťadla kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (3,84 g, kvantitatívne) vo forme oleja. ^1H NMR produktu naznačilo, že ide o (76 : 24 = Z : E) zmes geometrických izomérov (R. A. Aitken a G. L. Thom, Synthesis, 1989, 958).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,25 - 1,50 (komplex, 6H), 3,85 - 4,03 (komplex, 2H), 4,28 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,05 - 5,09 (2s, 2H, benzyloxy CH_2), 6,08 (s, 0,24H, E izomér olefinového protónu), 6,85 - 6,90 (komplex, 2H), 6,99 (s, 0,76H, Z izomér), 7,33 - 7,45 (komplex, 5H), 7,75 (d, $J = 8,72$ Hz, 2H).

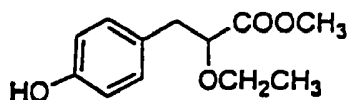
Príprava 2

Metyl 3-(4-benzyloxyfenyl)-2-etoxypropanoát



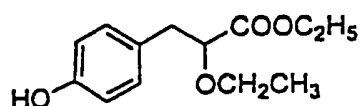
Zmes etyl (E/Z)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-etoxypropanoátu (3,84 g, 11,79 mmol získaného v príprave 1) a horčikových hoblín (5,09 g, 0,21 mol) v bezvodom metanole (40 ml) sa miešala pri teplote 25 °C počas 1 hodiny. Pridala sa voda (80 ml) a pH roztoku sa upravilo na 6,5 - 7,5 2N kyselinou chlorovodíkovou. Roztok sa extrahoval etylacetátom (3 x 75 ml). Organické vrstvy sa premývali vodou (50 ml), soľným roztokom (50 ml), sušili (Na_2SO_4) a filtrovali. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (3,7 g, kvantitatívny výťažok) vo forme oleja.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 2,95 (d, $J = 6,55$ Hz, 2H), 3,30 - 3,38 (komplex, 1H), 3,55 - 3,67 (komplex, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,99 (t, $J = 6,64$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 7,31 - 7,41 (komplex, 5H).

Príprava 3**Metyl 3-(4-hydroxyfenyl)-2-etoxypropanoát**

Suspenzia metyl-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-etoxypropanoátu (3,7 g, 11,78 mmol; získaného v príprave 2) a 10 % Pd/C (0,37 g) v etylacetáte (50 ml) sa miešala pri teplote 25 °C za tlaku vodíka 60 psi počas 24 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a petroleuméteru (2 : 8) ako vymývacieho rozpúšťadla kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (2,2 g, 84 %) vo forme oleja.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,21 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 2,99 (d, $J = 6,37$ Hz, 2H), 3,32 - 3,49 (komplex, 1H), 3,57 - 3,65 (komplex, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,05 (t, $J = 6,64$ Hz, 1H), 5,19 - 5,40 (bs, 1H, D_2O zameniteľný), 6,80 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H).

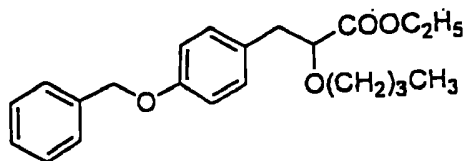
Príprava 4**Etyl 3-(4-hydroxyfenyl)-2-etoxypropanoát**

Zlúčenina z názvu (1,73 g, 61 %) sa pripravila vo forme bezfarebného oleja z etyl-(E/Z)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-etoxypropenoátu (3,85 g, 11,80 mmol) získaného v príprave 1 hydrogenačným spôsobom opísaným v príprave 3.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,12 - 1,29 (komplex, 6H), 2,93 (d, $J = 6,55$ Hz, 2H), 3,28 - 3,45 (komplex, 1H), 3,51 - 3,68 (komplex, 1H), 3,98 (t, $J = 6,55$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,15$ Hz, 2H), 5,40 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 6,73 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H).

Príprava 5

Etyl 3-(4-benzyloxyfenyl)-2-butoxypropanoát



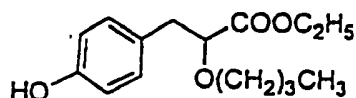
Roztok etyl-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-hydroxypropanoátu (5,0 g, 16,6 mmol) (pripravený spôsobom podobným spôsobu v referencii WO 95/18125) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) sa pridalo do suspenzie hydridu sodného (0,1 g, 41,6 mmol) (60 % disperzie v oleji) v bezvodom dimetylformamide (3 ml) pri teplote 0 °C a miešala sa počas 1 hodiny. Do vyššie uvedenej reakčnej zmesi sa pridalo pri teplote 0 °C n-butylbromid (3,4 g, 24,0 mmol) a miešanie pokračovalo počas 10 hodín pri teplote zhruba 25 °C. Pridala sa voda (30 ml) a zmes sa extrahovala etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené etylacetátové vrstvy sa premývali vodou (50 ml), soľným roztokom (25 ml), sušili (Na_2SO_4), filtrovali a rozpúšťadlo sa odparilo. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a petroleoméru (1 : 9) ako vymývacieho rozpúšťadla kvôli

získaniu zlúčeniny z názvu (0,7 g, 20 %) vo forme oleja.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,85 (t, $J = 7,38$ Hz, 3H), 1,18 - 1,40 (komplex, 5H), 1,49 - 1,58 (komplex, 2H), 2,94 (d, $J = 6,74$ Hz, 2H), 3,20 - 3,33 (komplex, 1H), 3,46 - 3,61 (komplex, 1H), 3,94 (t, $J = 6,37$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 7,30 - 7,44 (komplex, 5H).

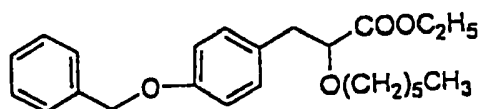
Príprava 6

Etyl 3-(4-hydroxyfenyl)-2-butoxypropanoát



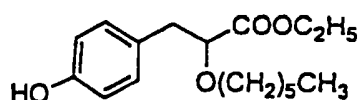
Zlúčenina z názvu (0,475 g, 75 %) sa pripravila vo forme oleja z etyl-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-butoxypropanoátu (0,85 g, 2,38 mmol) získaného v príprave 5 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 3.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,85 (t, $J = 7,24$ Hz, 3H), 1,19 - 1,38 (komplex, 5H), 1,44 - 1,58 (komplex, 2H), 2,94 (d, $J = 6,55$ Hz, 2H), 3,21 - 3,32 (komplex, 1H), 3,49 - 3,62 (komplex, 1H), 3,94 (t, $J = 6,88$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,99 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 6,73 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H).

Príprava 7**Etyl 3-(4-benzyloxyfenyl)-2-hexyloxypropanoát**

Zlúčenina z názvu (1,2 g, 22 %) sa pripravila vo forme oleja z etyl-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-hydroxypropanoátu (4,2 g, 14,0 mmol) a 1-brómhexánu (3,4 g, 21,0 mmol) spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 5.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,86 (t, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,18 - 1,37 (komplex, 7H), 1,45 - 1,66 (komplex, 4H), 2,94 (d, $J = 6,55$ Hz, 2H), 3,22 - 3,33 (komplex, 1H), 3,52 - 3,64 (komplex, 1H), 3,94 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,06$ Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H), 7,31 - 7,44 (komplex, 5H).

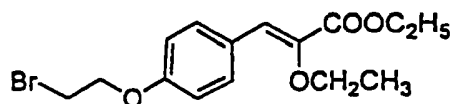
Príprava 8**Etyl 3-(4-hydroxyfenyl)-2-hexyloxypropanoát**

Zlúčenina z názvu (0,7 g, 76 %) sa pripravila vo forme oleja z etyl-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-hexyloxypropanoátu (1,2 g, 3,1 mmol) získaného v príprave 7 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 3.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,85 (t, $J = 5,81$ Hz, 3H), 1,19 - 1,39 (komplex, 7H), 1,48 - 1,68 (komplex, 4H), 2,92 (d, $J = 6,74$ Hz, 2H), 3,18 - 3,39 (komplex, 1H), 3,48 - 3,62 (komplex, 1H), 3,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,06$ Hz, 2H), 4,85 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 6,73 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H).

Príprava 9

Etyl (E/Z)-3-[4-(2-brómetoxy)fenyl]-2-etoxypropenoát

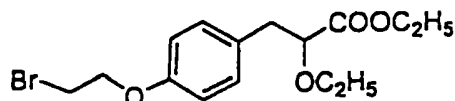


Zlúčenina z názvu (4,0 g, 66 %) sa pripravila vo forme oleja s pomerom 45 : 55 E : Z izomérov (ako sa zmeralo pomocou ^1H NMR) zo 4-(2-brómetoxy)benzaldehydu (4,0 g, 17,4 mmol) a trietyl-2-etoxyfosfonoacetátu (5,61 g, 20,89 mmol) spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,17 a 1,42 (6H, E a Z triplety; izomérne - OCH_2CH_3 a $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 3,62 - 3,72 (komplex, 2H), 3,90 - 4,28 (komplex, 2H), 4,30 - 4,37 (komplex, 4H), 6,09 (s, 0,45H, olefinový protón E izomérov), 6,85 a 6,92 (2H, d a d, $J = 8,67$ Hz a 8,7 Hz), 6,98 (s, 0,55H, Z izomér olefinového protónu), 7,16 a 7,78 (d a d, kombinované 2H, $J = 8,63$ Hz a 8,72 Hz).

Priprava 10

Etyl-3-[4-(2-brómetoxy)fenyl]-2-etoxypropenoát

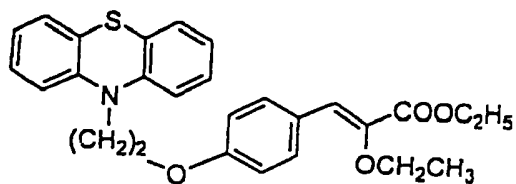


Zlúčenina z názvu (4,0 g, 80 %) sa pripravila vo forme bezfarebného oleja z etyl (E/Z)-3-[4-(2-brómetoxy)fenyl]-2-etoxypropenoátu (5,0 g, 14,5 mmol) získaného v príprave 9 použitím H₂/10 % Pd/C (4 g) v dioxáne ako rozpúšťadla spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 3.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,12 - 1,30 (komplex, 6H), 2,95 (d, J = 6,64 Hz, 2H), 3,25 - 3,45 (komplex, 1H), 3,56 - 3,68 (komplex, 3H), 3,96 (t, J = 6,65 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,63 Hz, 2H).

Príklad 1

Etyl-(E/Z)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát

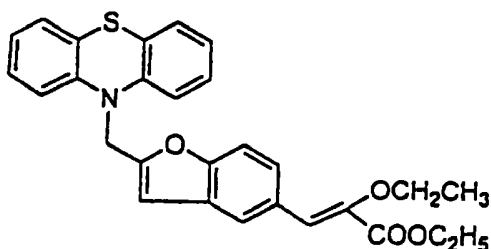


Zlúčenina z názvu sa získala ako 1 : 1 zmes E : Z izomérov (1,46 g, kvantitatívne) vo forme sirupovitej kvapaliny zo 4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]benz-aldehydu (1,08 g, 3,11 mmol) a trietyl-2-etoxyfosfonoacetátu (W. Grell a H. Machleidt, Annalen Chemie, 1966, 699, 53) (1,0 g, 3,73 mmol) spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 - 1,43 (komplex, 6H), 3,89 - 4,03 (komplex, 2H), 4,11 - 4,17 (komplex, 2H), 4,30 - 4,33 (kombinované, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ singlety), 6,07 (s, 0,5H, olefinový protón E izoméru), 6,80 - 7,10 (komplex, 6,5H), 7,14 - 7,20 (komplex, 4H), 7,73 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H).

Príklad 2

Etyl (E/Z)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát



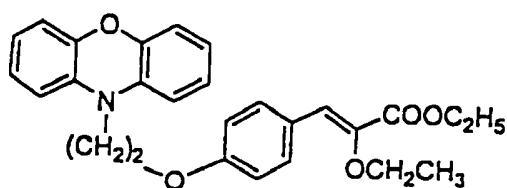
Zlúčenina z názvu sa získala vo forme zmesi E : Z izomérov (38 : 62) (ako sa zmeralo pomocou ^1H NMR) (1,5 g, 100 %) vo forme bezfarebnej kvapaliny z 5-formyl-2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofuránu (1,14 g, 3,2 mmol) spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,23 - 1,45 (komplex, 6H), 3,55 - 3,78 (komplex, 1H), 3,88 - 4,19 (komplex, 1H), 4,22 - 4,35 (komplex, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,18 (s, 0,38H, olefinový protón E izoméru), 6,47 a 6,54 (kombinované, 1H), 6,78 - 7,12

(komplex, 8,62H), 7,37 - 7,48 (komplex, 1H), 7,71 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H).

Príklad 3

Etyl (E/Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát



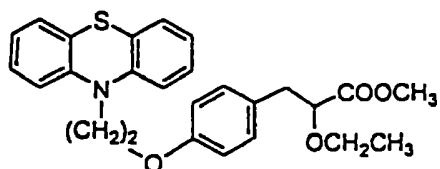
Zlúčenina z názvu (14,4 g, 76 %) sa získala vo forme zmesi E : Z izomérov (36 : 64) (ako sa zmeralo pomocou ^1H NMR) vo forme bielej pevnej látky zo 4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]benzaldehydu (14,0 g, 42,3 mmol) spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 1.

Teplota topenia: 110 - 112 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 a 1,38 (kombinované, 6H, izomérený - OCH_2CH_3 tripletové signály), 3,89 - 4,05 (komplex, 4H), 4,14 - 4,31 (komplex, 4H), 6,06 (s, 0,36H, olefinový protón E izoméru), 6,66 - 6,95 (komplex, 10,64H), 7,75 (d, J = 8,76 Hz, 2H).

Príklad 4

(\pm) Metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát

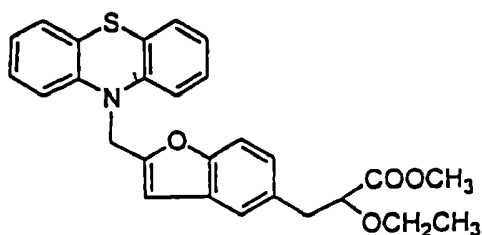


Zlúčenina z názvu (1,3 g, 94 %) sa pripravila vo forme gumovitej kvapaliny z etyl-(E/Z)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoátu (1,43 g, 3,10 mmol) získaného v príklade 1 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príprave 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,93 (d, $J = 6,64$ Hz, 2H), 3,33 - 3,42 (komplex, 1H), 3,52 - 3,63 (komplex, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,97 (t, $J = 6,20$ Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 6,81 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 6,92 - 6,96 (komplex, 4H), 7,12 - 7,22 (komplex, 6H).

Príklad 5

(\pm) Metyl-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát



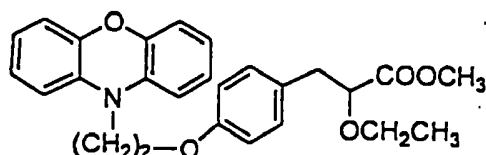
Zlúčenina z názvu (1,0 g, 68 %) sa pripravila vo forme gumy z etyl-(E/Z)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoátu (1,5 g, 3,0 mmol) získaného v príklade 2 spôsobom analogickým spôsobu opísanému

v príprave 2.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 3,07 (d, $J = 6,55$ Hz, 2H), 3,30 - 3,49 (komplex, 1H), 3,56 - 3,68 (komplex, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,79 - 7,48 (komplex, 11H).

Príklad 6

(\pm) Metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát



Spôsob A

Zlúčenina z názvu (0,68 g, 52 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z etyl-(E/Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoátu (1,3 g, 2,9 mmol) získaného v príklade 3 spôsobom podobným spôsobu opísanému v príprave 2.

Teplota topenia: 88 - 90 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 (t, $J = 6,92$ Hz, 3H), 2,96 (d, $J = 6,64$ Hz, 2H), 3,22 - 3,40 (komplex, 1H), 3,51 - 3,66 (komplex, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,18 (komplex, 4H), 6,55 - 6,89 (komplex, 10H), 7,12 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H).

Spôsob B

Zmes 2-(fenoxazín-10-yl)etyl-metánsulfonátu (1,75 g, 5,0 mmol), metyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2-etoxypropanoátu (1,5 g, 0,68 mmol) získaného v príprave 3 a uhličitanu draselného (3,16 g) v bezvodom dimetylformamide (20 ml) sa

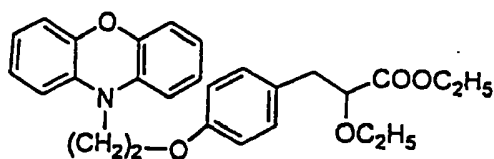
miešala počas 12 hodín pri teplote 80 °C. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia (približne 25 °C). Pridala sa voda (30 ml) a zmes sa extrahovala etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa premývali vodou (50 ml), sušili (Na₂SO₄) a odparili. Rezíduum sa chromatografovalo použitím zmesi etylacetátu a petroleuméteru (1 : 9) kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (1,15 g, 47 %) vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 89 - 90 °C.

¹H NMR dáta sa zhodujú s hodnotami pre požadovaný produkt (pozri vyššie).

Príklad 7

(±) Etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát



Spôsob A

Do roztoku etyl-(E/Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoátu (1,0 g, 2,24 mmol) získaného v príklade 3 v dioxáne (50 ml) sa pridalo 10 % Pd/C (0,25 g) a zmes sa miešala pri teplote 25 °C za tlaku 60 psi vodíka počas 24 hodín. Po uplynutí tejto doby sa reakčná zmes prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozotrel s petroleuméterom kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (0,96 g, 96 %) vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 51 - 53 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,12 - 1,27 (komplex, 6H), 2,94 (d, J = 6,31 Hz,

2H), 3,26 - 3,41 (komplex, 1H), 3,52 - 3,75 (komplex, 1H), 3,96 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 4,10 - 4,28 (komplex, 5H), 6,55 - 6,92 (komplex, 10H), 7,16 (d, J = 8,39 Hz, 2H).

Spôsob B

Zlúčenina z názvu (0,55 g, 75 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z 2-(fenoxazín-10-yl)etyl metánsulfonátu (0,5 g, 1,63 mmol) a etyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2-etoxypropanoátu (0,46 g, 1,9 mmol) získaného v príprave 4 spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 6 (spôsob B).

Teplota topenia: 52 - 53 °C.

¹H NMR dáta sa zhodujú s hodnotami pre požadovaný produkt (pozri vyššie).

Spôsob C

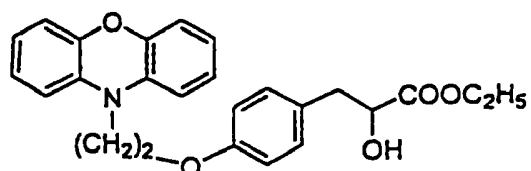
Do suspenzie hydridu sodného (60 % disperzie v oleji) (0,098 g, 4,0 mmol) v bezvodom dimetylformamide (3 ml) sa pridal roztok fenoxazínu (0,3 g, 1,6 mmol) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) pri teplote 0 °C pod dusíkovou atmosférou a zmes sa miešala počas 30 minút pri teplote zhruba 25 °C. Do vyššie uvedenej reakčnej zmesi sa pridal pri teplote 0 °C roztok etyl-3-[4-(2-brómetoxy)fenyl]-2-etoxypropanoátu (0,85 g, 2,4 mmol) získaného v príprave 10 v bezvodom dimetylformamide (5 ml) a miešanie pokračovalo počas ďalších 10 hodín pri teplote zhruba 25 °C. Pridala sa voda (40 ml) a zmes sa extrahovala etylacetátom (2 x 30 ml). Spojené organické extrakty sa premývali vodou (25 ml), soľným roztokom (25 ml), sušili (Na₂SO₄), filtrovali a odparili. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a petroleoméru (1 : 9) ako vymývacieho rozpúšťadla kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (0,3 g, 40 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

Teplota topenia: 52 - 53 °C.

¹H NMR dáta sa zhodujú s hodnotami pre požadovaný produkt (pozri vyššie).

Príklad 8

(±) Etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát

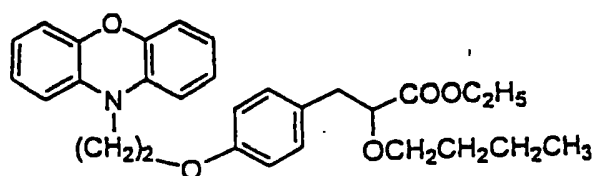


Zlúčenina z názvu (1,06 g, 43 %) sa pripravila vo forme svetložltej kvapaliny z 2-(fenoxazín-10-yl)etyl metánsulfonátu (1,8 g, 5,9 mmol) a etyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2-hydroxypropanoátu (1,36 g, 6,49 mmol) spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 6 (spôsob B).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,29 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 2,85 - 3,12 (komplex, 2H), 3,92 (bs, 2H), 4,10 - 4,27 (komplex, 4H), 4,39 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,68 - 6,89 (komplex, 10H), 7,13 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H). OH protón je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

Príklad 9

(±) Etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát

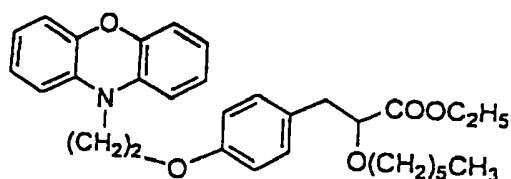


Zlúčenina z názvu (0,25 g, 53 %) sa pripravila vo forme bezfarebnej kvapaliny z 2-(fenoxazín-10-yl)etyl metánsulfonátu (0,3 g, 0,98 mmol) a etyl-3-(4-hydroxy-fenyl)-2-butoxypropanoátu (0,26 g, 0,97 mmol) získaného v príprave 6 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 6 (spôsob B).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,92 (t, $J = 6,40$ Hz, 3H), 1,21 - 1,39 (komplex, 5H), 1,45 - 1,58 (komplex, 2H), 2,94 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,24 - 3,31 (komplex, 1H), 3,50 - 3,57 (komplex, 1H), 3,94 (t, $J = 6,13$ Hz, 1H), 4,13 - 4,23 (komplex, 6H), 6,61 - 6,84 (komplex, 10H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

Príklad 10

(±) Etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát

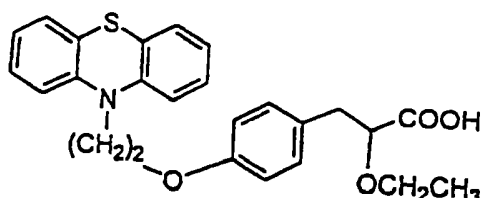


Zlúčenina z názvu (0,52 g, 53 %) sa pripravila vo forme svetložltého oleja z 2-(fenoxazín-10-yl)etyl metánsulfonátu (0,6 g, 1,97 mmol) a etyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2-hexyloxypropanoátu (0,70 g, 2,4 mmol) získaného v príprave 8 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 6 (spôsob B).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,85 (t, $J = 6,00$ Hz, 3H), 1,20 - 1,27 (komplex, 7H), 1,48 - 1,57 (komplex, 4H), 2,94 (d, $J = 6,00$ Hz, 2H), 3,21 - 3,30 (komplex, 1H), 3,52 - 3,56 (komplex, 1H), 3,90 - 3,99 (komplex, 3H), 4,13 - 4,22 (komplex, 4H), 6,60 - 6,83 (komplex, 10H), 7,15 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H).

Príklad 11

(±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina



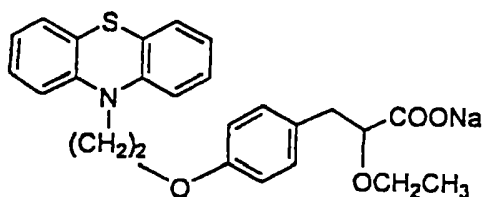
Do roztoku (±) metyl-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoátu (7,5 g, 16,70 mmol) získaného v príklade 4 v metanole (50 ml) sa pridal vodný 10 % hydroxid sodný (20 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote zhruba 25 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a rezíduum sa okyslilo 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahovalo etylacetátom (2 x 100 ml). Spojené etylacetátové extrakty sa premývali vodou (50 ml), soľným roztokom (50 ml), sušili (Na₂SO₄), filtrovali a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli použitím zmesi dichlórmétánu a metanolu (9 : 1) ako vymývacieho rozpúšťadla kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (6,0 g, 83 %) vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 79 - 82 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,18 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 2,88 - 3,11 (komplex, 2H), 3,39 - 3,64 (komplex, 2H), 4,06 (dd, J = 9,2 a 4,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 4H), 5,36 - 5,98 (bs, 1H, D₂O zameniteľný), 6,80 - 7,02 (komplex, 6H), 7,12 - 7,21 (komplex, 6H).

Príklad 12

(±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, sodná soľ



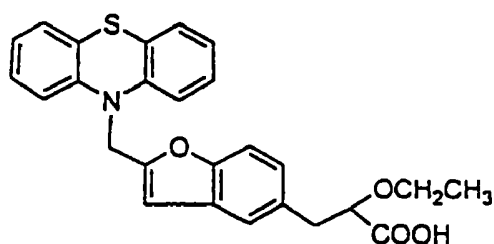
Zmes (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (0,3 g, 0,689 mmol) získanej v príklade 11 a metoxidu sodného (0,041 g, 0,758 mmol) v metanole (5 ml) sa miešala pri teplote zhruba 25 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a rezíduum sa rozotrela bezvodým éterom (3 x 10 ml). Separovaná pevná látka sa filtrovala, premývala bezvodým éterom (2 x 5 ml) a sušila nad P₂O₅ za zníženého tlaku kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (0,25 g, 89 %) vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 188 - 191 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1,04 (t, J = 6,90 Hz, 3H), 2,71 - 2,89 (komplex, 1H), 2,90 - 3,06 (komplex, 1H), 3,16 - 3,30 (komplex, 1H), 3,36 - 3,54 (komplex, 1H), 3,88 - 3,91 (komplex, 1H), 4,21 (s, 4H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 - 6,99 (komplex, 4H), 7,05 - 7,21 (komplex, 6H).

Príklad 13

(±) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina



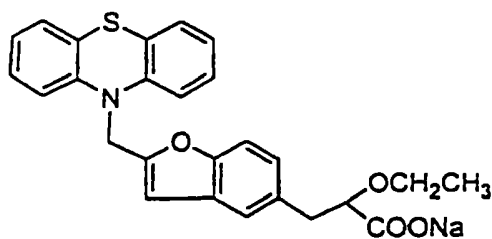
Zlúčenina z názvu (0,8 g, 83 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z (±) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoátu (1,0 g, 2,0 mmol) získaného v príklade 5.

Teplota topenia: 120 - 121 °C. COOH protón je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,15 (t, $J = 6,95$ Hz, 3H), 3,00 - 3,26 (komplex, 2H), 3,40 - 3,68 (komplex, 2H), 4,08 (t, $J = 4,47$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,77 - 7,40 (komplex, 11H).

Príklad 14

(±) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina, sodná soľ



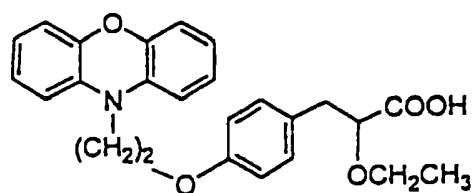
Zlúčenina z názvu (0,12 g, 67 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z (\pm) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánovej kyseliny (0,16 g, 0,38 mmol) získanej v príklade 13 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 12.

Teplota topenia: 258 - 261 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,95 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 2,62 - 2,80 (komplex, 1H), 2,89 - 3,02 (komplex, 1H), 3,06 - 3,18 (komplex, 1H), 3,22 - 3,31 (komplex, 1H), 3,50 - 3,61 (komplex, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,90 - 7,39 (komplex, 11H).

Príklad 15

(\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina



Zlúčenina z názvu (5,4 g, 77 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z (\pm) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoátu (7,5 g, 16,8 mmol) získaného v príklade 6 spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 11.

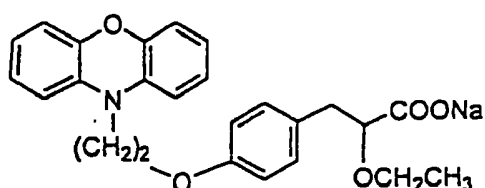
Teplota topenia: 90 - 92 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,19 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 2,90 - 3,18 (komplex, 2H), 3,41 - 3,62 (komplex, 2H), 3,90 - 4,10 (komplex, 3H), 4,18 (t, $J = 6,20$ Hz, 2H), 6,58 - 6,89 (komplex, 10H), 7,16 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H).

COOH protón je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

Príklad 16

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, sodná soľ



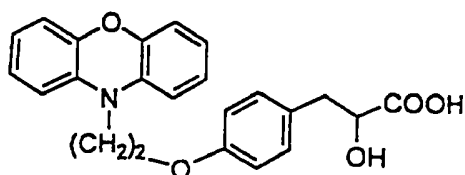
Zlúčenina z názvu (0,27 g, 85 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (0,3 g, 0,72 mmol) získanej v príklade 15 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 12.

Teplota topenia: 194 - 202 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,92 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H), 2,65 - 2,82 (komplex, 1H), 2,96 - 3,14 (komplex, 2H), 3,31 - 3,41 (komplex, 1H), 3,70 - 3,90 (komplex, 3H), 3,94 - 4,04 (komplex, 2H), 6,47 - 6,74 (komplex, 10H), 7,05 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H).

Príklad 17

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina



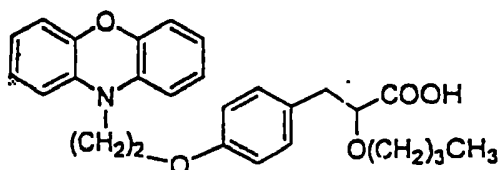
Zlúčenina z názvu (0,40 g, 72 %) sa pripravila vo forme hnedej kvapaliny z (\pm) etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánoátu (0,6 g, 1,43 mmol) získaného v príklade 8 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 11.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,75 (bs, 1H, D_2O zameniteľný), 2,86 - 3,23 (komplex, 2H), 3,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 5,90$ Hz, 2H), 4,47 (komplex, 1H), 6,58 - 6,89 (komplex, 10H), 7,17 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H).

COOH protón je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

Príklad 18

(\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina



Zlúčenina z názvu (0,13 g, 69 %) sa pripravila vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky z (\pm) etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánoátu (0,2 g, 0,42 mmol) získaného v príklade 9 spôsobom

analogickým spôsobu opísanému v príklade 11.

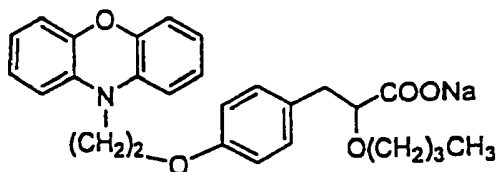
Teplota topenia: 84 - 88 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,88 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H), 1,26 - 1,47 (komplex, 2H), 1,47 - 1,66 (komplex, 2H), 2,87 - 3,16 (komplex, 2H), 3,35 - 3,58 (komplex, 2H), 3,88 - 4,08 (komplex, 3H), 4,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,65 - 6,86 (komplex, 10H), 7,15 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H).

COOH protón je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

Príklad 19

(\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina, sodná soľ

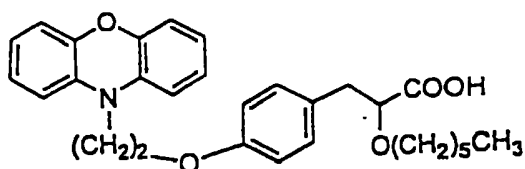


Zlúčenina z názvu (0,07 g, 83 %) sa pripravila vo forme krémovo sfarbenej hygroskopickej pevnej látky z (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánovej kyseliny (0,08 g, 0,178 mmol) získanej v príklade 18 spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 12.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 0,78 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H), 1,19 - 1,52 (komplex, 4H), 2,72 - 3,02 (komplex, 2H), 3,45 - 3,67 (komplex, 2H), 4,01 (bs, 3H), 4,18 (bs, 2H), 6,61 - 6,89 (komplex, 8H), 7,10 - 7,24 (komplex, 4H).

Príklad 20

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina



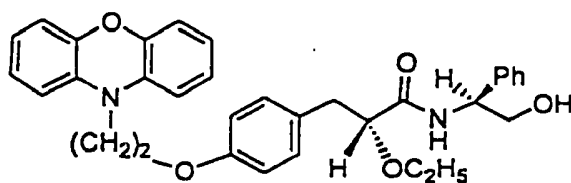
Zlúčenina z názvu (0,10 g, 23 %) sa získala vo forme sirupovitej kvapaliny z (±) etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoátu (0,46 g, 0,96 mmol) získaného v príklade 10 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 11.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,86 (t, $J = 6,00$ Hz, 3H), 1,18 - 1,30 (komplex, 4H), 1,42 - 1,80 (komplex, 4H), 2,88 - 3,18 (komplex, 2H), 3,32 - 3,60 (komplex, 2H), 3,89 - 4,09 (komplex, 3H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,58 - 6,89 (komplex, 10H), 7,14 (d, $J = 8,63$ Hz, 2H).

COOH je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

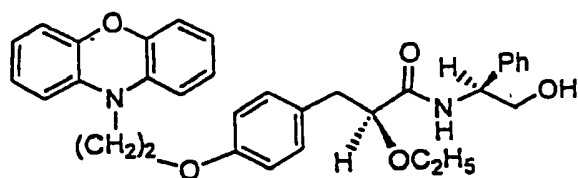
Príklad 21

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid (21a)



21a

[[[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid (21b)



21b

Do ľadom chladeného roztoku (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (1,2 g, 2,9 mmol) získanej v príklade 15 a trietylaminu (0,48 g, 5,8 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (25 ml) sa pridal pivaloylchlorid (0,38 g, 3,19 mmol) a zmes sa miešala počas 30 minút pri teplote 0 °C. Do vyššie uvedenej reakčnej zmesi sa pri teplote 0 °C pridala zmes (S)-2-fenylglycinolu (0,39 g, 2,9 mmol) a trietylaminu (0,58 g, 5,8 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) a miešanie pokračovalo počas ďalších 2 hodín pri teplote 25 °C. Pridala sa voda (50 ml) a zmes sa extrahovala dichlórmetánom (2 x 50 ml). Organické extrakty sa premývali vodou (2 x 25 ml), solným roztokom (25 ml), sušili (Na_2SO_4) a odparili. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli použitím gradientu 40 - 60 % etylacetátu v petroleuméri ako vymývacieho rozpúšťadla kvôli získaniu najprv diastereoméru predbežne označeného ako [2R,N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid (0,55 g, 35 %) (21 a), nasledovaného [2S-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-propánamidom (0,5 g, 32 %) (21b).

21a:

Teplota topenia: 126 - 128 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +24,6$ (c = 1,0 %, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 2,50 (bs, 1H, D_2O zameniteľný), 2,92 - 3,20 (komplex, 2H), 3,52 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 3,72 (bs, 2H), 3,99 (komplex, 3H), 4,21 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 4,98 - 5,01 (komplex, 1H), 6,64 - 6,70 (komplex, 5H), 6,73 - 6,89 (komplex, 4H), 7,03 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 7,18 - 7,29 (komplex, 4H), 7,32 - 7,39 (komplex, 3H).

CONH je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

21b:

Teplota topenia: 139 - 141 °C.

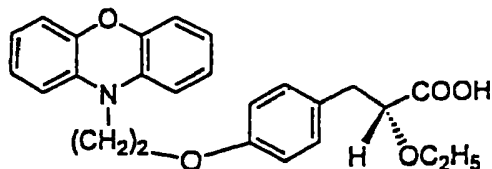
$[\alpha]_D^{25} = -13,3$ (c = 1,00 %, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,18 (t, J = 6,96 Hz, 3H), 2,05 (bs, 1H, D_2O zameniteľný), 2,80 - 3,14 (komplex, 2H), 3,54 (q, J = 7,00 Hz, 2H), 3,85 (bs, 2H), 3,97 (komplex, 3H), 4,14 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 4,92 - 5,01 (komplex, 1H), 6,62 - 6,85 (komplex, 9H), 7,02 - 7,20 (komplex, 5H), 7,26 - 7,30 (komplex, 3H).

CONH je príliš široký, aby sa mohol pozorovať.

Príklad 22

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina



Roztok [2R diastereomér, N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamidu (0,45 g, 0,84 mmol) získaného v príklade 21a v zmesi 1M kyseliny sírovej (17 ml) a zmesi dioxán/voda (1 : 1,

39 ml) sa zahrieva pri teplote 90 °C počas 88 hodín. pH zmesi sa upravilo na 3,0 pridaním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa extrahovala etylacetátom (2 x 25 ml) a organický extrakt sa premýval vodou (50 ml), soľným roztokom (25 ml), sušil (Na₂SO₄) a odparil. Rezíduum sa chromatografovalo na silikagéli použitím gradientu 50 - 75 % etylacetátu v petroleuméri kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (0,2 g, 57 %) vo forme bielej pevnej látky.

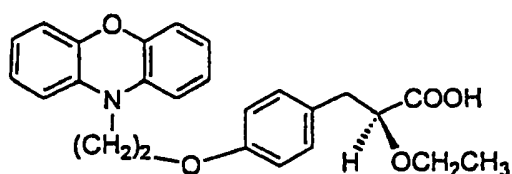
Teplota topenia: 77 - 78 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +12,1$ (c = 1,0 %, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 - 1,85 (bs, 1H, D₂O zameniteľný), 2,86 - 3,14 (komplex, 2H), 3,40 - 3,67 (komplex, 2H), 3,90 - 4,08 (komplex, 3H), 4,15 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 6,59 - 6,83 (komplex, 10H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Príklad 23

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina



Zlúčenina z názvu (0,19 g, 54 %) sa pripravila vo forme bielej pevnej látky z diastereoméru [(2S-N(1S))-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamidu (0,45 g, 0,84 mmol) získaného v príklade 21b spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 22.

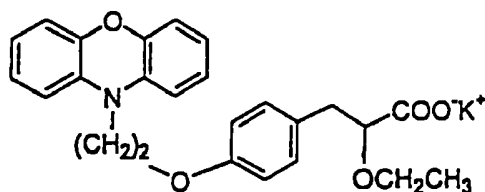
Teplota topenia: 89 - 90 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -12,6$ (c = 1,0 %, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,16 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,42 - 1,91 (bs, 1H, D_2O zameniteľný), 2,94 - 3,15 (komplex, 2H), 3,40 - 3,65 (komplex, 2H), 3,86 - 4,06 (komplex, 3H), 4,15 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 6,63 - 6,83 (komplex, 10H), 7,13 (d, J = 8,54 Hz, 2H).

Príklad 24

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, draselná soľ

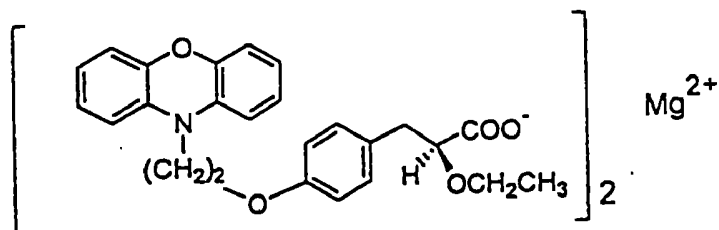


Zmes (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (0,3 g, 0,72 mmol) získanej v príklade 15 a *tert*-butoxidu draselného (88 mg, 0,72 mmol) v metanole (5 ml) sa miešala pri teplote zhruba 25 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a rezíduum sa rozotrela bezvodým éterom (3 x 3 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo usadzovaním a ďalšie stopy éteru sa odstránili a látka sa sušila za zníženého tlaku kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (0,25 g, 76 %) vo forme hygroskopickej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,96 - 1,03 (t, J = 6,82 Hz, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 3H), 2,81 - 2,90 (m, 1H), 3,10 - 3,40 (t, J = 7,05 Hz, 1H), 4,01 - 4,07 (t, J = 5,30 Hz, 2H), 4,18 - 4,23 (t, J = 5,30 Hz, 2H), 6,60 - 7,00 (m, 10H), 7,1 (d, J = 8,30 Hz, 2H).

Príklad 25

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, horečnatá soľ



Do roztoku (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (0,3 g, 0,72 mmol) získanej v príklade 23 v metanole (10 ml) sa pridal hydroxid horečnatý (20 mg, 0,345 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia približne 25 °C počas 72 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo a rezíduum sa rozotrela s dietyléterom a dekantovalo kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme bielej pevnej látky (280 mg, 90 %).

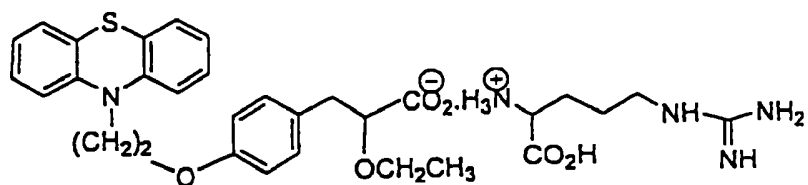
Teplota topenia: 300 °C (dekomp.).

$[\alpha]_D^{25} = -31,0$ (c = 1,0 %, CHCl₃).

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ 1,10 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 2,80 (dd, J = 8,39 Hz, 14 Hz, 1H), 3,0 (dd, J = 3,83 Hz, 1H), 3,20 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,70 (m, 1H), 3,80 - 3,90 (m, 1H), 3,99 (t, J = 5,90 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 5,90 Hz, 2H), 6,54 - 6,90 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,50 Hz, 2H).

Príklad 26

(±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, arginínová soľ



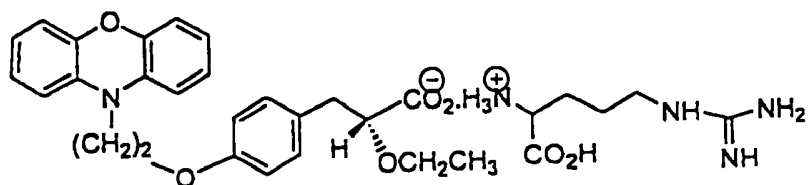
Zmes (\pm) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (50 mg, 0,115 mmol) získanej v príklade 11 a arginínu (20 mg, 0,115 mmol) v metanole (3,0 ml) sa miešala počas 14 hodín pri teplote 30 °C. Metanol sa odstránil za zníženého tlaku a zvyšná hmota sa rozotrela s éterom kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme bielej pevnej látky (62 mg, 88 %).

Teplota topenia: 178 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,08 (t, J = 6,90 Hz, 3H), 1,72 - 1,84 (m, 4H), 2,86 - 2,90 (m, 2H), 3,16 - 3,30 (m, 4H), 3,52 - 3,56 (m, 2H), 3,68 - 3,91 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 6,70 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 6,74 - 6,96 (m, 2H), 7,00 - 7,23 (m, 8H).

Príklad 27

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, arginínová soľ



Roztok L-arginínu (41,5 mg, 0,23 mmol) vo vode (0,25 ml) sa pridal do miešaného roztoku (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej

kyseliny (100 mg, 0,23 mmol), získanej v príklade 22, v etanole (1 ml) pri teplote okolia približne 25 °C. Reakčná zmes sa intenzívne miešala počas 16 hodín pri tej istej teplote. Precipitované pevné látky sa filtrovali a sušili za zníženého tlaku kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (110 mg, 78 %).

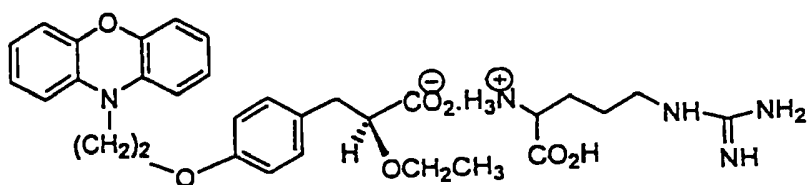
Teplota topenia: 196 - 198 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +24,0$ (c = 0,5 %, CHCl₃).

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ 1,04 - 1,11 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,71 - 1,87 (m, 4H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 3H), 3,54 - 3,58 (m, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,96 - 4,01 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 4,17 - 4,23 (t, J = 5,82 Hz, 2H), 6,60 - 6,82 (m, 10H), 7,15 - 7,19 (d, J = 8,40 Hz, 2H).

Príklad 28

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, arginínová soľ



Zmes (-)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny získanej v príklade 23 (104,3 mg, 0,24 mmol) a L-arginínu (43,3 mg, 0,25 mmol) v zmesi etanolu (2,5 ml) a vody (0,15 ml) sa miešala počas 24 hodín pri teplote okolia. Vzniknutý biely precipitát sa filtroval a pevná látka sa premývala bezvodým éterom (10 - 15 ml) kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme bielej pevnej látky (100 mg, 67,7 %).

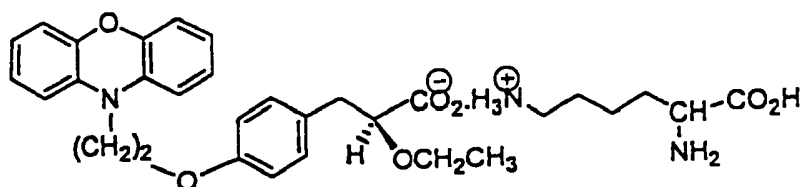
Teplota topenia: 145 - 147 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -24$ (c = 0,545 %, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,10 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,72 - 1,86 (m, 4H), 2,81 - 2,92 (m, 2H), 3,19 - 3,25 (m, 3H), 3,56 - 3,60 (m, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,97 - 4,03 (t, J = 5,72 Hz, 2H), 4,19 - 4,25 (t, J = 5,82 Hz, 2H), 6,58 - 6,84 (m, 10H), 7,17 - 7,21 (d, J = 8,27 Hz, 2H).

Príklad 29

(-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, lyzínová soľ



Zmes (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (50 mg, 0,119 mmol) získanej v príklade 23 a lyzínu (17,5 mg, 0,119 mmol) v metanole (3,0 ml) sa miešala počas 36 hodín pri teplote okolia približne 25 °C pod dusíkovou atmosférou. Metanol sa odstránil za zníženého tlaku a zvyšná hmota sa rozotrela s éterom kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme bielej pevnej látky (65 mg, 96,4 %).

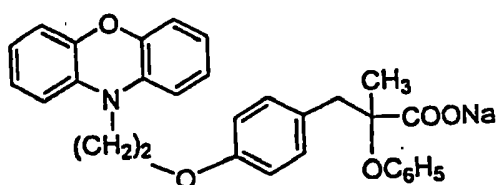
Teplota topenia: 153 - 155 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -14,0$ (c = 0,5 %, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ 1,11 (t, J = 7,01 Hz, 3H), 1,42 - 1,92 (m, 6H), 2,79 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 2,95 (dd, J = 4,00 Hz, 12,6 Hz, 1H), 3,15 - 3,45 (m, 2H), 3,48 - 3,70 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 8,97 Hz, 4,00 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 6,59 - 6,90 (m, 10H), 7,22 (d, J = 8,73 Hz, 2H).

Príklad 30

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina, sodná soľ

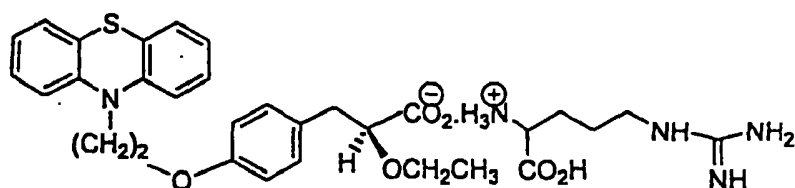


Do roztoku (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-metyl-2-fenoxypropánovej kyseliny (210 mg, 0,43 mmol) v bezvodom metanole (4 ml) sa pridala čerstvo pripravený metoxid sodný (23 mg, 0,42 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 30 °C počas okolo 2 hodín. Metanol sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa rozotrela bezvodým éterom (3 x 5 ml) kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme bielej hygroskopickéj pevnej látky (200 mg, 91 %).

^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ 1,1 (s, 3H), 3,00 - 3,10 (dd, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 5,00$ Hz, 2H), 4,18 (d, $J = 5,30$ Hz, 2H), 6,60 - 6,90 (m, 8H), 7,10 - 7,30 (m, 4H).

Príklad 31

(-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, arginínová soľ



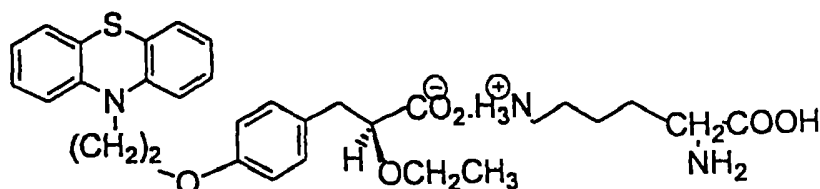
Zmes (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (78 mg, 0,23 mmol) a L-arginínu (34 mg, 0,23 mmol) v metanole (3 ml) sa miešala počas 14 hodín pri teplote 30 °C. Rozpúšťadlo sa odstránilo a rezíduum sa rozotrela s éterom kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme bielej pevnej látky (70 mg, 64 %).

Teplota topenia: 194 °C.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,08 (t, $J = 6,90$ Hz, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 4H), 2,83 - 2,90 (m, 2H), 3,15 - 3,31 (m, 4H), 3,53 - 3,55 (m, 2H), 3,70 - 3,90 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 6,79 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 6,76 - 6,98 (m, 2H), 7,01 - 7,21 (m, 8H).

Príklad 32

(-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina, lyzínová soľ



Zmes (-)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej kyseliny (50 mg, 0,1079 mmol) a L-lyzínu (18 mg, 0,1079 mmol) v metanole (1 ml) sa miešala počas 14 hodín pri teplote okolia. Rozpúšťadlo sa odstránilo a rezíduum sa spracovalo bezvodým éterom (5 ml x 2). Gumovitá hmota sa

zoškriabala, keď sa svetlá pevná látka oddelila od éterovej vrstvy. Éterová vrstva sa dekantovala kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (55 mg, 83 %).

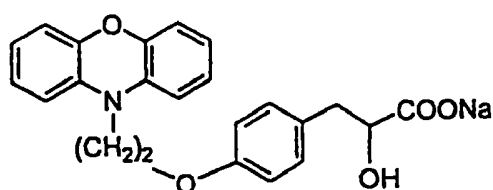
Teplota topenia: 138 - 140 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -1,28$ (c = 0,5 %, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,07 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 1,51 - 1,89 (m, 4H), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 3,29 - 3,30 (m, 5H), 3,50 - 3,53 (m, 2H), 3,71 - 3,80 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 6,76 - 6,80 (m, 2H), 6,92 - 6,95 (m, 2H), 7,01 - 7,21 (m, 8H).

Príklad 33

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina, sodná soľ



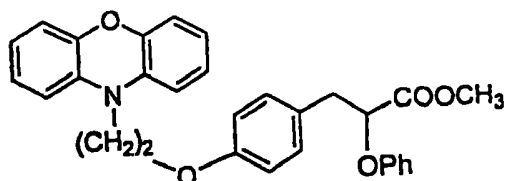
Zlúčenina z názvu (80 mg, 47,33 %) sa pripravila z (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánovej kyseliny (160 mg, 0,49 mmol) získanej v príklade 17 spôsobom analogickým spôsobu opísanému v príklade 12.

Teplota topenia: > 280 °C.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 2,88 - 2,96 (m, 2H), 4,01 - 4,04 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 4,15 - 4,18 (d, J = 5,07 Hz, 2H), 6,60 - 6,90 (m, 10H), 7,10 - 7,20 (d, J = 8,54 Hz, 2H).

Príklad 34

(±) Metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát



Roztok etyl dietylfosfinofenoxyacetátu v bezvodom THF sa pomaly pridal do miešanej a ľadom chladenej suspenzie hydridu sodného v bezvodom THF pod dusíkovou atmosférou. Zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 30 minút a po kvapkách sa pridal roztok 4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]benzaldehydu v bezvodom THF s teplotou ľadu. Zmes sa nechala zahriať na teplotu okolia a miešala sa cez noc. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku, rezíduum sa zriedilo vodou a extrahovalo etylacetátom. Organická vrstva sa premývala vodou, soľným roztokom, sušila a koncentrovala. Rezíduum sa chromatografovalo s 10 % etylacetátom v petroleuméteri ako vymývacím rozpúšťadlom kvôli získaniu etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropenoátu (59 %) vo forme hustej kvapaliny. Etyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropenoát (3,5 mg) a horčíkové hobliny v bezvodom metanole sa miešali pri teplote okolia počas 12 hodín. Metanol sa odparil a rezíduum sa vybralo do vody, okyslilo 2N HCl a extrahovalo etylacetátom. Organická vrstva sa premývala vodou, soľným roztokom, odparila a chromatografovala s 10 % etylacetátom v petroleuméteri kvôli získaniu zlúčeniny z názvu (2,9 g, 85 %).

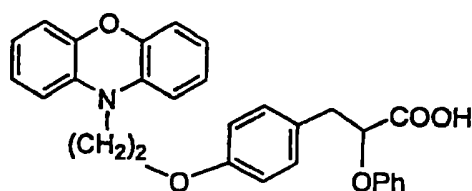
Teplota topenia: 106 - 110 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,16 - 3,20 (d, $J = 6,23$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,16

(m, 4H), 4,72 - 4,79 (t, J = 6,32 Hz, 1H), 6,63 - 7,27 (m, 17H).

Príklad 35

(±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina



Do roztoku (±) metyl-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoátu (300 mg, 0,6 mmol) získaného v príklade 34 v metanole (15 ml) sa pridal 10 % NaOH roztok (5 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 10 hodín. Metanol sa odstránil a rezíduum sa okysliilo 2N HCl a extrahovalo etylacetátom (3 x 10 ml). Organická vrstva sa premývala vodou, soľným roztokom, sušila a koncentrovala. Rezíduum sa chromatografovalo použitím 30 % zmesi etylacetát : petroleuméter kvôli získaniu hustej kvapaliny, ktorá sa rozotrela s petroleuméterom kvôli získaniu zlúčeniny z názvu vo forme pevnej látky (192 mg, 66 %).

Teplota topenia: 119 - 120 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,23 - 3,26 (d, J = 5,81 Hz, 2H), 3,94 - 4,00 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 4,14 - 4,20 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 4,81 - 4,87 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 6,61 - 6,89 (m, 12H), 6,96 - 7,04 (t, J = 7,31 Hz, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 4H).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu znižujú hladinu cukru v krvi, hladiny triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a zvyšujú hladinu HDL. To sa preukázalo *in vitro* rovnako tak ako *in vivo* pokusmi so zvieratami.

Dôkaz účinnosti zlúčenín

A) *In vitro*

a) Určovanie hPPAR α aktivity

Ligandová väzbová oblasť hPPAR α sa kondenzovala na DNA väzbovú oblasť kvasinkového transkripčného faktoru GAL4 v eukaryotovom vektore expsie. Použitím superfectu (Qiagen, Nemecko) ako transfekčného reagentu sa bunky HEK-293 transfektovali týmto plazmidom a reportérovým plazmidom, ktorý niesol luciferázový gén podporovaný GAL4 špecifickým promótorom. Zlúčenina sa pridala v rôznych koncentráciách 42 hodín po transfekcii a cez noc prebiehala inkubácia. Luciferázová aktivita ako funkcia väzbovej/aktivačnej schopnosti pre PPAR α u zlúčeniny sa merala použitím súpravy Packard Luclite (Packard, USA) v prístroji Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag a Melvyn Hollis, Gene, 1992, 118, 137 - 141; Superfect Transfection Reagent Handbook. Február 1997, Qiagen, Nemecko).

b) Určovanie hPPAR γ aktivity

Ligandová väzbová oblasť hPPAR γ 1 sa kondenzovala na DNA väzbovú oblasť kvasinkového transkripčného faktoru GAL4 v eukaryotovom vektore expsie. Použitím lipofectamínu (Gibco BRL, USA) ako transfekčného reagentu sa bunky HEK-293 transfektovali týmto plazmidom a reportérovým plazmidom, ktorý niesol luciferázový gén podporovaný GAL4 špecifickým promótorom. Zlúčenina sa pridala v koncentrácii 1 μ M 48 hodín po transfekcii a cez noc prebiehala inkubácia. Luciferázová aktivita ako funkcia väzbovej/aktivačnej schopnosti pre PPAR γ 1 u zlúčeniny sa merala použitím súpravy Packard Luclite (Packard, USA) v prístroji Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag a Melvyn Hollis, Gene, 1992, 118, 137 - 141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA).

Príklad č.	Koncentrácia (μM)	PPAR α	Koncentrácia (μM)	PPAR γ
Príklad 11	50	6,42 násob.	1	5,20 násob.
Príklad 15	50	3,30 násob.	1	6,0 násob.
Príklad 28	50	9,5 násob.	1	12,8 násob.
Príklad 29	50	6,0 násob.	1	5,0 násob.
Príklad 30	50	9,3 násob.	1	3,9 násob.

c) Určovanie inhibičnej aktivity HMG CoA reduktázy

Pečeňová mikrozómovo viazaná reduktáza sa pripravila z 2 % cholestyramínom kŕmených krýs v polotmavom cykle. Spektrofotometrické testy sa vykonávali v 100 mM KH_2PO_4 , 4 mM DTT, 0,2 mM NADPH, 0,3 mM HMG CoA a 125 g pečeňového mikrozómového enzýmu. Celkový objem reakčnej zmesi sa udržiaval na 1 ml. Reakcia sa začala pridaním HMG CoA. Reakčná zmes sa inkubovala pri teplote 37 °C počas 30 minút a zaznamenávalo sa znižovanie absorpcie na vlnovej dĺžke 340 nm. Reakčná zmes bez substrátu sa použila ako kontrola (Goldstein, J. L. a Brown, M. S., Progress in understanding the LDL receptor a HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res., 1984, 25, 1450 - 1461). Testované zlúčeniny inhibovali HMG CoA reduktázový enzým.

B) *In vivo*

a) Účinnosť v genetických modeloch

Mutácie v kolóniách laboratórnych zvierat a rôzna citlivosť na diétne režimy umožnili vývoj zvieracích modelov s od inzulínu závislým diabetom a hyperlipidémiou spojenou s obezitou a rezistenciou na inzulín. Genetické modely ako sú db/db a ob/ob (Diabetes, 1982, 31, 1, 1 - 6) myši a Zucker fa/fa

krysy sa vyvinuli v rôznych laboratóriách kvôli pochopeniu patofyziológie ochorení a testovania účinnosti antidiabetických zlúčenín (Diabetes, 1983, 32, 830 - 838, Ann. Rep. Sankyo Res. Lab., 1994, 46, 1 - 57). Homozygotné zvieratá, C57 BL/KsJ-db/db myši, vyvinuté v Jackson Laboratory, US, sú obézne, hyperglykemické, hyperinzulinemické a inzulínovo rezistentné (J. Clin. Invest., 1990, 85, 962 - 967), zatiaľ čo heterozygotné sú chudé a normoglykemické. U db/db modelu sa u myši progresívne vyvíja inzulínopénia v závislosti od veku, čo je znak, ktorý sa pozoruje v neskorých štádiách ľudského diabetes typu II, pokiaľ nie sú hladiny cukru v krvi dostatočne kontrolované. Stav pankreasu a jeho priebeh sa mení v závislosti od modelov. Pretože tento model pripomína diabetes mellitus typu II, zlúčeniny podľa predloženého výsledku sa testovali na aktivitu znižovania hladiny cukru a triglyceridov v krvi.

Samce myši C57 BL/KsJ-db/db vo veku 8 až 14 týždňov, s telesnou hmotnosťou v rozmedzí od 35 do 60 g, chované vo zverinci Dr. Reddy's Research Foundation (DRF), sa použili v tomto experimente. Myšiam sa poskytovala štandardná potrava (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) a okyslená voda ad libitum. Zvieratá, ktoré vykazovali viac ako 350 mg/dl cukru v krvi, sa použili na testovanie. Počet zvierat v každej skupine bol 4.

Testované zlúčeniny sa suspendovali v 0,25 % karboxymetylcelulóze a podávali testovanej skupine v dávke 0,1 mg až 30 mg/kg orálnou sondou denne počas 6 dní. Kontrolná skupina dostávala vehikulum (dávka 10 ml/kg). V 6. deň sa odoberali vzorky krvi jednu hodinu po podaní testovaných zlúčenín/vehikula kvôli stanoveniu biologickej aktivity.

Hladiny cukru a triglyceridov v krvi sa merali odoberaním krvi (100 μ l) orbitálnym sinom, používajúc heparinizované kapiláry, do skúmaviek obsahujúcich EDTA, ktoré boli centrifugované kvôli získaniu plazmy. Hladiny glukózy a triglyceridov v plazme sa merali spektrometricky, glukóza oxidázovým, resp. glycerol-3-PO₄ oxidázovým/peroxidázovým enzýmom (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India).

Aktivita znižovania krvného cukru a triglyceridov u testovaných zlúčenín sa vypočítavala pomocou vzorca.

V teste sa nepozorovali žiadne nepriaznivé účinky u žiadnej z uvedených zlúčenín podľa výsledku.

Zlúčenina	Dávka (mg/kg)	Zníženie glukózy v krvi (%)	Zníženie triglyceridov (%)
Príklad 14	3	52	61
Príklad 11	10	66	50
Príklad 28	1	40	40
Príklad 30	1	44	05

Myši ob/ob vo veku 5 týždňov sa získali z laboratória Bomholtgard, Dánsko a použili sa vo veku 8 týždňov. Obézne krysy Zucker fa/fa sa získali od IffaCredo, Francúzsko vo veku 10 týždňov a použili sa vo veku 13 týždňov. Zvieratá sa udržiavali v cykle 12 hodín svetla a 12 hodín tmy pri teplote 25 ± 1 °C. Zvieratám sa podávala štandardná laboratórna potrava (NIN, Hyderabad, India) a voda ad libitum (Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I. a Horikoshi, H., Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. Diabetes, 1988, 37, 1549 - 1558).

Testované zlúčeniny sa podávali v dávke 0,1 až 30 mg/kg/deň počas 9 dní. Kontrolné zvieratá dostávali vehikulum (0,25 % karboxymetylcelulóza, dávka 10 ml/kg) orálnou sondou.

Vzorky krvi sa odobrali v sýtom stave 1 hodinu po podaní látky v 0. a 9. deň podávania testovaných zlúčenín. Krv sa odoberala z retro-orbitálneho oblúka heparinizovanou kapilárou do skúmaviek obsahujúcich EDTA. Po centrifugácii sa vzorky plazmy rozdelili kvôli určovaniu triglyceridov, glukózy, voľných mastných kyselín, celkového cholesterolu a inzulínu. Merania plazmových triglyceridov, glukózy a celkového cholesterolu sa vykonávali použitím komerčných súprav (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). Voľné mastné kyseliny v plazme sa merali použitím komerčnej súpravy

Boehringer Mannheim, Nemecko. Plazmový inzulín sa meral použitím RIA súpravy (BARC, India). Zníženie rôznych skúmaných parametrov sa vypočítavalo pomocou vzorcov.

U ob/ob myši sa test orálnej tolerancie glukózy vykonával po 9 dňoch ošetrovania. Myši sa nechali hladovať počas 5 hodín a podávala sa im orálne glukóza v množstve 3 g/kg. Krvné vzorky sa odoberali 0, 15, 30, 60 a 120 minút kvôli určeniu hladiny plazmovej hladiny glukózy.

Experimentálne výsledky získané u db/db myši, ob/ob myši a Zucker fa/fa krýs naznačujú, že nové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu tiež majú terapeutické použitie ako profylaxia alebo bežné liečenie diabetes, obezity, kardiovaskulárnych porúch ako je hypertenzia, hyperlipidémia a ďalšie ochorenia; ako je známe z literatúry, tieto ochorenia navzájom súvisia jedno s druhým.

Hladiny glukózy v krvi a triglyceridov sa tiež znižujú pri dávkach väčších ako 10 mg/kg. Normálne je veľkosť zníženia dávkovo závislá a zastavuje sa pri určitej dávke.

b) Aktivita znižovania hladiny cholesterolu u modelov hypercholesterolemických krýs

Samce krýs Sprague Dawley (zásoba NIN) sa chovali vo zverinci DRF. Zvieratá sa udržiavali v cykle 12 hodín svetla a 12 hodín tmy pri teplote 25 ± 1 °C. Na experiment sa použili krysy s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 180 - 200 g. Zvieratá sa stali hypercholesterolemickými podávaním 2 % cholesterolu a 1 % cholátu sodného primiešaných do štandardnej laboratórnej potravy (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) počas 6 dní. V priebehu experimentu sa zvieratá držali na tej istej diéte (Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C. a Infante, R., Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats. *Atherosclerosis*, 1988, 74, 215 - 225).

Testované zlúčeniny sa podávali orálne v dávke 0,1 až 30 mg/kg/deň počas 3 dní. Kontrolná skupina sa ošetrovala samotným vehikulom (0,25 % karboxymetylcelulóza, dávka 10 ml/kg).

Vzorky krvi sa odoberali v sýtom stave 1 hodinu po podaní látky v 0. a 3. deň podávania zlúčenín. Krv sa odoberala z retro-orbitálneho oblúka heparinizovanou kapilárou do skúmaviek obsahujúcich EDTA. Po centrifugácii sa vzorky plazmy rozdelili kvôli určovaniu celkového cholesterolu, HDL a triglyceridov. Merania plazmových triglyceridov, celkového cholesterolu a HDL sa vykonávali použitím komerčných súprav (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). LDL a VLDL cholesterol sa vypočítaval z dát, získaných pre celkový cholesterol, HDL a triglyceridy. Zníženie rôznych skúmaných parametrov sa vypočítavalo pomocou vzorcov.

c) Aktivita znižovania hladiny plazmových triglyceridov a celkového cholesterolu u myší Swiss albino a morčiat

Samce myší Swiss albino (SAM) a samce morčiat sa získali od NIN a chovali vo zverinci DRF. Všetky tieto zvieratá sa držali za 12 hodinového cyklu svetla a tmy pri teplote 25 ± 1 °C. Zvieratám sa podávala štandardná laboratórna potrava (IN, Hyderabad, India) a voda ad libitum. Použili sa SAM s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 20 - 25 g a morččatá s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 500 - 700 g (Oliver, P., Plancke, M. O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J. a Fruchart, J. C., Effects of fenofibrate, gemfibrozil a nikotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. *Atherosclerosis*, 1988, 70, 107 - 114).

Testované zlúčeniny sa podávali orálne myšiam Swiss albino v dávke 0,3 až 30 mg/kg/deň počas 6 dní. Kontrolné myši dostávali vehikulum (0,25 % karboxymetylcelulóza; dávka 10 ml/kg). Testované zlúčeniny sa podávali orálne morččatám v dávke 0,3 až 30 mg/kg/deň počas 6 dní. Kontrolné zvieratá dostávali vehikulum (0,25 % karboxymetylcelulóza, dávka 5 ml/kg).

Krvné vzorky sa odobrali v sýtom stave 1 hodinu po podaní testovanej zlúčeniny v 0. a 6. deň ošetrovania. Krv sa odoberala z retro-orbitálneho oblúka heparinizovanou kapilárou do skúmaviek obsahujúcich EDTA. Po centrifugácii sa vzorky plazmy rozdelili kvôli určovaniu triglyceridov a celkového cholesterolu (Wieland, O., Methods of Enzymatic Analysis. Bergermeyer, H. O., ed., 1963, 211 - 214; Trinder, P., Ann. Clin. Biochem., 1969, 6, 24 - 27). Merania plazmových triglyceridov, celkového cholesterolu a HDL sa vykonávali použitím komerčných súprav (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India).

Zlúčenina	Dávka (mg/kg)	Triglycerid znižovanie (%)
Príklad 28	1	22
Príklad 30	1	58
Príklad 25	1	6

Vzorce na výpočet

1. Percentá zníženia cukru v krvi/triglyceridov/celkového cholesterolu sa vypočítali nasledujúcim vzorcom

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

OC = hodnota kontrolnej skupiny v deň nula

OT = hodnota ošetrovanej skupiny v deň nula

TC = hodnota kontrolnej skupiny v deň testu

TT = hodnota ošetrovanej skupiny v deň testu.

2. Hladiny LDL a VLDL cholesterolu sa vypočítali nasledujúcim vzorcom

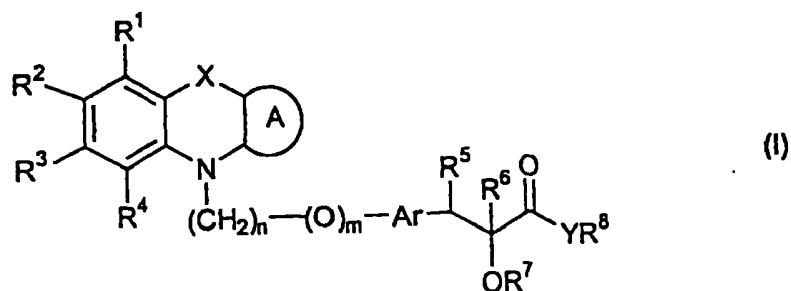
LDL cholesterol v mg/dl = [celkový cholesterol - HDL cholesterol-triglycerid/5]
mg/dl

VLDL cholesterol v mg/dl = [celkový cholesterol - HDL cholesterol - LDL
cholesterol]

mg/dl.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



jej deriváty, jej analógy, jej tautomérne formy, jej stereoizoméry, jej polymorfy, jej farmaceuticky prijateľné soli, jej farmaceuticky prijateľné solváty, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atóm uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá môže prípadne byť substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatický; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu,

nižší alkyl, acyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; Y predstavuje atóm kyslíka alebo NR^{10} , kde R^{10} predstavuje atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 a R^{10} spolu vytvárajú 5 alebo 6-člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo atóm dusíka; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej substituenty na $R^1 - R^4$ sú zvolené zo súboru, zahrňujúceho atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkyltio, tioalkyl, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty.

3. Zlúčenina podľa nárokov 1 a 2, kde cyklická štruktúra A predstavuje fenylový alebo pyridylový kruh.

4. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 3, kde Ar predstavuje nesubstituované alebo substituované divalentné skupiny fenylén, naftylén, pyridyl, chinoliny, benzofuryl, benzopyranyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, indenyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzopyranyl alebo pyrazolyl.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, kde substituenty na skupine predstavovanej symbolom Ar sú zvolené zo súboru zahrňujúceho lineárny alebo rozvetvený, prípadne halogénovaný (C_1-C_6)alkyl, prípadne halogénovaný (C_1-C_3)alkoxy, atóm halogénu, acyl, amino, acylamino, tio, karboxylovú kyselinu alebo sulfónovú kyselinu alebo ich deriváty.

6. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5, kde pokiaľ $m = 0$, Ar predstavuje divalentnú skupinu benzofuranyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, indolyl, indoliny, dihydrobenzofuryl alebo dihydrobenzopyranyl.

7. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 6, kde pokiaľ $m = 1$, Ar predstavuje divalentnú skupinu fenylén, naftylén, pyridyl, chinoliny, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, indenyl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl alebo pyrazolyl.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde farmaceuticky prijateľná soľ je soľ Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituovaná amóniová soľ alebo hlinitá soľ.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá je zvolená zo súboru, zahrňujúceho:

etyl (E/Z)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,
etyl (E)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,
etyl (Z)-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,
etyl (E/Z)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát,
etyl (E)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát,
etyl (Z)-3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropenoát,
etyl (E/Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,
etyl (E)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,
etyl (Z)-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropenoát,
(±) metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(+) metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(-) metyl 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(±) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát,
(+) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát,
(-) metyl 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropanoát,
(±) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(+) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(-) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropanoát,
(±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropanoát,
(±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát,
(+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát,
(-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropanoát,

- (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát,
 (+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát,
 (-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropanoát,
 (±) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
 (+) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
 (-) etyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
 (±) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
 (+) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
 (-) metyl 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropanoát,
 (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
 (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
 (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
 (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
 (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
 (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
 (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
 (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
 (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
 (±) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
 (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
 (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
 (±) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,

- (+) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina a jej soli,
- (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina a jej soli,
- (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánová kyselina a jej soli,
- (±) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina a jej soli,

(+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina a jej soli,
 (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánová kyselina a jej soli,
 [(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid,
 [(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid,
 [(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid a
 [(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)propánamid.

10. Zlúčenina podľa nárokov 1 a 9, ktorá je zvolená zo súboru, zahrňujúceho

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenotiazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[2-(fenotiazín-10-yl)metylbenzofurán-5-yl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-etoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-fenoxy-2-metylpropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-butoxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánovej;

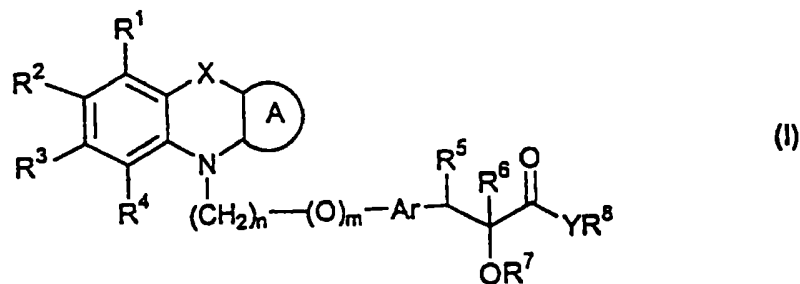
Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hexyloxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (\pm) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánovej;

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (+) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánovej; a

Soli Li, Na, K, Mg, lyzínu, arginínu, guanidínu, dietanolamínu, cholínu, amónia, substituované amóniové soli alebo hlinité soli kyseliny (-) 3-[4-[2-(fenoxazín-10-yl)etoxy]fenyl]-2-hydroxypropánovej.

11. Farmaceutická kompozícia obsahujúca zlúčeninu všeobecného vzorca (I):



podľa nárokov 1 až 10 a farmaceuticky prijateľný nosič, riedidlo, excipient alebo solvát.

12. Farmaceutická kompozícia obsahujúca zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 a inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, kyselinu nikotínovú, cholesteramín, cholestipol, probucol alebo ich kombinácie a farmaceuticky prijateľný nosič, riedidlo, excipient alebo solvát.

13. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 11 a 12 vo forme tablety, kapsuly, prášku, sirupu, roztoku alebo suspenzie.

14. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 11 a 12 na liečenie a/alebo prevenciu diabetu typu II, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, dyslipidémie, porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, rezistencia na inzulín, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, istých obličkových ochorení vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, porúch vzťahujúcich sa k aktivácii buniek endotelu, psoriázy, polycystického vaječníkového syndrómu (PCOS), použiteľná ako inhibítor aldóza reductázy, na zlepšenie kognitívnych funkcií pri demencii, ako činidlo pri zápaloch a pri liečení diabetických komplikácií, osteoporózy, zápalových črevných ochorení, myotónnej dystrofie, pankreatitídy, artériosklerózy, xantómu alebo rakoviny.

15. Spôsob prevencie alebo liečenia hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých je rezistencia na inzulín základný patofyziologický mechanizmus, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 pacientovi, ktorý ju potrebuje.

16. Spôsob podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým**, že ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa na aktiváciu buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činiteľ pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

17. Spôsob podľa nároku 15 na liečenie a/alebo prevenciu poruchy vzťahujúcej sa k syndrómu X, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie agonistu PPAR α a/alebo PPAR γ všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 pacientovi, ktorý ich potrebuje.

18. Spôsob znižovania krvnej plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 pacientovi, ktorý ich potrebuje.

19. Spôsob prevencie alebo liečenia hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých je rezistencia na inzulín základný patofyziologický mechanizmus, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie farmaceutickej kompozície podľa nároku 12 pacientovi, ktorý ju potrebuje.

20. Spôsob prevencie alebo liečenia hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých je rezistencia na inzulín základný patofyziologický mechanizmus, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podávanie pacientovi, ktorý ho potrebuje, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 a inhibítorov HMG CoA reductázy, fibrátov, kyseliny nikotínovej, cholestyramínu, colestipolu alebo probucolu alebo ich kombinácie v priebehu takej doby, aby pôsobili synergicky.

21. Spôsob podľa nárokov 19 a 20, **vyznačujúci sa tým**, že ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činiteľ pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

22. Spôsob podľa nároku 19 na liečenie a/alebo prevenciu porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podávanie pacientovi, ktorý ho potrebuje, agonistu PPAR α a/alebo PPAR γ všeobecného vzorca (I) vo forme farmaceutickej kompozície podľa nároku 12.

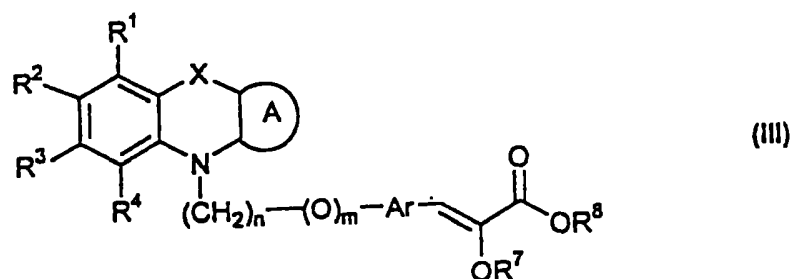
23. Spôsob podľa nároku 20 na liečenie a/alebo prevenciu porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podávanie pacientovi, ktorý ho potrebuje, agonistu PPAR α a/alebo PPAR γ všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 a farmaceutickej kompozície podľa nároku 11

a inhibítorov HMG CoA reductázy, fibrátov, kyseliny nikotínovej, cholestyramínu, colestipolu alebo probucolu alebo ich kombinácie v priebehu takej doby, aby pôsobili synergicky.

24. Spôsob znižovania plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie pacientovi, ktorý ju potrebuje, farmaceutickej kompozície podľa nároku 12.

25. Spôsob znižovania plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 v kombinácii / súčasne s inhibítormi HMG CoA reductázy, fibrátmi, kyselinou nikotínovou, cholestyramínom, colestipolom alebo probucolom alebo ich kombináciami počas takej doby, aby pôsobili synergicky, pacientovi, ktorý ich potrebuje.

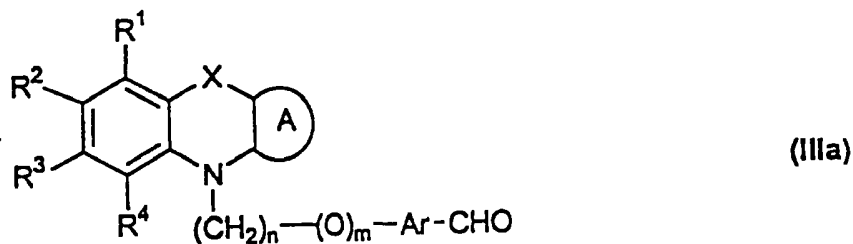
26. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (III):



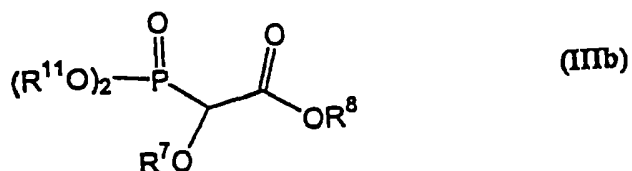
jej derivátov, jej analógov, jej tautomérnych foriem, jej stereoizomérov, jej polymorfov, jej farmaceuticky prijateľných solí, jej farmaceuticky prijateľných solvátov, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm

vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atóm uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne môže byť substituovaná; kruh A je nasýtený alebo môže obsahovať jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupina alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, **vyznačujúci sa tým, že** zahrňuje nasledujúce kroky:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa):

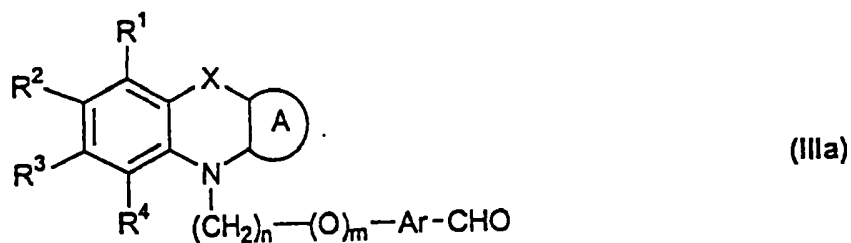


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIb):



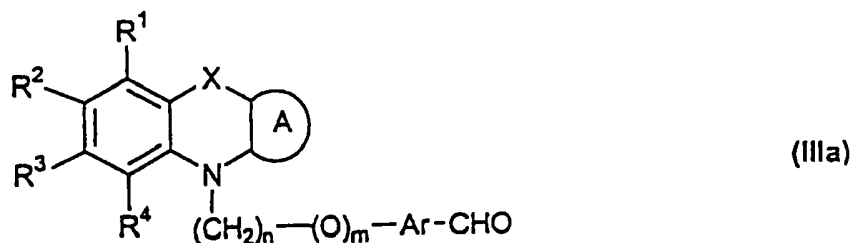
kde R^7 a R^8 sú ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a R^{11} môže byť (C_1 - C_6)alkylová skupina, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (III) uvedeného vyššie alebo

b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie s Wittigovým reagentom, alebo

c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa):

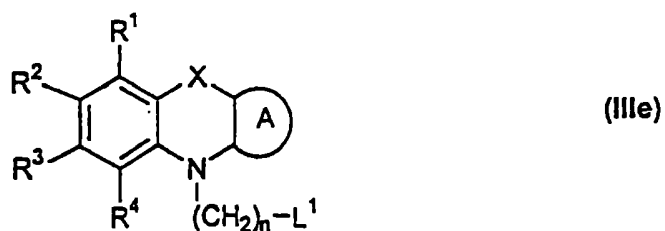


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIc):

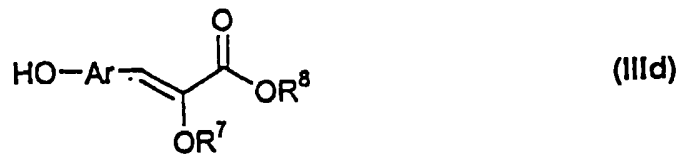


kde R^6 predstavuje atóm vodíka a R^7 , R^8 sú ako bolo definované vyššie, kvôli získaniu zlúčenín všeobecného vzorca (III), alebo

d) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIe):

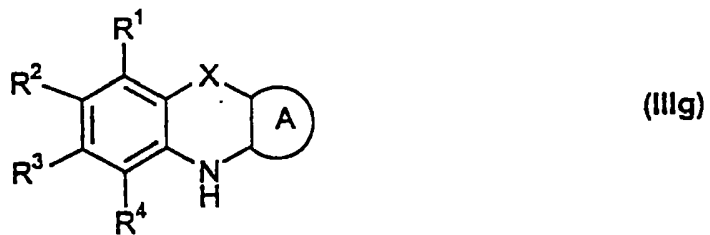


kde L^1 predstavuje odštiepiteľnú skupinu a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (III d):

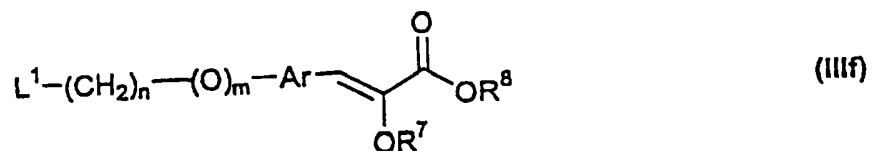


kde R^7 , R^8 a Ar sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

e) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (III g):

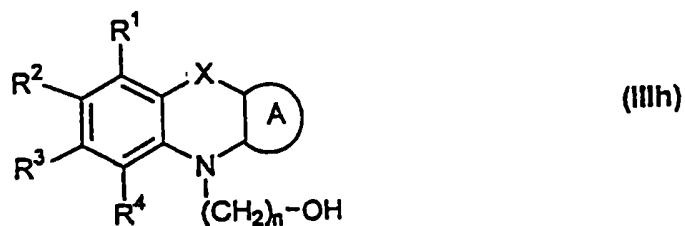


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (III f):

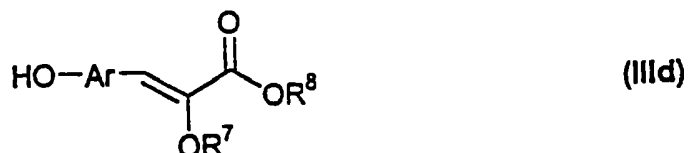


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a L^1 je odštiepiteľná skupina, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (III) uvedeného vyššie, alebo

f) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIh):

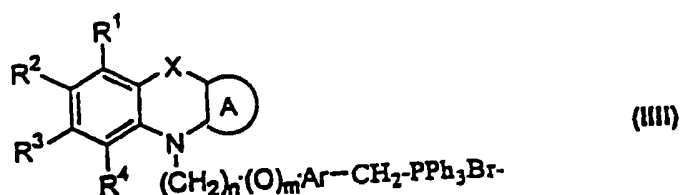


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (III d):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (III) uvedeného vyššie, alebo

g) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (III i):

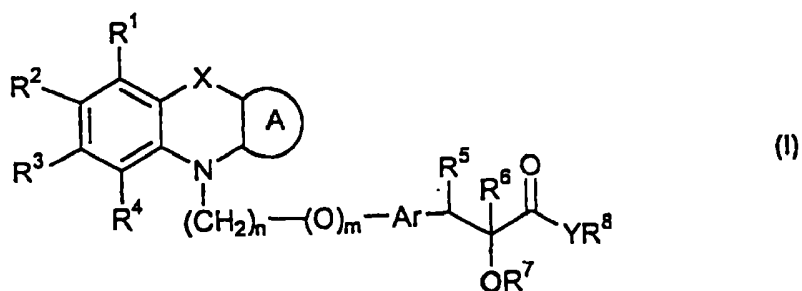


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIj):



kde $R^7 = R^8$ a sú ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (III) a ak sa to požaduje, potom premena zlúčenín všeobecného vzorca (III) získaných ľubovoľným z vyššie opísaných spôsobov, na farmaceuticky prijateľné soli alebo farmaceuticky prijateľné solváty.

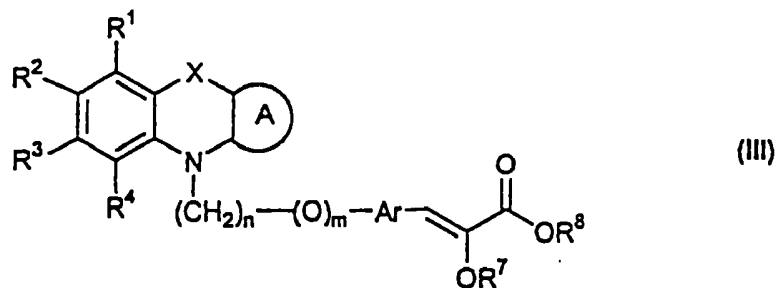
27. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I):



jej derivátov, jej analógov, jej tautomérnych foriem, jej stereoizomérov, jej polymorfov, jej farmaceuticky prijateľných solí, jej farmaceuticky prijateľných solvátov, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho

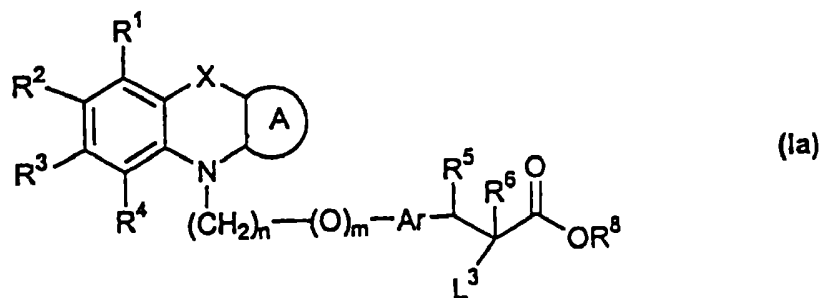
skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá je prípadne substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; Y predstavuje atóm kyslíka; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje nasledujúce kroky:

a) redukcii zlúčeniny všeobecného vzorca (III):



ktorý predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde R^5 a R^6 predstavujú väzbu a Y predstavuje atóm kyslíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R^5 a R^6 každý predstavujú atóm vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie; alebo

b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia):

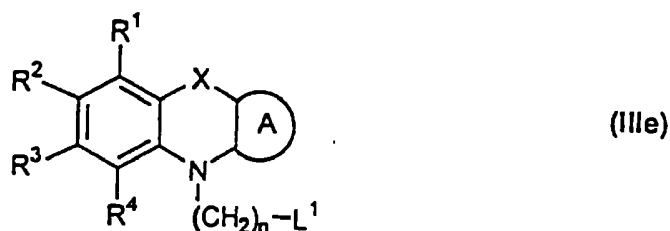


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, R^8 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a L^3 je odštiepitelná skupina, s alkoholom všeobecného vzorca (Ib):



kde R^7 predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIe):

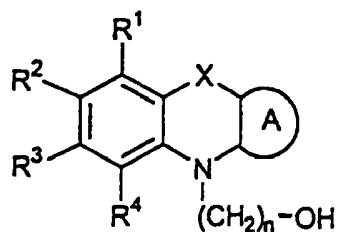


kde L^1 je odštiepateľná skupina a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ic):



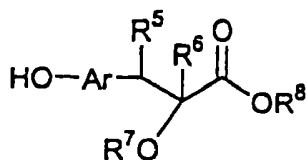
v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

d) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIh):



(IIIh)

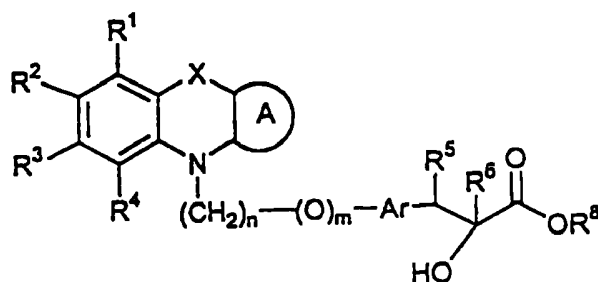
v ktorom všetky symboly sú uvedené vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ic):



(Ic)

v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) uvedeného vyššie, alebo

e) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (Id):



(Id)

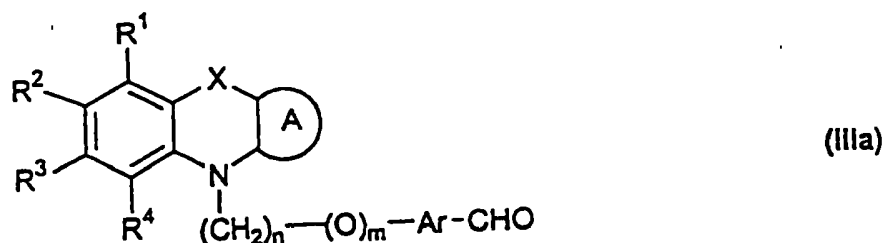
ktorý predstavuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde R^7 predstavuje atóm vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ie):

R^7 - Hal

(Ie),

kde R^7 predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl a Hal predstavuje atóm halogénu, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

f) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa):

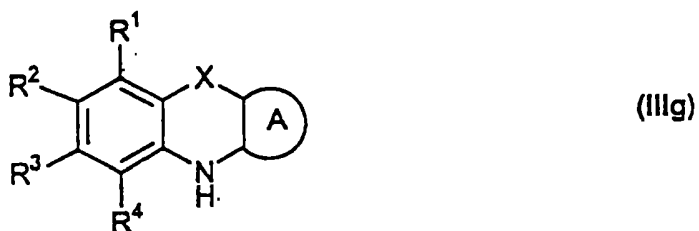


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIc):

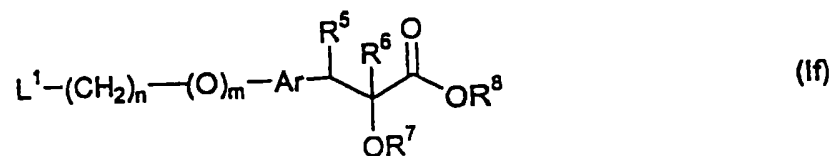


kde R^6 je atóm vodíka a R^7 , R^8 sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

g) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIg):

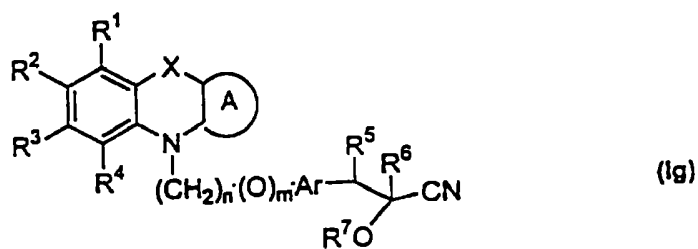


v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (If):



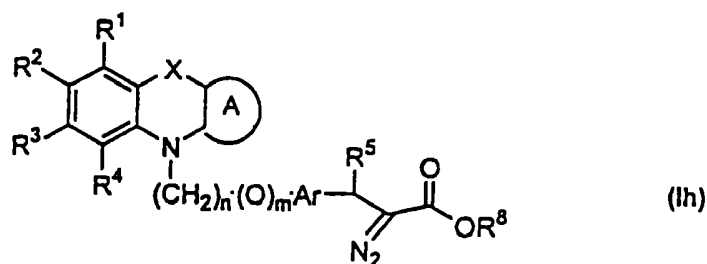
kde L¹ je odštiepiteľná skupina a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

h) premenu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ig):



kde všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, alebo

i) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ih):

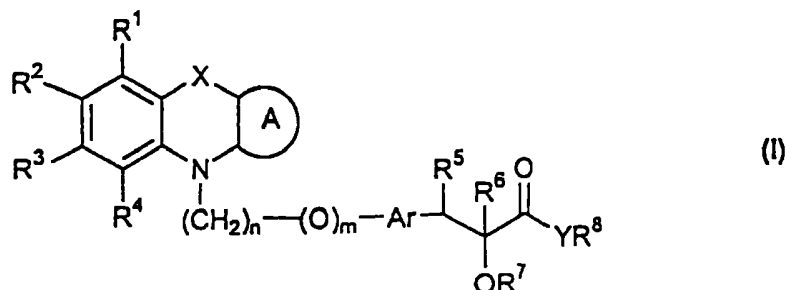


kde R^8 je ako bolo definované vyššie, s vylúčením atómu vodíka a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ib):



kde R^7 predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, a ak sa to požaduje, premenu zlúčenín všeobecného vzorca (I), získaných ľubovoľným z vyššie uvedených spôsobov na farmaceuticky prijateľné soli alebo farmaceuticky prijateľné solváty.

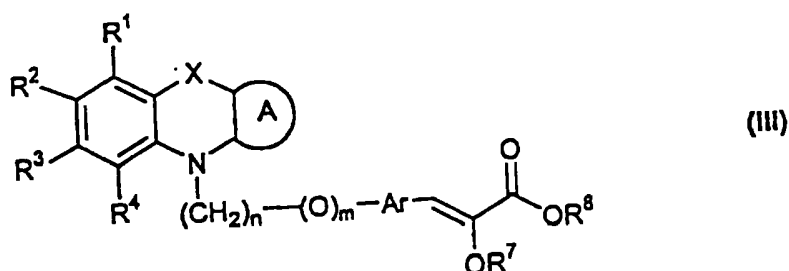
28. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I):



jej derivátov, jej analógov, jej tautomérnych foriem, jej stereoizomérov, jej polymorfov, jej farmaceuticky prijateľných solí, jej farmaceuticky prijateľných solvátov, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne je substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupina alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje

nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; Y predstavuje NR^{10} , kde R^{10} predstavuje atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 a R^{10} spolu vytvárajú 5 alebo 6-člennú cyklickú štruktúru, obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo atóm dusíka; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a Y predstavuje atóm kyslíka s vhodnými amínmi všeobecného vzorca NHR^8R^{10} , kde R^8 a R^{10} sú ako bolo definované vyššie, a ak sa to požaduje, premenu zlúčenín všeobecného vzorca (I), získaných vyššie, na ich farmaceuticky prijateľné soli alebo farmaceuticky prijateľné solváty.

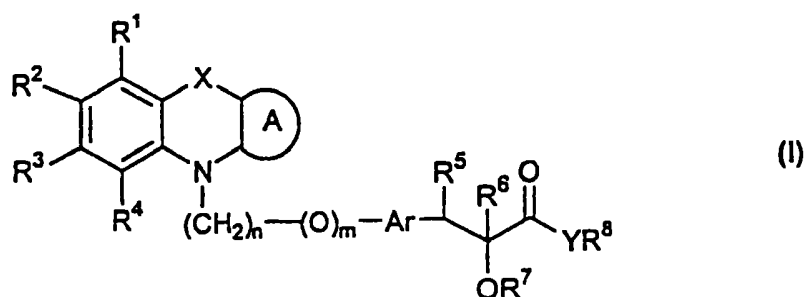
29. Zlúčenina všeobecného vzorca (III):



jej deriváty, jej analógy, jej tautomérne formy, jej stereoizoméry, jej polymorfy, jej farmaceuticky prijateľné soli, jej farmaceuticky prijateľné solváty, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne môže byť substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupina alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 vytvára väzbu spolu s R^6 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo

nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, pripravená spôsobom podľa nároku 26.

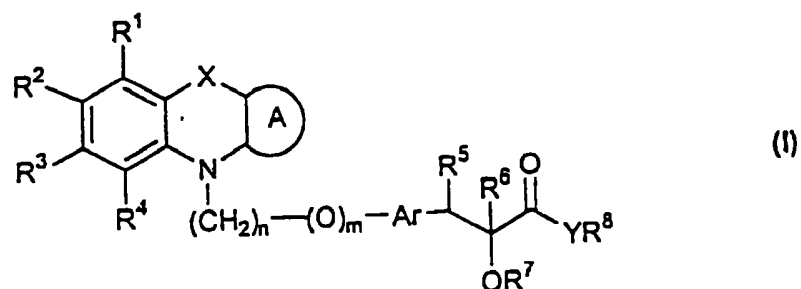
30. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



jej deriváty, jej analógy, jej tautomérne formy, jej stereoizoméry, jej polymorfy, jej farmaceuticky prijateľné soli, jej farmaceuticky prijateľné solváty, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, monoalkylamino, dialkylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu X a N predstavuje 5 -

6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne môže byť substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupina alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; Y predstavuje atóm kyslíka; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, pripravená spôsobom podľa nároku 27.

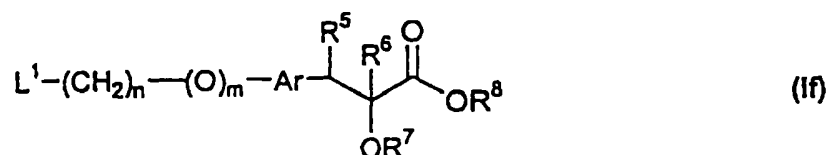
31. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



jej deriváty, jej analógy, jej tautoméne formy, jej stereoizoméry, jej polymorfy, jej farmaceuticky prijateľné soli, jej farmaceuticky prijateľné solváty, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, monoalkylamino, dialkylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne môže byť substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitych väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo

nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; Y predstavuje NR^{10} , kde R^{10} predstavuje atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8 a R^{10} spolu vytvárajú 5 alebo 6-člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo atóm dusíka; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1, pripravená spôsobom podľa nároku 28.

32. Medziprodukt všeobecného vzorca (If):

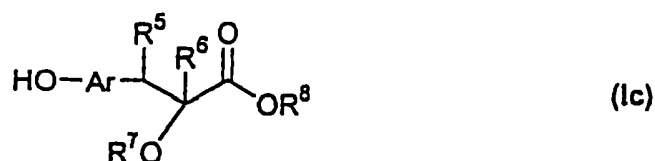


kde Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; R^8

predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4; m je celé číslo 0 alebo 1 a L^1 je odštiepitelná skupina.

33. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic) opísanej v nároku 32, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje nasledujúce kroky:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic):

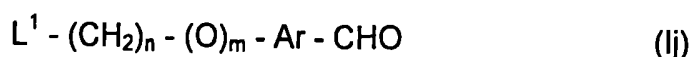


kde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a Ar sú ako bolo definované v nároku 32, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ii):

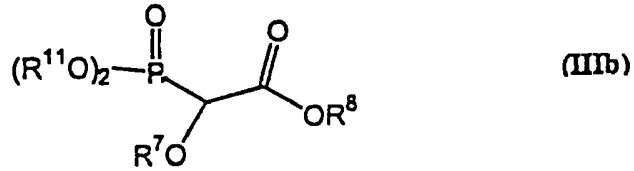


kde L^1 a L^2 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú odštiepitelnú skupinu alebo L^2 môže tiež predstavovať hydroxy alebo chránenú hydroxy skupinu, ktorá je ďalej premenená na odštiepitelnú skupinu, n predstavuje celé číslo 1 - 4, alebo

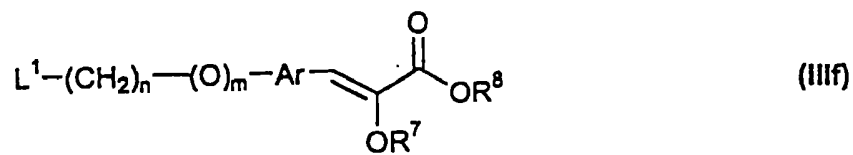
b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ij):



kde L^1 predstavuje odštiepitelnú skupinu a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIb):

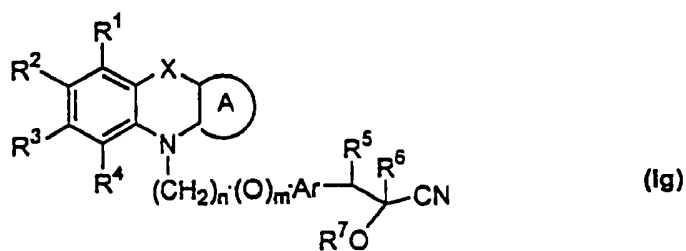


kde R^{11} je nižšia alkylová skupina a R^7 , R^8 sú ako bolo definované v nároku 32, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIf):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a L^1 je odštiepitelná skupina, ktorá je ďalej redukovaná kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (I_f).

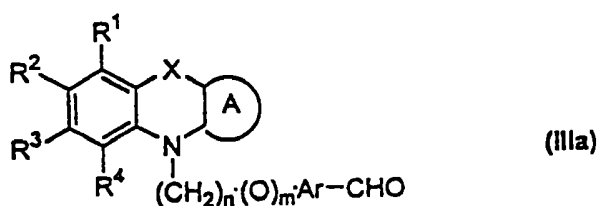
34. Medziprodukt všeobecného vzorca (I_g):



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne môže byť substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupina alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1.

35. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (Ig) podľa nároku 34, kde R^5 a R^6 predstavujú atóm vodíka, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje nasledujúce kroky:

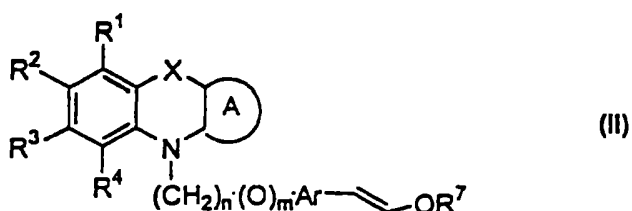
a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIa):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované v nároku 34, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ik):

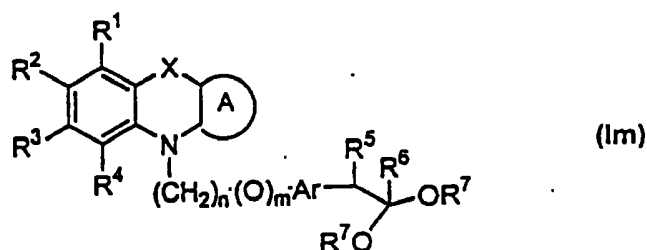


kde R^7 predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl a Hal predstavuje atóm halogénu, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (II):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie,

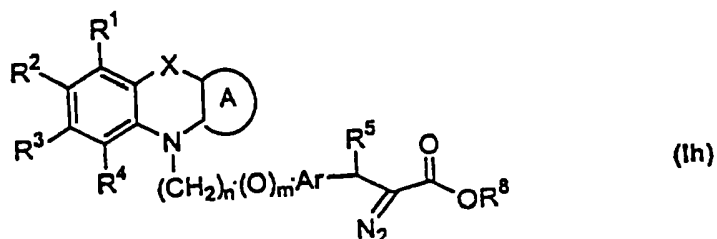
b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (II) s alkoholom všeobecného vzorca R^7OH , kde R^7 predstavuje nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, acyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (Im):



kde sú všetky symboly ako bolo definované vyššie, a

c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (Im), získanej vyššie, kde všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, s trialkylsilylkyanidom na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ih), v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie.

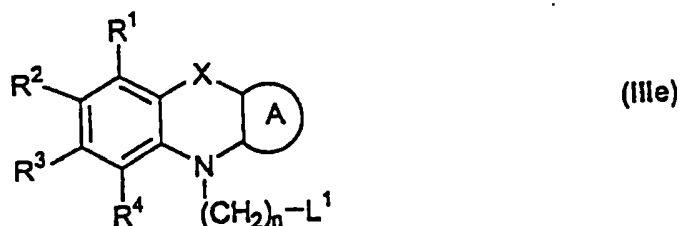
36. Medziprodukt všeobecného vzorca (Ih):



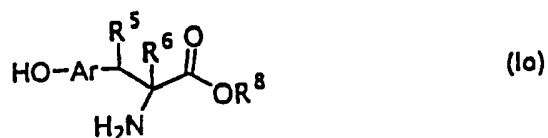
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny hydroxy, nitro, kyano, formyl alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru, zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, alkoxy, cykloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyklyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkyltio, tioalkyl, alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, karboxylovú kyselinu alebo jej deriváty, alebo sulfónovú kyselinu alebo jej deriváty; kruh A kondenzovaný ku kruhu obsahujúcemu X a N predstavuje 5 - 6 člennú cyklickú štruktúru obsahujúcu atómy uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka, síry a dusíka, ktorá prípadne je substituovaná; kruh A je nasýtený alebo obsahuje jednu alebo viacero dvojitých väzieb alebo je aromatickou skupinou; X predstavuje heteroatóm zvolený zo súboru, zahrňujúceho atóm kyslíka a atóm síry alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka, skupiny alkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl; Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú divalentnú jednoduchú alebo kondenzovanú aromatickú alebo heterocyklickú skupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižší alkyl alebo nesubstituovanú alebo substituovanú aralkylovú skupinu alebo vytvára väzbu spolu so susediacou skupinou R^6 ; R^6 predstavuje atóm vodíka, skupinu hydroxy, alkoxy, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, acyl alebo nesubstituovaný alebo substituovaný aralkyl alebo R^6 vytvára väzbu spolu s R^5 ; R^8 predstavuje atóm vodíka alebo nesubstituované alebo substituované skupiny zvolené zo súboru zahrňujúceho skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl; n je celé číslo v rozmedzí 1 - 4 a m je celé číslo 0 alebo 1.

37. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (Ih) definovanej v nároku 36, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje nasledujúce kroky:

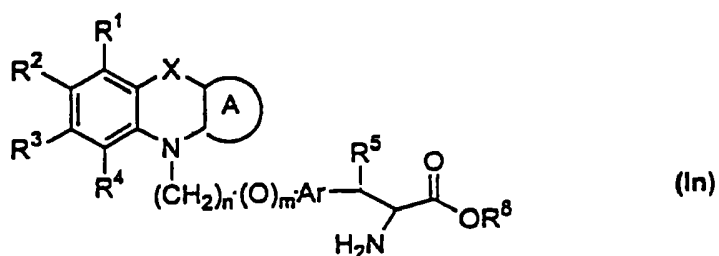
a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIe):



kde L^1 je odštiepateľná skupina a všetky ostatné symboly sú ako bolo definované vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (Ia):



kde R^6 je atóm vodíka a všetky symboly sú ako bolo definované vyššie, kvôli získaniu zlúčeniny všeobecného vzorca (In):



v ktorom všetky symboly sú ako bolo definované vyššie a

b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (In) získanej vyššie, s vhodným diazotačným činidlom.

38. Liečivo na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus, obsahujúce účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11.

39. Liečivo podľa nároku 38, kde ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenie a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činidlá pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

40. Liečivo podľa nároku 38 na liečenie a/alebo prevenciu porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X, ktoré obsahuje účinné množstvo agonistu PPAR α a/alebo PPAR γ všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11.

41. Liečivo na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme, ktoré obsahuje účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11.

42. Liečivo na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, inzulínovej rezistencie alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus, obsahujúci farmaceutickú kompozíciu podľa nároku 12.

43. Liečivo na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus, obsahujúci účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickú kompozíciu podľa nároku 11 a inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, kyselinu nikotínovú, cholestyramín, colestipol alebo probucol alebo ich kombinácie počas takej doby, aby pôsobili synergicky.

44. Liečivo podľa nárokov 42 a 43, kde ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činidlá pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia,

pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

45. Liečivo podľa nároku 42 na liečenie a/alebo prevenciu porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X, obsahujúce agonistu PPAR α a/alebo PPAR γ všeobecného vzorca (I) vo forme farmaceutickej kompozície podľa nároku 12.

46. Spôsob podľa nároku 43 na liečenie a/alebo prevenciu porúch vzťahujúcich sa k syndrómu X, obsahujúci agonistu PPAR α a/alebo PPAR γ všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 a farmaceutickú kompozíciu podľa nároku 11 a s inhibítormi HMG CoA reductázy, fibrátmi, kyselinou nikotínovou, cholestyramínom, colestipolom alebo probucolom alebo ich kombinácie počas takej doby, aby pôsobili synergicky.

47. Liečivo na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme, obsahujúce farmaceutickú kompozíciu podľa nároku 12.

48. Liečivo na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme, obsahujúce účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickú kompozíciu podľa nároku 11 v kombinácii/súčasne s inhibítormi HMG CoA reductázy, fibrátmi, kyselinou nikotínovou, cholestyramínom, colestipolom alebo probucolom alebo ich kombinácie počas takej doby, aby pôsobili synergicky na pacienta, ktorý ho potrebuje.

49. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie,

osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus.

50. Použitie podľa nároku 49, kde ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činidlá pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

51. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 na znižovanie krvnej plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme.

52. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ako bolo definované v nároku 12, na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus.

53. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 a inhibítorov HMG CoA reductázy, fibrátov, kyseliny nikotínovej, cholestyramínu, colestipolu alebo probucolu alebo ich kombinácií počas takej doby, aby pôsobili synergicky, na

prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus.

54. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 52 a 53, kde ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činiteľ pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

55. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) ako bolo definované v nároku 12, na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme.

56. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 v kombinácii/súčasne s inhibítormi HMG CoA reductázy, fibrátmi, kyselinou nikotínovou, cholestyramínom, colestipolom alebo probucolom alebo ich kombinácie počas takej doby, aby pôsobili synergicky na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme.

57. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus.

58. Použitie podľa nároku 57, kde ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činidlá pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

59. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 na prípravu liečiva na znižovanie krvnej plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme.

60. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ako bolo definované v nároku 12, na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus.

61. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 a inhibítorov HMG CoA reductázy, fibrátov, kyseliny nikotínovej, cholestyramínu, colestipolu alebo probucolu alebo ich kombinácií počas takej doby, aby pôsobili synergicky, na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečenie hyperlipidémie, hypercholesterémie, hyperglykémie, osteoporózy, obezity, netolerancie glukózy, leptínovej rezistencie, rezistencie na inzulín alebo ochorení, v ktorých rezistencia na inzulín je základný patofyziologický mechanizmus.

62. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 60 a 61, kde ochorenie je diabetes typu II, porušená tolerancia glukózy, dyslipidémia, poruchy vzťahujúce sa k syndrómu X ako je hypertenzia, obezita, ateroskleróza, hyperlipidémia, koronárne arteriálne ochorenia a ďalšie kardiovaskulárne poruchy, isté obličkové ochorenia vrátane glomerulonefritídy, glomerulosklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy, retinopatie, nefropatie, poruchy vzťahujúce sa k aktivácii buniek endotelu, psoriáza, polycystický vaječníkový syndróm (PCOS), demencia, ako činidlá pri zápaloch a diabetických komplikáciách, osteoporóza, zápalové črevné ochorenia, myotónna dystrofia, pankreatitída, artérioskleróza, xantóm alebo rakovina.

63. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) ako bolo definované v nároku 12, na prípravu liečiva na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme.

64. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10 alebo farmaceutickej kompozície podľa nároku 11 na prípravu liečiva v kombinácii/súčasne s inhibítormi HMG CoA reductázy,

fibrátmi, kyselinou nikotínovou, cholestyramínom, colestipolom alebo probucolom alebo ich kombinácie počas takej doby, aby pôsobili synergicky na znižovanie plazmovej hladiny glukózy, triglyceridov, celkového cholesterolu, LDL, VLDL a voľných mastných kyselín v plazme.