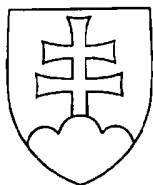


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 28. 8. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9920912.4
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 3. 9. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 10. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 10/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP00/08365
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/17985

(11), (21) Číslo dokumentu:

309-2002

(13) Druh dokumentu: A3

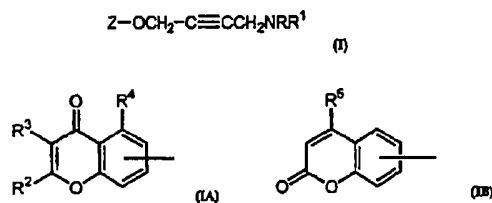
(51) Int. Cl.7 :

C07D311/30,
C07D311/36,
C07D311/16,
C07D311/86,
A61K 31/37,
A61P 35/00

- (71) Prihlasovateľ: **INDENA S.P.A., Milano, IT;**
(72) Pôvodca: **Bombardelli Ezio, Milano, IT;**
Valenti Piero, Bologna, IT;
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

- (57) Anotácia:
Opisujú sa deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo solvátov, kde Z znamená skupinu vzorca (IA) alebo (IB). Tieto zlúčeniny majú antiproliferatívnu aktivitu, a sú užitočné ako modulátory viacnásobnej rezistencie na liečivá pri chemoterapii rakoviny. Zlúčeniny môžu tiež byť užitočné na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu neoplaziem, menopauzových porúch a osteoporózy.



Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka novej triedy zlúčenín, ktoré majú štruktúry príbuzné určitým prírodne sa vyskytujúcim a syntetickým flavonoidom a ich farmaceutického použitia.

Doterajší stav techniky

Vývoj viacnásobnej rezistencie k liečivám predstavuje pri liečení rakoviny rastúci problém. Počas poslednej dekády boli identifikované viaceré mechanizmy rezistencie nádorových buniek k liečivám. Ukázalo sa, že jeden typ viacnásobnej rezistencie (MDR) je sprostredkovaný energeticky závislou na membrány viazanou efluxnou pumpou, nazývanou P-glykoproteínová (PGP) (Biochem. Biophys. Acta, 455, 152, 1976). PGP je člen ATP-väzbovej kazety s nízkou špecificitou k substrátu (Nature, 323, 448, 1986). Mnohé cytostatické liečivá, ako napríklad antracyklíny, epipodofylotoxíny, aktinomycín D, vinca-alkaloidy, kolchicíny a taxol, sú vylučované prostredníctvom PGP-sprostredkovaného efluxu. Počas posledných niekoľkých rokov sa ukázalo, že viaceré rôzne látky inhibujú PGP-sprostredkovaný eflux liečiva a tým obnovujú citlivosť ku chemoterapeutickým látkam (Pharmacol. Rev. 42, 155, 1990). Tieto látky zahŕňujú blokátory iónových kanálov, ako je napríklad verapamil (Cancer Res 41, 1967, 1981), amiodarón (Cancer Res 46, 825, 1986), propafenón (Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 34, 321, 1993), dihydropyridíny (Cancer Res. 43, 2267, 1983) fenotiazíny (Mol. Pharmacol 35, 105, 1959). Predbežné výsledky získané pri klinických štúdiách jasne demonštrujú, že modulácia MDR by mohla byť úspešným prístupom pri hematologických malignanciách, ale vážne vedľajšie účinky (účinky na srdce, imunosupresiu a nefrotoxicitu) často vylučujú optimálnu dávku modulátorov (Cancer 72, 3553, 1993). Preto sa naliehavo požadujú špecificky pripravené vysoko aktívne modulátory s obmedzenými vedľajšími účinkami.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I



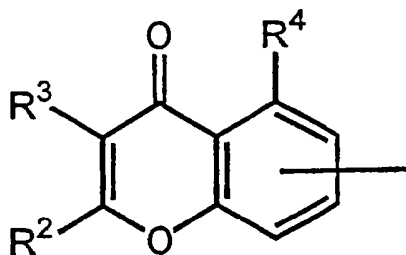
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,

kde

R a R¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená nižší C₁₋₆alkyl, alebo karbocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, alebo R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria štyri- až osemčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať jeden alebo viaceré ďalšie heteroatómy vybrané z N, O alebo S, pričom tento heterocyklický kruh môže byť substituovaný nižšou C₁₋₄alkylovou skupinou alebo benzylovou skupinou;

Z znamená:

(A)



kde

R² a R³ sú každý nezávisle vybrané zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý

znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl, (k) OR^{10} , kde R^{10} znamená H alebo nižší C_{1-6} alkyl, ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou NRR^1 , kde R a R^1 sú určené vyššie, a (l) $OCOR^{11}$, kde R^{11} znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl,

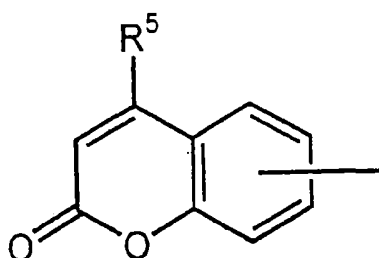
(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO_2 , (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C_{1-6} priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná s 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými z Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , (ix) $NHCOCH_3$, (x) $N(R^6)(R^8)$, (xi) SR^{10} , (xii) OR^{10} a (xiii) $OCOR^{11}$, kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie;

alebo

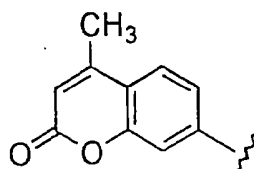
R^2 a R^3 spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl, SCH_3 , $NHCOCH_3$, $N(R^6)(R^8)$, OR^{10} a $OCOR^{11}$, kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie; a R^4 znamená vodík alebo OR^{10} , kde R^{10} je určený vyššie,

alebo

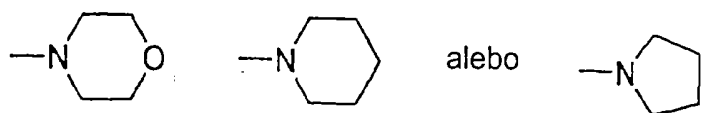
(B)



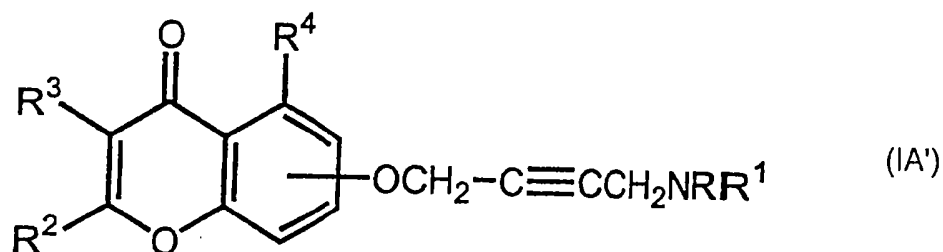
kde R^5 znamená vodík alebo nižšiu C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , s výhradou, že keď skupina Z znamená:



R a R¹ nemôžu oba byť metyl, alebo R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, nemôžu tvoriť:



Teda podľa jedného uskutočnenia tento vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré majú vzorec IA'



kde

R² a R³ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbo-cyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ a (xiii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie;

alebo

R² a R³ spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbo-cyklický

alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; a R⁴ znamená vodík alebo OR¹⁰, kde R¹⁰ je určený vyššie.

Výhodná skupina zlúčenín je tá, kde R, R¹ a R⁴ sú určené pre vzorec IA' uvedený vyššie, a

R² a R³ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl, (k) OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená H alebo nižší C₁₋₆alkyl, ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou NRR¹, kde R a R¹ sú určené vyššie, a (l) OCOR¹¹, kde R¹¹ znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰, a (xiii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

V tejto skupine R² a R³ môžu oba znamenať vodík. Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny, kde jeden z R¹ alebo R² je vodík a druhý je vybraný zo skupiny: (i) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú

nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ a (xii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

V tejto výhodnej skupine zlúčenín, ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín sú tie, kde R³ je vodík a R² je vybraný zo skupiny: (i) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ a (xii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny, kde R³ je vodík a R² je vybraný zo skupiny: (i) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý

znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁸)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ a (xii) OCOR¹¹, kde R⁸, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Ďalším výhodným uskutočnením tohto vynálezu sú zlúčeniny, kde R² znamená substituovanú alebo nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I. Pre tieto zlúčeniny je R³ výhodne vybraný zo skupiny zahrnujúcej: H, Cl, Br, F, OH, NO₂, nasýtenú alebo nenasýtenú nižšiu C₁₋₆ priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃,

NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Alternatívne v zlúčenine R³ môže znamenať substituovanú alebo nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

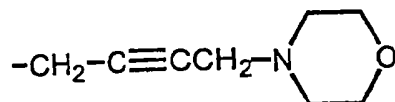
Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Pre tieto zlúčeniny je R² výhodne vybrané zo skupiny pozostávajúcej z H, Cl, Br, F, OH, NO₂, nasýtenej alebo nenasýtenej nižšej C₁₋₆ priamej alebo rozvetvenej uhľovodíkovej skupiny, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃,
NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

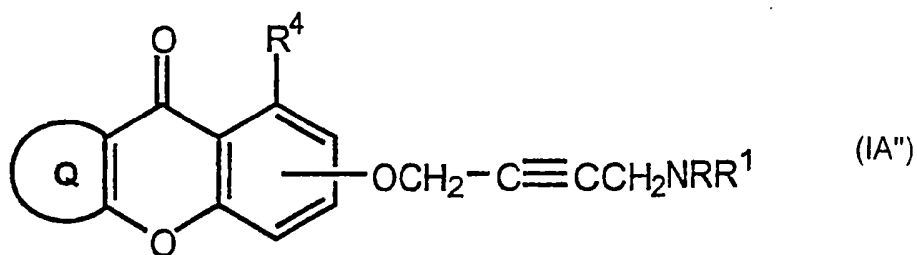
Keď R² a/alebo R³ znamená substituovanú karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, substituenty na karbocyklickej alebo heterocyklickej skupine sú výhodne vybrané z OH alebo OR¹⁰, kde R¹⁰ je určené pre všeobecný vzorec I.

Zvlášť výhodnou karbocyklickou skupinou je fenyl alebo fenyl substituovaný 1 až 3 OH alebo OR¹⁰ skupinami. Pre tieto zlúčeniny R¹⁰ výhodne znamená metyl alebo



Výhodnými sú tiež zlúčeniny, kde jeden z R² alebo R³ znamená H alebo a nižšiu C₁₋₆ priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, pričom metyl je zvlášť výhodný.

Vynález tiež poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, ktorá má vzorec IA''

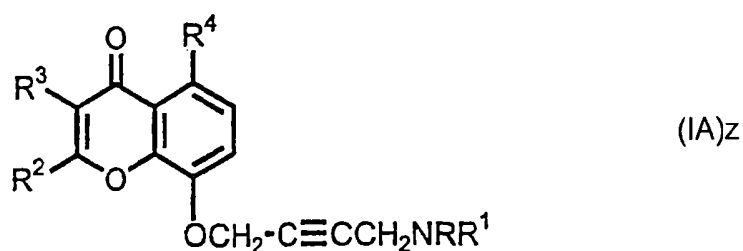
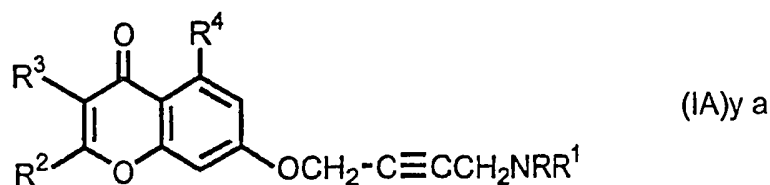
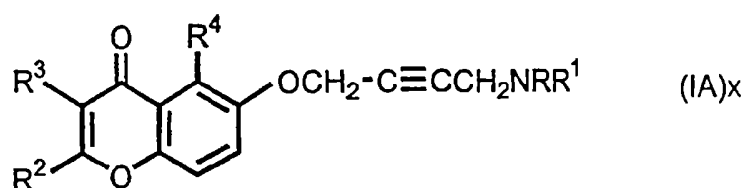


kde R, R¹ a R⁴ sú určené pre všeobecný vzorec I, a R² a R³ spolu predstavujú kruh Q, tento kruh Q je karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Pre tieto zlúčeniny kruh Q výhodne znamená karbocyklický alebo heterocyklický aromatický kruh, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami

vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I. Zvlášť výhodné sú tie zlúčeniny, kde kruh Q znamená benzénový alebo pyridínový kruh.

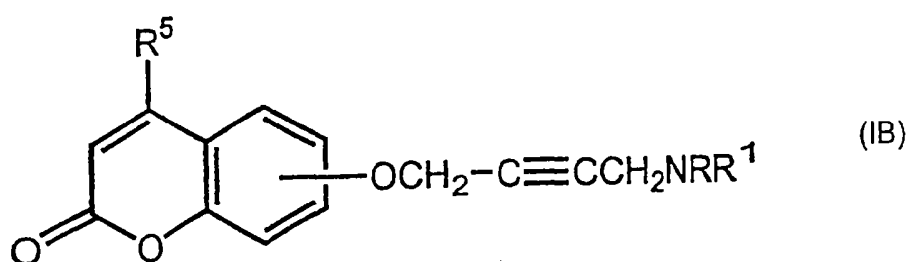
Substituent Z môže byť naviazaný na ktorúkoľvek polohu v aromatickom kruhu. Teda zlúčeniny vzorca IA' alebo IA'' opísané vyššie zahrnujú zlúčeniny, ktoré majú vzorce (IA)x, (IA)y a (IA)z:



kde R, R¹, R², R³ a R⁴ sú určené vyššie.

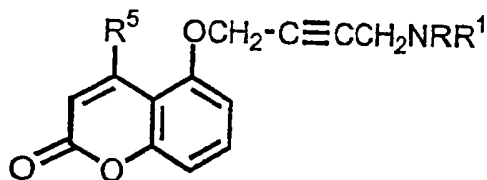
Pre zlúčeniny vzorca IA' alebo IA'' opísané vyššie, R⁴ výhodne znamená H, OH alebo OCH₃.

Vynález ďalej poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré majú štruktúru IB

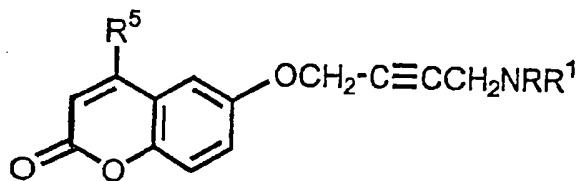


kde R a R¹ sú určené pre všeobecný vzorec I a R⁵ znamená H alebo nižšiu C₁₋₆ priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃. Vo výhodnom uskutočnení R⁵ znamená H alebo metyl.

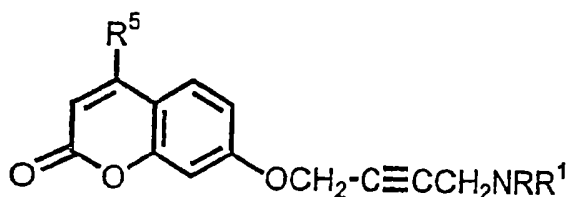
Pre zlúčeniny vzorca IB opísané vyššie substituent Z môže byť naviazaný v ktorejkoľvek polohe aromatického kruhu. Teda zlúčeniny vzorca IB opísané vyššie zahrnujú zlúčeniny, ktoré majú štruktúry (IB)w, (IB)x, (IB)y a (IB)z:



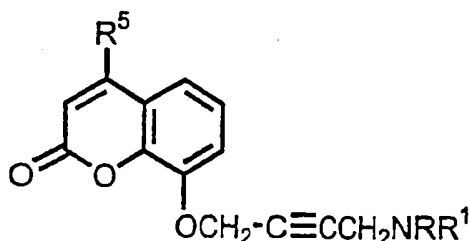
(IB)w



(IB)x



(IB)y a



(IB)z

kde R, R¹ a R⁵ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Pre zlúčeniny vzorca I, IA', IA'' alebo IB, substituenty R a R¹ sú rovnaké alebo rôzne a výhodne každý znamená C₁₋₄alkylovú skupinu alebo C₅₋₈cykloalkylovú skupinu. V tejto skupine zlúčenín sú R a R¹ výhodne nezávisle vybrané zo skupiny

zahrnujúcej: metylovú, etylovú, propylovú, cyklopropylovú alebo cyklohexylovú skupinu.

Vo výhodnej skupine zlúčenín R a R¹ skupiny spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria štvor- až osemčlenný heterocyklický kruh. Z nich je výhodné, ak R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria pyrrolidínovú, piperidínovú, piperazínovú, N-metylpiperazínovú, N-benzyl-piperazínovú alebo morfolínovú skupinu.

Možno si všimnúť, že zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú bázické aminoskupiny a teda môžu byť konvertované na kyslé adičné soli s farmakologicky prijateľnými kyselinami, napríklad s kyselinou chlorovodíkovou a kyselinou fosforečnou. Takéto soli sú tiež zahrnuté v tomto vynáleze.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vhodne pripraviť spôsobom, ktorý zahrnuje kroky:

- (i) reakciu hydroxylového derivátu Z-OH s propargylbromidom, čím sa tvorí alkín, Z-OCH₂C≡H; a
- (ii) reakciu alkínu Z-OCH₂C≡H s amínom HNRR¹. Takýto spôsob tvorí ďalší aspekt tohto vynálezu.

Vynález ďalej poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa definície uvedenej vyššie, určenú na použitie ako modulátor viacnásobnej rezistencie na liečivá pri chemoterapii rakoviny alebo na antiproliferatívne liečivá. Konkrétne sú zlúčeniny všeobecného vzorca I zvlášť užitočné na úpravu viacnásobnej rezistencie na liečivá sprostredkovanéj s P-glykoproteínom.

Vynález ďalej poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,

kde

R a R¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená:

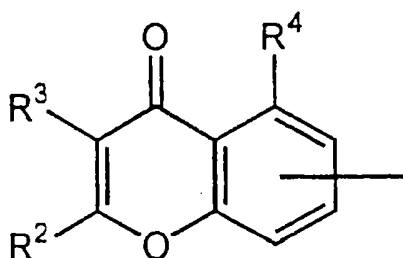
nižší C₁₋₆alkyl, alebo karbocyklická skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje

5 alebo 6 kruhových atómov, alebo

R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria štvor- až osemčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať jeden alebo viaceré ďalšie heteroatómy vybrané z N, O alebo S, tento heterocyklický kruh je voliteľne substituovaný nižšou C₁₋₄alkylovou skupinou alebo benzylovou skupinou;

Z znamená:

(A)



kde

R² a R³ je každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbo-
cyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových
atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje
5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú
nezávisle vybrané zo skupiny:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃),
(h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸, sú rovnaké alebo rôzne a každý
znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl, (k) OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená H alebo nižší C₁₋₆alkyl,
ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo
substituovaný skupinou NRR¹, kde R a R¹ sú určené vyššie, a (l) OCOR¹¹, kde R¹¹
znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

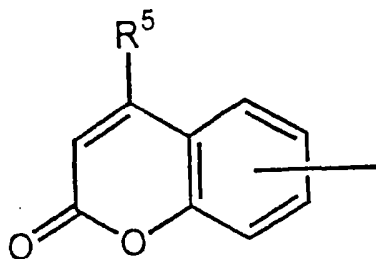
(iii) Cl (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆
priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná
alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:
Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ a (xiii)
OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie;

alebo

R^2 a R^3 spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatóm je vybraný z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie; a

R^4 znamená vodík alebo OR^{10} , kde R^{10} je určený vyššie alebo

(B)



kde R^5 znamená vodík alebo nižšiu C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 ,

na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu neoplaziem, zvlášť tých, ktoré sú lokalizované na maternici, vaječníkoch alebo prsníkoch. Ďalej tieto zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť zvlášť užitočné na výrobu lieku na liečenie rakovinových buniek rezistentných na paclitaxel a docetaxel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu tiež výhodne používať ako antiproliferatívne lieky pri kombinovaných terapiách, ktoré zahrnujú kombinované použitie zlúčenín všeobecného vzorca I s jednou alebo viacerými anti-neoplastickými alebo cytostatickými látkami, ako je napríklad paclitaxel alebo docetaxel. Kombinovaná terapia môže zahŕňať simultánne alebo postupné podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca I s jednou alebo viacerými anti-neoplastickými alebo cytostatickými látkami, vrátane antracyklínov, epipodofylotoxínov, aktinomycínu D, vinca-alkaloidov, kolchicínov, paclitaxelu alebo docetaxelu. Takáto kombinovaná terapia tvorí ďalší aspekt vynálezu.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu tiež byť užitočné na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu menopauzových porúch a osteoporózy.

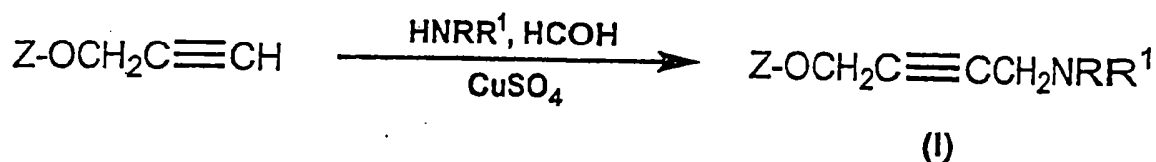
Vynález ďalej poskytuje farmaceutický prostriedok, ktorý zahŕňa jednu alebo viaceré zlúčeniny všeobecného vzorca I spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými vehikulami. Takýto farmaceutický prostriedok môže tiež obsahovať jednu alebo viac antineoplastických alebo cytostatických látok, ako je napríklad paclitaxel alebo docetaxel.

Vynález bude ďalej opísaný pomocou ilustračných príkladov a s odkazom na sprievodné vzorce.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Všeobecné podmienky na získanie propinyloxylových derivátov



Zmes hydroxylového derivátu (0,01 mol), K₂CO₃ (0,02 mol), KI (0,001 mol), propargylbromidu (0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z vhodného rozpúšťadla.

Príklad 2

Príprava 7-propinyloxy-4'-metoxyizoflavónu

Zmes 7-hydroxy-4'-metoxyizoflavónu (2,68 g, 0,01 mol), K₂CO₃ (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,75 g produktu s nasledujúcimi

charakteristikami: t. t. 145 až 146 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,6 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 6,93 - 8,27 (m, 8H).

Príklad 3

Príprava 7-propinyloxyizoflavónu

Zmes 7-hydroxyizoflavónu (2,38 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,1 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 130 až 131 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,6 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,99 - 8,28 (m, 7H).

Príklad 4

Príprava 7-propinyloxy-2-metyl-4'-metoxyizoflavónu

Zmes 7-hydroxy-2-metyl-4'-metoxyizoflavónu (2,82 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,24 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 139 až 140 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,29 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,93 - 8,17 (m, 7H).

Príklad 5

Príprava 7-propinyloxy-5-hydroxy-4'-metoxyizoflavónu

Zmes 5,7-dihydroxy-4'-metoxyizoflavónu (2,84 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,89, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,259 g produktu s nasledu-

júcimi charakteristikami: t. t. 174 až 176 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,6 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 6,47 - 7,91 (m, 7H), 12,90 (s, 1H).

Príklad 6

Príprava 7,4'-dipropinyloxyizoflavónu

Zmes 5,7-dihydroxy-4'-metoxyizoflavónu (2,54 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,72 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,31 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 162 až 163 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,44 (m, 1H, CH), 2,57 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,85 - 8,08 (m, 8H).

Príklad 7

Príprava 1-propinyloxyxantén-9-ónu

Zmes 3-hydroxyxantén-9-ónu (2,12 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,0 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 168 až 169 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,56 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,95 - 8,33 (m, 7H).

Príklad 8

Príprava 2-propinyloxyxantén-9-ónu

Zmes 2-hydroxyxantén-9-ónu (2,12 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,25 g produktu s nasledujúcimi charakteristi-

kami: t. t. 153 až 154 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,58 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 7,35 - 8,38 (m, 7H).

Príklad 9

Príprava 3-propinyloxyxantén-9-ónu

Zmes 3-hydroxyxantén-9-ónu (2,12 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,259 produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 142 až 44 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,61 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,98 - 8,38 (m, 7H).

Príklad 10

Príprava 7-propinyloxyflavónu

Zmes 7-hydroxyflavónu (2,38 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,58 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 199 až 200 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,6 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,75 8,18 (m, 9H).

Príklad 11

Príprava 7-propinyloxy-3-metylflavónu

Zmes 7-hydroxy-3-metylflavónu (2,52 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 2,32 g produktu s nasledujúcimi charakteristi-

kami: t. t. 179 až 180 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,95 - 8,25 (m, 8H).

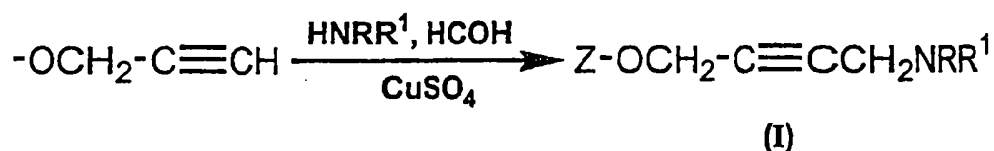
Príklad 12

Príprava 7-propinyloxy-4-metylkumarínu

Zmes 7-hydroxy-4-metylkumarínu (1,76 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), propargylbromidu (1,78 g, 0,015 mol) a acetónu (100 ml) sa refluxovala 10 hodín a za horúca sa prefiltrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa kryštalizoval z toluénu. To poskytlo 1,93 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 140 až 141 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,4 (s), 2,69 (m), 4,8 (s, 2H), 6,15 - 7,58 (m, 4H).

Príklad 13

Všeobecné podmienky na získanie aminopropinyloxyderivátov



Roztok formaldehydu (0,5 ml), vybraný amín (6 mmol) a CuSO_4 (0,1 g) v $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (4,6 mmol) v $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (30 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval pomocou vhodného rozpúšťadla.

Príklad 14

7-(4-Piperidino-but-2-in)-oxy-4'-metoxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 15)

Roztok formaldehydu (1 ml), piperidínu (0,85 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,08 g, 0,01 mol) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,63 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 95 až 97 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1,73 - 1,98 (m, 2H), 1,52 - 1,68, (q, 4H), 2,4 - 2,55 (t, 4H), 3,3 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,9 - 8,25 (m, 8H).

Príklad 15

7-(4-Morfolino-but-2-ín)-oxy-4'-metoxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 17)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,08 g, 0,01 mol) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,62 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 98 až 100 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 2,43 - 2,61 (m, 4H), 3,3 (s, 2H), 3,6 - 3,78 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,9 - 8,3 (m, 8H).

Príklad 16

7-[4-(4-Benzyl-piperazín-1-yl)-but-2-ín]-oxy-4'-metoxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 16)

Roztok formaldehydu (1 ml), benzylpiperazínu (1,76 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,08 g, 0,01 mol) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie

(eluent toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,1 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 98 až 100 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 2,45 - 2,65 (m, 8H), 3,35 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,95 - 8,27 (m, 13H).

Príklad 17

7-(4-Pyrolidino-but-2-ín)-oxy-4'-metoxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 91)

Roztok formaldehydu (1 ml), pyrolidínu (0,71 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,08 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,8 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 111 až 112 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 1,68 - 1,83 (m, 4H), 2,6 - 2,65 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,83 (m, 2H), 6,96 - 8,26 (m, 8H).

Príklad 18

7-(4-Dietylaminobut-2-ín)-oxy-4'-metoxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 90)

Roztok formaldehydu (1 ml), dietylaminu (0,73 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,08 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,2 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 73 až 75 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 1 (t, 6H), 2,5 (q, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,95 - 8,28 (m, 8H)

Príklad 19

7-(4-Dietylaminobut-2-ín)-oxyizoflavón (pozri sprievodný vzorca VIB 92)

Roztok formaldehydu (1 ml), dietylaminu (0,73 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,94 g, 0,01 mol) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,62 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 79 až 80 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1,03 (t, 6H), 2,5 (q, 4H), 3,49 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,0 - 8,26 (m, 9H).

Príklad 20

7-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxyzoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 93)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,94 g, 0,01 mol) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,5 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 104 až 105 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 2,5 - 2,6 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,85 (m, 2H), 6,95 - 8,22 (m, 9H).

Príklad 21

7-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxy-2-metyl-4'-metoxyzoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 105)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,2 g, 0,01 mol) v zmesi $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent:

toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,2 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 136 až 139 °C; ¹H NMR δ: 2,15 (s, 3H), 2,5 - 2,6 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 6,95 - 8,25 (m, 8H).

Príklad 22

7-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxy-5-hydroxy-4'-metoxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 102)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO₄ (0,2 g) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (32 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml). H₂SO₄ sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH₃ (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,84 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: olej, chlorovodíková soľ t. t. 120 až 123 °C (metanol-éter); ¹H NMR δ: 2,3 (m, 4H), 3,3 (s, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,85 (m, 2H), 6,48 - 7,90 (m, 7H), 12,85 (s, 1H).

Príklad 23

7-(4-Bis-4-morfolinobut-2-ín)-oxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 97)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO₄ (0,2 g) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (329, 0,01 mol) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml). H₂SO₄ sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH₃ (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,06 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 158 až 159 °C; ¹H NMR δ: 2,55 (m, 8H), 3,34 (s, 4H), 3,74 (m, 8H), 4,7 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,98 - 8,26 (m, 8H).

Príklad 24

7-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxyizoflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 103)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,94 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,75 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 126 až 127 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 2,56 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,86 (m, 2H), 6,79 - 8,2 (m, 9H). Hmotnostné spektrum: m/z 374 (M^+ , 14,38), 238 (100), 137 (82,79).

Príklad 25

7-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxy-3-metylflavón (pozri sprievodný vzorec VIB 104)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (3,09 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,789 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 139 až 140 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 2,13 (s, 3H), 2,6 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 6,85 - 8,10 (m, 8H).

Príklad 26

7-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxy-4-metylkumarín (pozri sprievodný vzorec VIB 95)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,14 g, 0,01

mol) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml). H₂SO₄ sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH₃ (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,9 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 125 až 126 °C; ¹H NMR δ: 2,4 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 3,3 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,78 (m, 2H), 6,16 - 7,54(m, 4H).

Príklad 27

7-(4-Dietylaminobut-2-ín)-oxy-4-metylkumarín (pozri sprievodný vzorec VIB 94)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,73 g, 0,01 mol) a CuSO₄ (0,2 g) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,14 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml). H₂SO₄ sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH₃ (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,9 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 108 až 110 °C; ¹H NMR δ: 1,04 (t, 6H), 2,42 (s, 2H), 2,5 (q, 4H), 3,7 (m, 2H), 4,8 (m, 2H), 6,18 - 7,57 (m, 4H).

Príklad 28

1-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxyxantón (pozri sprievodný vzorec VIB 99)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO₄ (0,2 g) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,5 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/H₂O (40 ml). H₂SO₄ sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH₃ (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,8 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 98 až 101 °C; ¹H NMR δ: 2,53 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 4,98 (m, 2H), 6,98 - 8,33 (m, 7H).

Príklad 29

1-(4-Dietylaminobut-2-ín)-oxyxantón (pozri sprievodný vzorec VIB 98)

Roztok formaldehydu (1 ml), dietylaminu (0,73 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,5 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom.⁶ Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,84 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 70 až 72 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1,02 (t, 6H), 2,5 (q, 4H), 3,45 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,98 - 8,33 (m, 7H).

Príklad 30

2-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxyxantón (pozri sprievodný vzorec VIB 101)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,5 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,8 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 105 až 106 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 2,53 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,84 (m, 2H), 7,39 - 7,83 (m, 7H).

Príklad 31

2-(4-Dietylaminobut-2-ín)-oxyxantón (pozri sprievodný vzorec VIB 100)

Roztok formaldehydu (1 ml), dietylaminu (0,73 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,5 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a

zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 0,649 produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 66 až 68 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 1,08 (t, 6H), 2,54 (q, 4H), 3,5 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 7,35 - 8,38 (m, 7H).

Príklad 32

2-(4-Morfolinobut-2-ín)-oxyxantón (pozri sprievodný vzorec VIB 96)

Roztok formaldehydu (1 ml), morfolínu (0,87 g, 0,01 mol) a CuSO_4 (0,2 g) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml) sa pridal do roztoku propinyloxy-derivátu (2,5 g, 0,01 mol) v zmesi EtOH/ H_2O (40 ml). H_2SO_4 sa pridávala dovtedy, kým pH nebolo 8 a zmes sa refluxovala 24 hodín. Pridal sa NH_3 (60 ml) a zmes sa extrahovala éterom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistil pomocou rýchlej chromatografie (eluent: toluén/acetón 4/1) a kryštalizoval z ligoínu. To poskytlo 1,5 g produktu s nasledujúcimi charakteristikami: t. t. 126 až 128 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 2,56 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,86 (m, 2H), 6,97 - 8,37 (m, 7H).

Biologické hodnotenie

Zlúčeniny VIB 16, VIB 94, VIB 99 a VIB 100 sa testovali na cytotoxicitu proti rakovinovým bunkám rezistentným na liečivo, samotné ako aj v kombinácii s paclitaxelom. Výsledky týchto štúdií sú uvedené nižšie.

Keď sa zlúčeniny testovali samotné, zistilo sa, že tieto zlúčeniny majú relatívne nízku cytotoxicitu ($\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{mol/l}$) proti rakovinovým bunkám rezistentným na liečivo.

Tieto zlúčeniny sa potom hodnotili v kombinácii s paclitaxelom z hľadiska cytostatickej aktivity proti bunkám rakoviny prsníka MDA-435/LCC6-MDR rezistentným na liečivo. V týchto experimentoch sa použili tieto zlúčeniny v kombinácii s paclitaxelom, paclitaxel mal koncentráciu $1 \mu\text{mol/l}$. IC_{50} paclitaxelu poklesla 2 až 4 krát vtedy, keď sa použil v kombinácii so zlúčeninami, t. j. zo 426

nmol/l na 210 až 110 nmol/l v porovnaní s paclitaxelom samotným. Preto môže v prítomnosti týchto látok paclitaxel obnoviť svoju vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti rakovinovým bunkám rezistentným na liečivo.

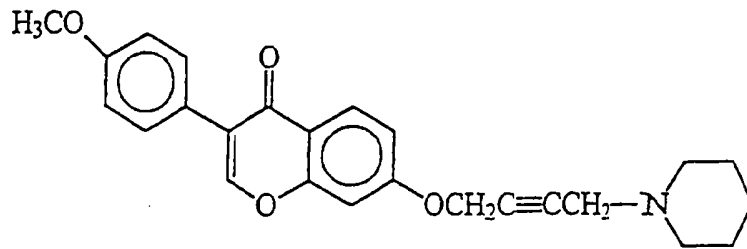
Tabuľka 1

Zlúčenina	IC ₅₀ [nmol/l]	% Redukcie v IC ₅₀ paclitaxelu
Paclitaxel	426	-
VIB 16 + Paclitaxel	136	67
VIB 94 + Paclitaxel	210	50
VIB 99 + Paclitaxel	200	53
VIB 100 + Paclitaxel	110	70

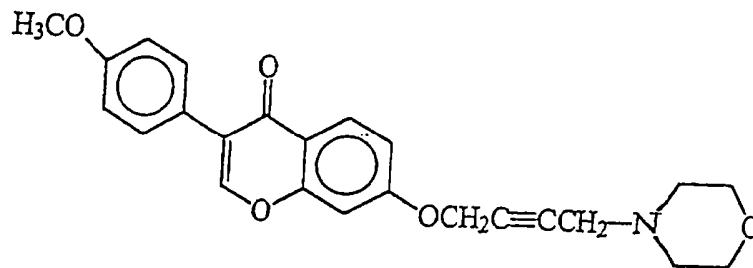
Experiment

Liečenie pozostávalo z konkurenčného exponovania MDA-435/LCC-MDR buniek paclitaxelom v prítomnosti alebo neprítomnosti látok reverzného činidla (1 μ mol/l) počas 72 hodín *in vitro*. Vyhodnotenie cytotoxicity, t. j. inhibície bunkového rastu, sa urobilo podľa metód Skehan. a spol., ako je diskutované v J. Nat. Cancer Inst., 82, 1107, 1990,

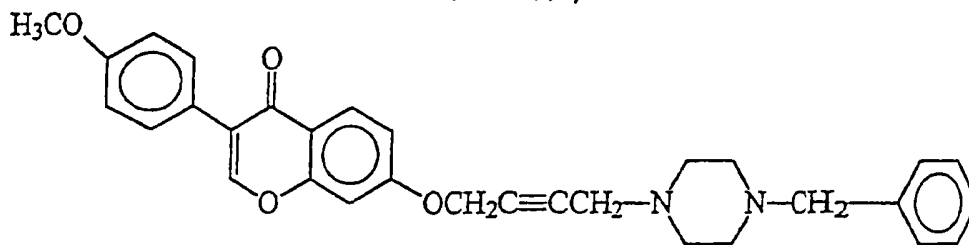
Stručne povedané, bunky sa naniesli v množstve medzi 400 a 1200 buniek/kališok na 96 kališkové platne a inkubovali sa pri 37 °C počas 15 až 18 hodín pred pridaním liečiva, aby sa umožnilo naviazanie buniek. Zlúčeniny sa solubilizovali v 100% DMSO ďalej sa zriedili v RPMI-1640, ktoré obsahovalo 10 mmol/l HEPES. Po 72 hodinách inkubácie sa pridalo 100 μ l ľadovostudeného 50% TCA do každého kališka a inkubovali sa počas 1 hodiny pri 4 °C. Platne sa potom premyli 5-krát vodovodnou vodou, čím sa odstránilo TCA, nízkomolekulové metabolity a sérové proteíny. Do kališkov sa pridala Sulforhodamín B (SRB) (0,4% hmotnostné, 50 μ l). Nasledovala päť minútová inkubácia pri laboratórnej teplote, platne sa opláchli 5-krát roztokom 0,1% kyseliny octovej (hmotn.) a vysušili sa na vzduchu. Viazané farbivo sa solubilizovalo roztokom 10 mmol/l Tris zásady (pH 10,5) počas 5 minút na rotačnej trepačke. Optická hustota sa merala pri 570 nm.



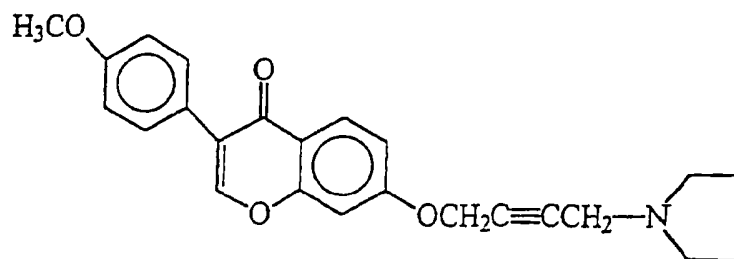
(VIB 15)



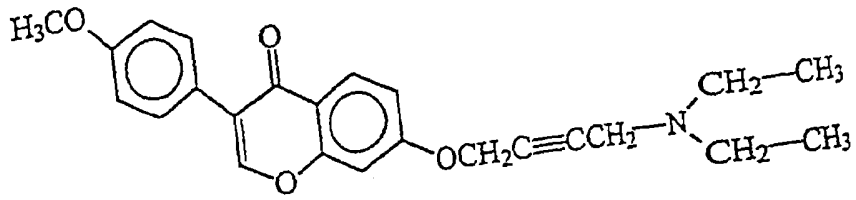
(VIB 17)



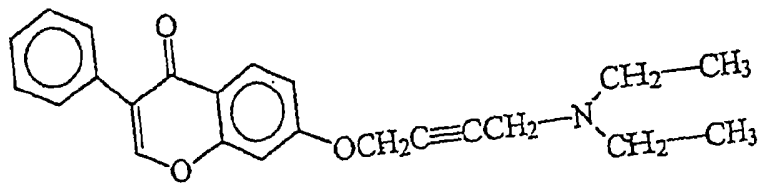
(VIB 16)



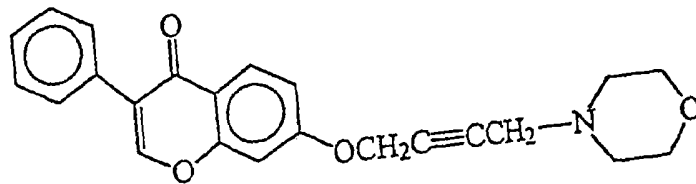
(VIB 91)



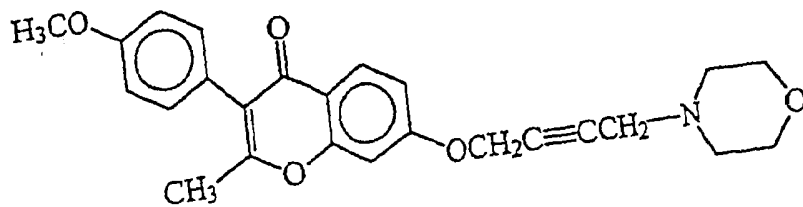
(VIB 90)



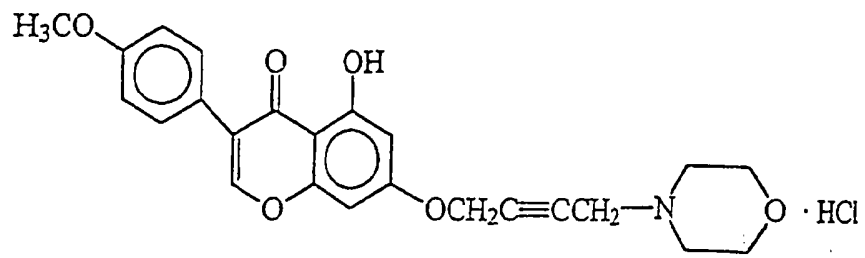
(VIB 92)



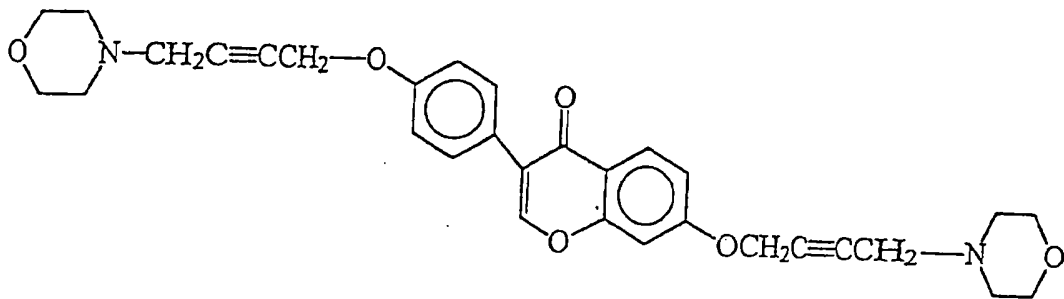
(VIB 93)



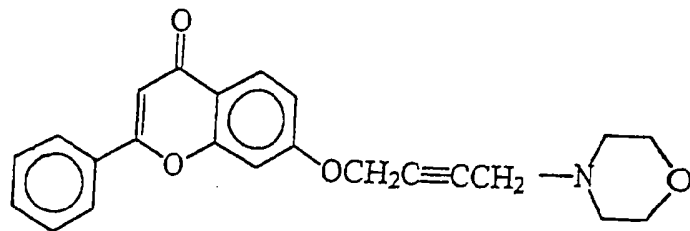
(VIB 105)



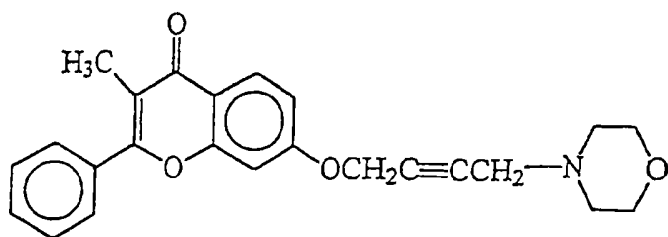
(VIB 102)



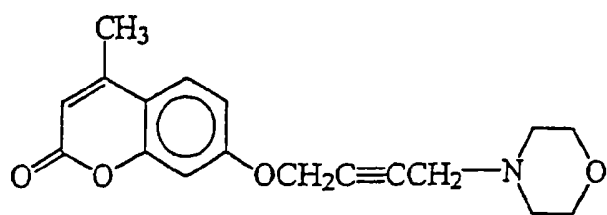
(VIB 97)



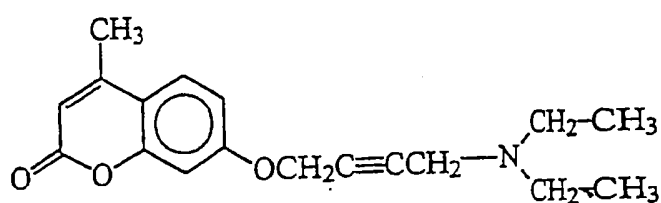
(VIB 103)



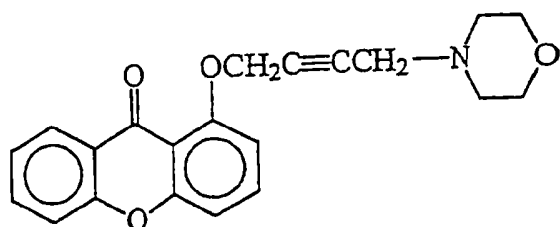
(VIB 104)



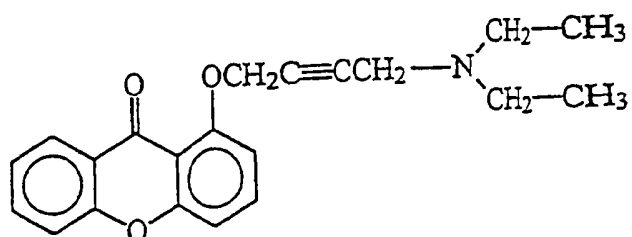
(VIB 95)



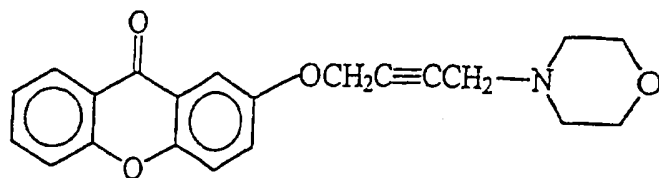
(VIB 94)



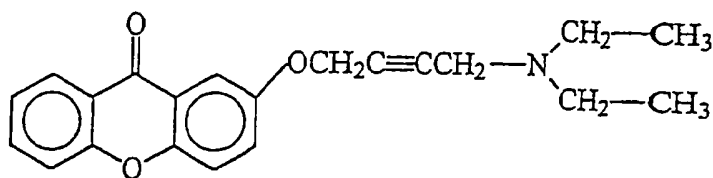
(VIB 99)



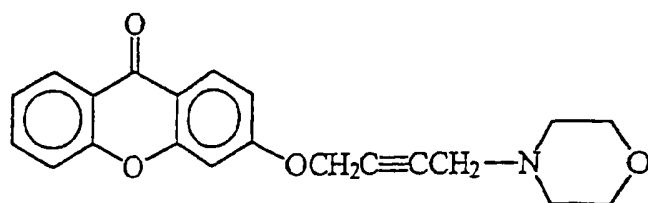
(VIB 98)



(VIB 101)



(VIB 100)



(VIB 96)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I



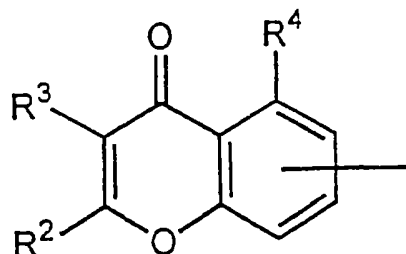
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,

kde

R a R¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená nižší C₁₋₆alkyl, alebo karbocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, alebo R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria štyri- až osemčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať jeden alebo viac ďalších heteroatómov vybraných z N, O alebo S, pričom tento heterocyklický kruh môže byť substituovaný nižšou C₁₋₄alkylovou skupinou alebo benzylovou skupinou;

Z znamená:

(A)



kde

R² a R³ je každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl, (k) OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená H alebo nižší C₁₋₆alkyl,

ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou NRR^1 , kde R a R^1 sú určené vyššie, a (I) OCOR^{11} , kde R^{11} znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl,

(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO_2 , (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C_{1-6} priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , (ix) NHCOCH_3 , (x) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, (xi) SR^{10} , (xii) OR^{10} a (xiii) OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie;

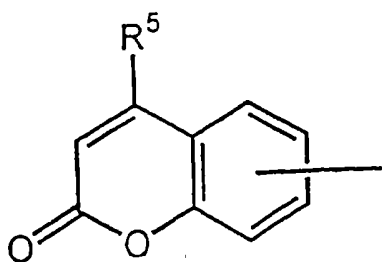
alebo

R^2 a R^3 spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie; a

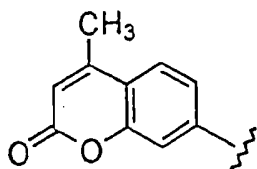
R^4 znamená vodík alebo OR^{10} , kde R^{10} je určený vyššie,

alebo

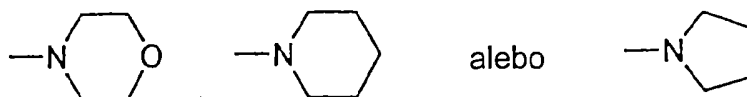
(B)



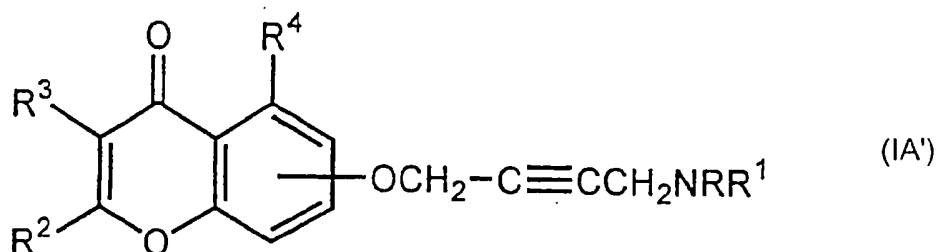
kde R^5 znamená vodík alebo nižšiu C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , s výhradou, že keď skupina Z znamená:



R a R¹ nemôžu oba byť metyl, alebo R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, nemôžu tvoriť:



2. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I podľa nároku 1 vzorca IA'



kde

R² a R³ je každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbo-cyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁶), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ a (xiii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie;

alebo

R^2 a R^3 spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie; a

R^4 znamená vodík alebo OR^{10} , kde R^{10} je určený vyššie.

3. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 2, kde R, R^1 a R^4 sú určené v nároku 1, a

R^2 a R^3 je každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO_2 , (f) CF_3 , (g) nižší C_{1-4} alkyl (zvlášť CH_3), (h) SCH_3 , (i) NHCOCH_3 , (j) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, kde R^6 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl, (k) OR^{10} , kde R^{10} znamená H alebo nižší C_{1-6} alkyl, ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou NRR^1 , kde R a R^1 sú určené vyššie, a (l) OCOR^{11} , kde R^{11} znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl,

(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO_2 , (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C_{1-6} priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , (ix) NHCOCH_3 , (x) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, (xi) SR^{10} , (xii) OR^{10} a (xiii) OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené v nároku 1.

4. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 1 alebo 2, kde jeden z R^1 alebo R^2 je vodík a druhý je vybraný zo skupiny: (i) substituovaná alebo

nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl,

(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C₁₋₆ priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ a (xii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

5. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 1 alebo 5, kde R² znamená substituovanú alebo nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

6. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R³ znamená substituovanú alebo nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

7. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 1 alebo 2, kde R^3 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej: H, Cl, Br, F, OH, NO_2 , nasýtenú alebo nenasýtenú nižšiu C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 ,

NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, SR^{10} , OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené v nároku 1.

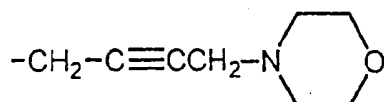
8. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 1 alebo 2, kde R^2 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej: H, Cl, Br, F, OH, NO_2 , nasýtenú alebo nenasýtenú nižšiu C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 ,

NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, SR^{10} , OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené v nároku 1.

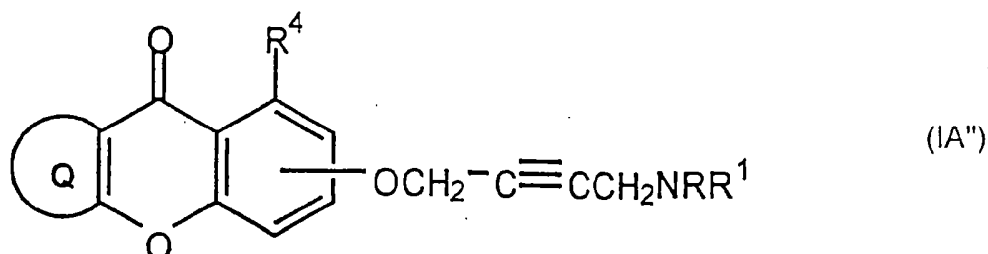
9. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde substituenty na karbocyklickej alebo heterocyklickej skupine sú nezávisle vybrané z OH alebo OR^{10} , kde R^{10} je určené v nároku 1.

10. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^{10} znamená metyl alebo



11. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde jeden z R^2 alebo R^3 znamená H alebo nižšiu C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu.

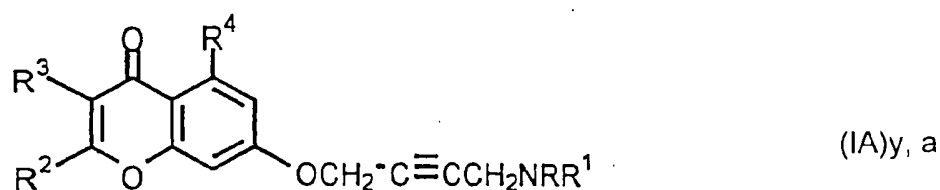
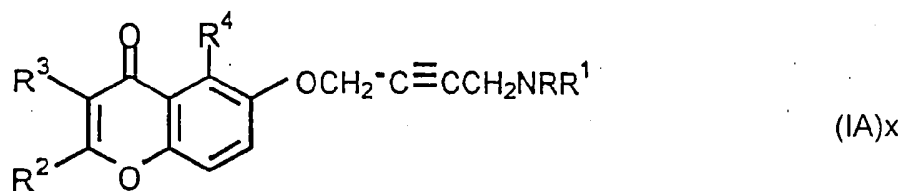
12. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca IA podľa nároku 2 vzorca IA''

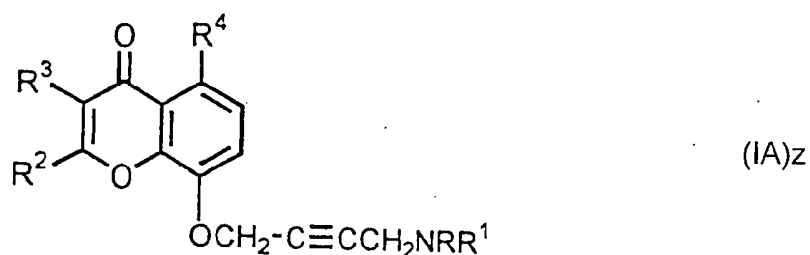


kde R, R¹ a R⁴ sú určené v nároku 1, a R² a R³ spolu znamenajú kruh Q, tento kruh Q je karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

13. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 12, kde kruh Q znamená benzénový alebo pyridínový kruh.

14. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vzorca vybraného zo skupiny zahrnujúcej:

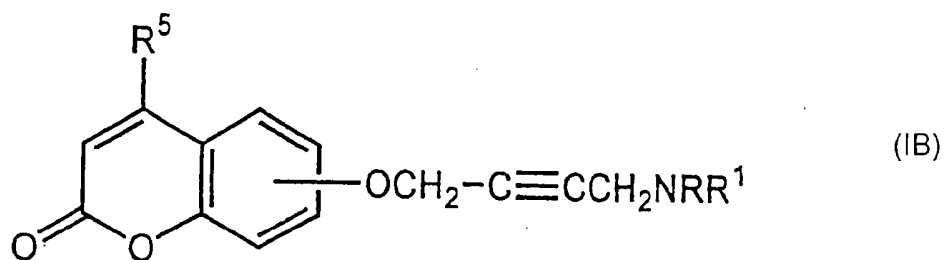




kde R, R¹, R², R³ a R⁴ sú určené v niektorom z predchádzajúcich nárokov.

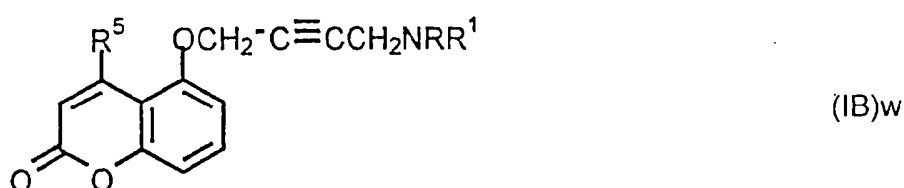
15. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R⁴ znamená H, OH alebo OCH₃.

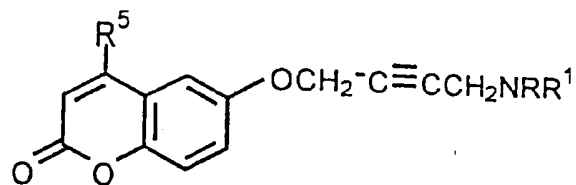
16. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vzorca IB



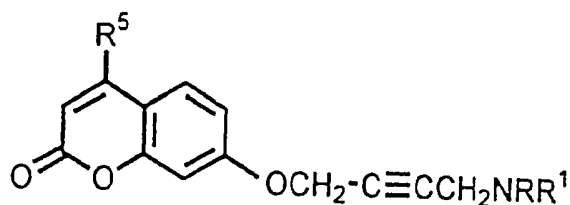
kde R a R¹ sú určené v nároku 1 a R⁵ znamená H alebo a nižšiu C₁₋₆ priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃.

17. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 16, vzorca vybraného zo skupiny:

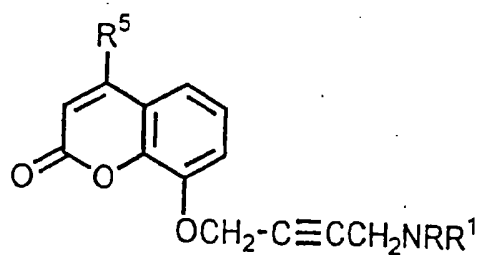




(IB)x



(IB)y, a



(IB)z

kde R, R¹ a R⁵ sú určené v niektorom z predchádzajúcich nárokov.

18. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R a R¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená C₁₋₄alkylovú skupinu alebo C₅₋₈cykloalkylovú skupinu, alebo kde R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané tvoria štvor- až osemčlenný heterocyklický kruh.

19. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané tvoria pyrrolidínovú, piperidínovú, N-metylpiperidínovú, N-benzylpiperidínovú alebo morfolínovú skupinu.

20. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 1, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

- 7-(4-piperidino-but-2-ín)oxy-4'-metoxyizoflavón (VIB 15),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxy-4'-metoxyizoflavón (VIB 17),
- 7-[4-(4-benzylpiperazín-1-yl)but-2-ín]oxy-4'-metoxyizoflavón (VIB 16),
- 7-(4-pyrolidino-but-2-ín)oxy-4'-metoxyizoflavón (VIB 91),
- 7-(4-dietylamo-but-2-ín)oxy-4'-metoxyizoflavón (VIB 90),
- 7-(4-dietylamo-but-2-ín)oxyizoflavón (VIB 92),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxyizoflavón (VIB 93),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxy-2-metyl-4'-metoxyizoflavón (VIB 105),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxy-5-hydroxy-4'-metoxyizoflavón (VIB 102),
- 7-(4-bis-4-morfolino-but-2-ín)oxyizoflavón (VIB 97),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxyflavón (VIB 103),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxy-3-metylflavón (VIB 104),
- 7-(4-morfolino-but-2-ín)oxy-4-metylkumarín (VIB 95),
- 7-(4-dietylamo-but-2-ín)oxy-4-metylkumarín (VIB 94),
- 1-(4-morfolino-but-2-ín)oxyxantón (VIB 99),
- 1-(4-dietylamo-but-2-ín)oxyxantón (VIB 98),
- 2-(4-morfolino-but-2-ín)oxyxantón (VIB 101),
- 2-(4-dietylamo-but-2-ín)oxyxantón (VIB 100), a
- 3-(4-morfolino-but-2-ín)oxyxantón (VIB 96).

21. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jeden alebo viac derivátov flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými vehikulami.

22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 21 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac antineoplastických alebo cytostatických látok.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 22, vyznačujúci sa tým, že antineoplastická látka je vybraná z paclitaxelu alebo docetaxelu.

24. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 na použitie ako modulátor viacnásobnej rezistencie na liečivá pri chemoterapii rakoviny alebo ako antiproliferatívny liek.

25. Deriváty flavónov, xantónov a kumarínov podľa nároku 24, kde viacnásobná rezistencia na liečivá je sprostredkovaná pomocou P-glykoproteínu.

26. Použitie derivátov flavónov, xantónov a kumarínov všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo solvátov,
kde

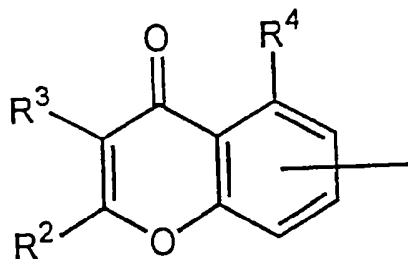
R a R¹ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená:

nižší C₁₋₆alkyl, alebo karbocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, alebo

R a R¹ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria štyri- až osemčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať jeden alebo viaceré ďalšie heteroatómy vybrané z N, O alebo S, pričom tento heterocyklický kruh je voliteľne substituovaný nižšou C₁₋₄alkylovou skupinou alebo benzylovou skupinou;

Z znamená:

(A)



kde

R^2 a R^3 sú každý nezávisle vybraný zo skupiny:

(i) vodík, (ii) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbo-
cyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových
atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje
5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú
nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO_2 , (f) CF_3 , (g) nižší C_{1-4} alkyl (zvlášť CH_3),
(h) SCH_3 , (i) NHCOCH_3 , (j) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, kde R^6 a R^8 , sú rovnaké alebo rôzne a každý
znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl, (k) OR^{10} , kde R^{10} znamená H alebo nižší C_{1-6} alkyl,
ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo
substituovaný skupinou NRR^1 , kde R a R^1 sú určené vyššie, a (l) OCOR^{11} , kde R^{11}
znamená H alebo nižší C_{1-4} alkyl,

(iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO_2 , (viii) nasýtená alebo nenasýtená nižšia C_{1-6}
priama alebo rozvetvená uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná
alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:
Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , (ix) NHCOCH_3 , (x) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, (xi) SR^{10} , (xii) OR^{10} a (xiii)
 OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie;

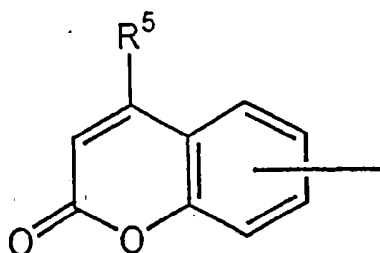
alebo

R^2 a R^3 spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický
alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú
vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený
alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými
substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 ; nižší C_{1-4} -
alkyl, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené
vyššie; a

R^4 znamená vodík alebo OR^{10} , kde R^{10} je určený vyššie

alebo

(B)



kde R⁵ znamená vodík alebo a nižšiu C₁₋₆ priamu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu neoplaziem.

27. Použitie podľa nároku 26, kde deriváty flavónov, xantónov a kumarínov sú určené v niektorom z nárokov 1 až 20.

28. Použitie podľa nároku 26 alebo 27, kde neoplazmy sú lokalizované v maternici, vaječníkoch alebo prsníkoch.

29. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 26 až 28 na výrobu lieku na liečenie rakovinových buniek rezistentných na paclitaxel a docetaxel.

30. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 26 až 29 na výrobu anti-proliferatívneho lieku na kombinovanú terapiu.

31. Použitie podľa nároku 30 na výrobu antiproliferatívneho lieku spolu v kombinácii s jedným alebo viacerými antineoplastickými alebo cytostatickými látkami.

32. Použitie podľa nároku 31, kde antineoplastické alebo cytostatické látky sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z antracyklínov, epipodofylotoxínov, aktinomycínu D, vinca-alkaloidov, kolchicínov, paclitaxelu alebo docetaxelu.

33. Použitie podľa nároku 26 na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu menopauzových porúch a osteoporózy.