



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 01 974 T2 2004.02.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 212 312 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 01 974.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP00/08365

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 958 505.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/017985

(86) PCT-Anmeldetag: 28.08.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.06.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.04.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.02.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 311/30

C07D 311/36, C07D 311/16, C07D 311/86,
A61K 31/37, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:

9920912 03.09.1999 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Indena S.p.A., Mailand/Milano, IT

(72) Erfinder:

BOMBARDELLI, Ezio, I-20141 Milano, IT; VALENTI,
Piero, I-40139 Bologna, IT

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(54) Bezeichnung: DERIVATE VON FLAVONEN, XANTHONEN UND KUMARINEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Entwicklung der Multidrug-Resistenz stellt in der Krebsbehandlung ein erhöhtes Problem dar. Innerhalb der letzten zehn Jahre sind mehrere Mechanismen der Drugresistenz von Tumorzellen identifiziert worden. Es ist erwiesen worden, daß eine Art multipler Widerstandsfähigkeit (MDR) durch eine Energie abhängige, Membran gebundene Abflußpumpe vermittelt wird, bezeichnet als P-Glycoprotein (PGP) (Biochem. Biophys. Acta, 455, 152, 1976). PGP stellt ein Mitglied der ATP-Bindungs-Kassette mit niedriger Substratspezifität dar (Nature, 323, 448, 1986). Ein weiter Bereich an cytostatischen Medikamenten wie Anthracycline, Epipodophyllotoxine, Actinomyzin D, Vinca Alkaloide, Cholchicine und Taxol werden durch PGP vermittelten Abfluss eliminiert. Innerhalb der letzten Jahre ist erwiesen worden, daß eine Vielzahl an Substanzen PGP vermittelten Medikamenten-Abfluss zeigen, wodurch die Sensibilität gegen chemotherapeutische Mittel wiederhergestellt wird (Pharmacol. Rev. 42 155, 1990). Diese beinhalten Innenkanal-Blocker wie Verapamil (Cancer Res. 41 1967, 1981), Amiodaron (Cancer Res. 46 825, 1986), Propafenon (Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 34 321, 1993), Dihydropyridine (Cancer Res. 43 2267, 1983) und Phenothiazine (Mol. Pharmacol 35 105, 1989). Die in klinischen Studien erhaltenen ersten Ergebnisse veranschaulichen deutlich, daß die Modulation der MDR ein erfolgreicher Ansatz gegen hämatologische Malignitäten sein könnte, aber ernste Nebenwirkungen (kardielle Wirkungen, Immunosuppression und Nephrotoxizität) schließen eine optimale Dosierung der Modulatoren oftmals aus (Cancer 72, 3553, 1993). Daher sind dringend speziell gestaltete, hoch aktive Modulatoren mit eingeschränkten Nebenwirkungen erforderlich.

[0002] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neue Klasse von Verbindungen mit Strukturen, die auf bestimmte natürlich vorkommende und synthetische Flavonoide gerichtet sind und auf deren pharmazeutische Verwendungen.

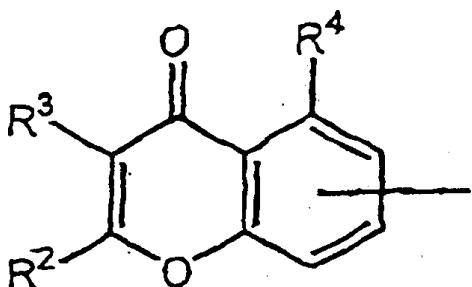
[0003] Daher wird gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat derselben, worin Rund R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen: niederes C₁₋₆-Alkyl oder eine carbocyclische Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, oder R und R¹ zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome enthalten kann, ausgewählt unter N, O oder S, wobei der heterocyclische Ring wahlweise mit einer niederen C₁₋₄-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe substituiert ist;

Z darstellt:

(A)

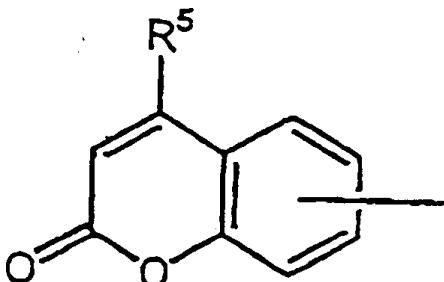


worin R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind unter:

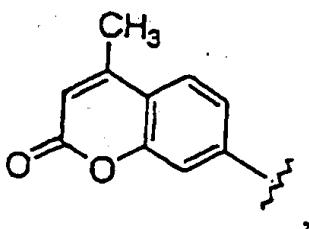
- (i) Wasserstoff, (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
- (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) niederes C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), worin R⁶ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (k)OR¹⁰, worin R¹⁰ darstellt H oder niederes C₁₋₆-Alkyl, das gesättigt oder ungesättigt und mit der Gruppe NRR¹ substituiert oder nicht substituiert sein kann, worin R und R¹ wie oben definiert sind, und (1) OCOR¹¹, worin R¹¹ H oder niederes C₁₋₄-Alkyl darstellt, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸),

(xi) SR^{10} , (xiii) OR^{10} und (xiii) OCOR^{11} , worin R^6 , R^8 , R^{10} und R^{11} wie oben definiert sind; oder R^2 und R^3 zusammengenommen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angebunden sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei jedliches Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , niederem C_{1-4} -Alkyl, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} und OCOR^{11} , worin R^6 , R^8 , R^{10} und R^{11} wie oben definiert sind; und

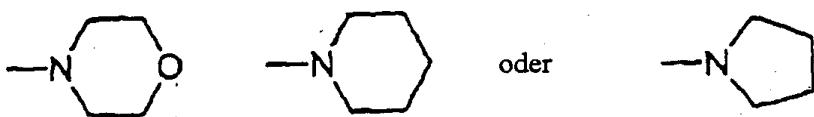
R^4 darstellt Wasserstoff oder OR^{10} , worin R^{10} wie oben definiert ist, oder



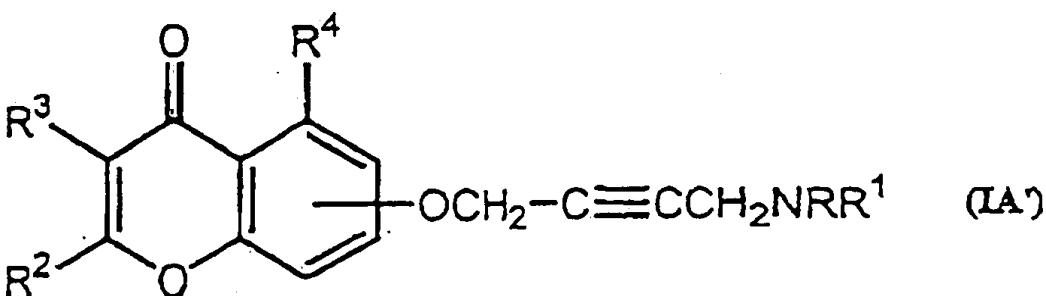
worin R^5 darstellt Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C_{1-6} -Hydrocarbylgruppe; die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO_2 und CF_3 , mit der Maßgabe, daß dann, wenn die Gruppe Z darstellt:



R und R^1 nicht Methyl sein können oder R und R^1 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, nicht bilden können:



Daher liefert die Erfindung in einem Aspekt Verbindungen der Struktur (IA'):



worin R^2 und R^3 jeweils unabhängig ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , niederem C_{1-4} -Alkyl(insbesondere CH_3), SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} und OCOR^{11} , worin R^6 , R^8 , R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder niederes C_{1-4} -Alkyl, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO_2 , (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C_{1-6} -Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO_2 und CF_3 , (ix) NHCOCH_3 , (x) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, (xi) SR^{10} , (xii) OR^{10} und (xii) OCOR^{11} , worin R^6 , R^8 , R^{10} und R^{11} wie oben definiert sind; oder

R^2 und R^3 zusammengenommen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angebunden sind, einen carbocycli-

schen oder heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei jegliches Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; und

R⁴ Wasserstoff oder OR¹⁰ darstellt, worin R¹⁰ wie oben definiert ist.

[0004] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind die, worin R, R¹ und R⁴ wie für die obige Formel (IA') definiert sind und

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff, (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), worin R⁶ und R⁸ gleich oder verschieden sind, und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (k) OR¹⁰, worin R¹⁰ darstellt H oder niederes C₁₋₆-Alkyl, das gesättigt oder ungesättigt und mit der Gruppe NRR¹ substituiert oder nicht substituiert sein kann, worin R und R¹¹ wie oben definiert sind, und (1) OCOR¹¹, worin R¹¹ darstellt H oder ein niederes C₁₋₄-Alkyl, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ und (xiii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0005] Innerhalb dieser Gruppe können R² und R³ Wasserstoff darstellen. Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind die, worin eines von R¹ oder R² Wasserstoff ist und das andere ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: (i) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring jeweils 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder ein niederes C₁₋₄-Alkyl, (ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰ (xi) OR¹⁰ und (xii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0006] Innerhalb dieser bevorzugten Gruppe von Verbindungen ist eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen die, worin R² Wasserstoff ist und R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: (i) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder niederes C₁₋₄-Alkyl darstellt; (ii) Cl; (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃ substituiert sein kann, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ und (xii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0007] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind die, worin R³ Wasserstoff ist und R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: (i) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder niederes C₁₋₄-Alkyl darstellen; (ii) Cl; (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃ substituiert sein kann, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R₈), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ und (xii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0008] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, worin R² eine gesättigte oder ungesättigte, vorzugsweise aromatische, carbocyclische oder heterocyclische Gruppe darstellt, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 bis 6 Ringatome enthält, jedes der Heteroatome ausgewählt ist aus N, O und S, wobei jeder der

Substituenten unabhängig von den anderen ausgewählt ist aus einer Gruppe, bestehend aus: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederm C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹ worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind. Für diese Verbindungen wird R³ vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, Cl, Br, F, OH, NO₂, einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

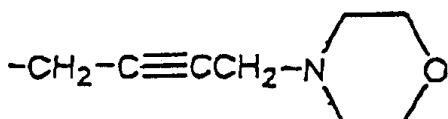
[0009] Alternativ kann die Verbindung R³ eine substituierte oder unsubstituierte, vorzugsweise aromatische, carbocyclische oder heterocyclische Gruppe darstellen, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederes C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0010] Für diese Verbindungen wird R² vorzugsweise aus einer Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, Cl, Br, F, OH, NO₂, einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0011] Wo R² und/oder R³ eine substituierte carbocyclische oder heterocyclische Gruppe darstellt, werden die Substituenten an der carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe vorzugsweise aus OH oder OR¹⁰ ausgewählt, worin R¹⁰ wie für Formel I definiert ist.

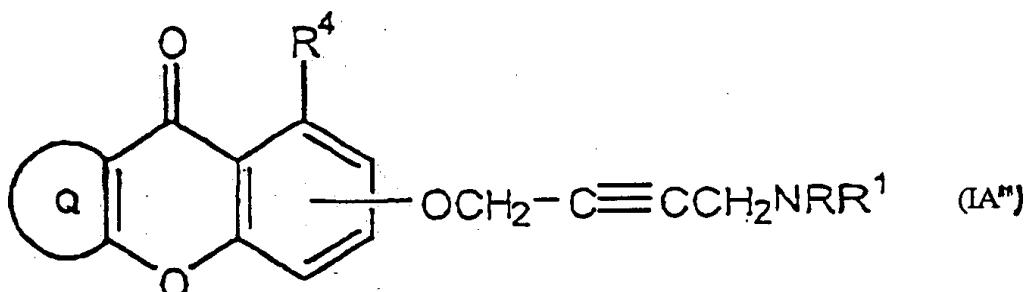
[0012] Eine besonders bevorzugte carbocyclische Gruppe ist Phenyl oder Phenyl, das durch 1 bis 3 OH- oder OR¹⁰-Gruppen substituiert ist. Für diese Verbindungen stellt R¹⁰ vorzugsweise Methyl oder



dar.

[0013] Ebenso bevorzugt sind Verbindungen, in denen eines von R² oder R³ H oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe darstellt, wobei Methyl besonders bevorzugt wird.

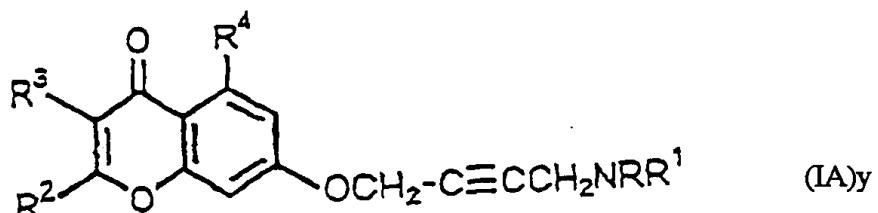
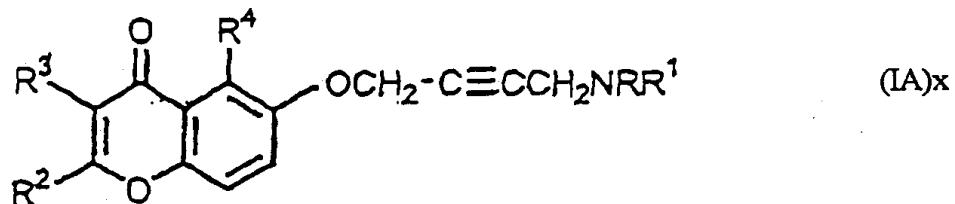
[0014] Die Erfindung liefert ebenso eine Verbindung der Formel I mit der Struktur (IA''):



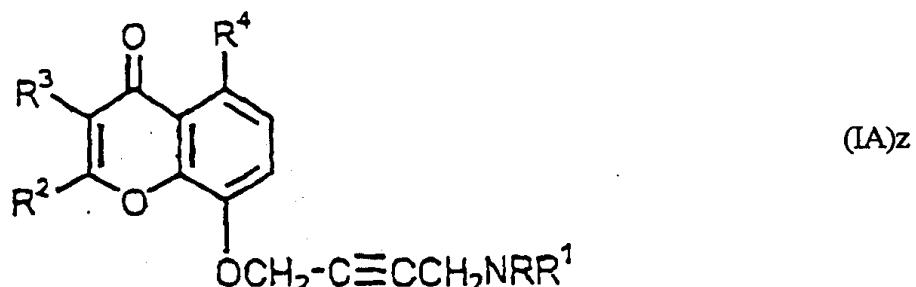
worin R, R¹ und R⁴ wie für Formel I definiert sind und R² und R³ zusammengenommen den Ring Q darstellen, wobei der Ring Q ein carbocyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Ringatomen ist, jegliches Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederm C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind.

[0015] Für diese Verbindungen stellt Q einen carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Ring dar, wobei das Heteroatom ausgewählt ist aus N, O oder S, wobei der Ring unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederm C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie für Formel I definiert sind, substituiert sein kann. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen, in denen der Ring Q einen Benzen- oder Pyridinring darstellt.

[0016] Der Substituent Z kann an jeder Position in dem aromatischen Ring angebracht sein. Daher beinhalten die oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IA') oder (IA'') Verbindungen mit den Strukturen (IA)x, (IA)y und (IA)z:



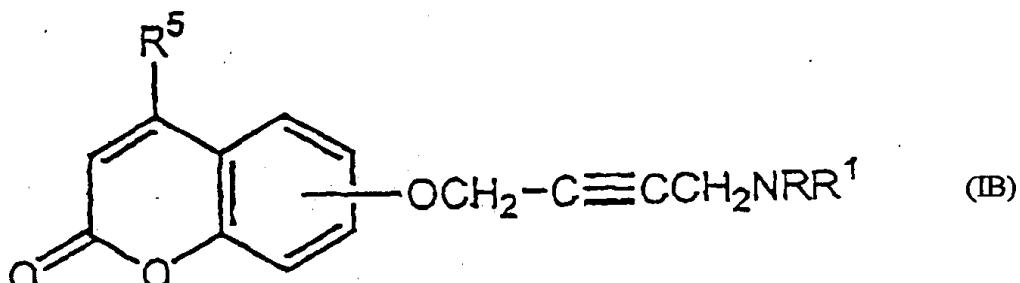
und



worin R, R¹, R², R³ und R⁴ wie oben definiert sind.

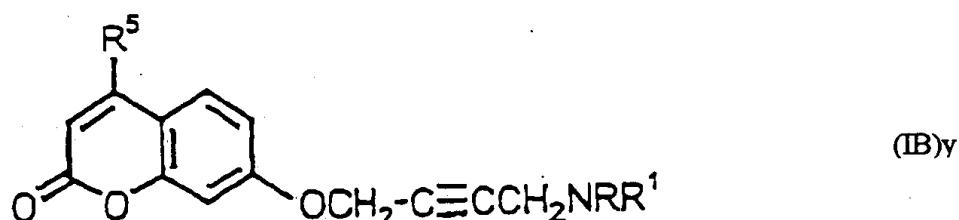
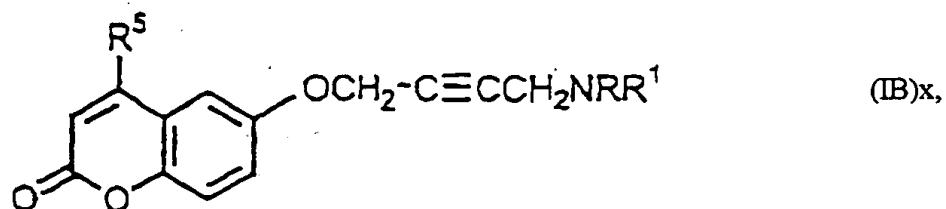
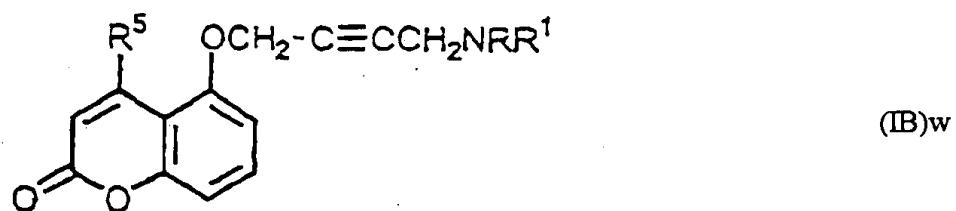
[0017] Für die oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IA') oder (IA'') stellt R⁴ vorzugsweise H, OH oder OCH₃ dar.

[0018] Die Erfindung liefert weiterhin Verbindungen der Formel I mit der Struktur (IB):



worin R und R¹ wie für Formel I definiert sind und R⁵ H oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe darstellt, die wahlweise mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃. In einer bevorzugten Ausführungsform stellt R⁵ H oder Methyl dar.

[0019] Für die oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IB) kann der Substituent Z an jeder Position in dem aromatischen Ring angebracht sein. Daher beinhalten die oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IB) Verbindungen mit den Strukturen (IB)w, (IB)x, (IB)y und (IB)z:



und



worin R, R¹ und R⁵ wie wie Formel (n definiert sind.

[0020] Für die Verbindungen der Formeln (I), (IA'), (IA'') oder (IB) sind die Substituenten R und R¹ gleich oder verschieden und vorzugsweise stellt jeder eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine C₅₋₈-Cycloalkylgruppe dar. Innerhalb dieser Gruppe von Verbindungen werden R und R¹ vorzugsweise unabhängig voneinander aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl oder einer-Cyclohexylgruppe ausgewählt.

[0021] In einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen bilden die R- und R¹-Gruppen, zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen heterocyclischen Ring. Von diesen bilden R und R¹ vorzugsweise, zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidin-, Piperidin-, Poperazin-, N-Methylpiperazin, N-Benzylpiperazin- oder eine Morpholingruppe.

[0022] Es wird zu erkennen sein, daß die Verbindungen der Formel (n eine basische Aminofunktion aufweisen und daher mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren, wie zum Beispiel Salzsäure und Phosphorsäure, zu einem Säureadditionssalz umgewandelt werden können. Derartige Salze sind in der Erfindung ebenfalls enthalten.

[0023] Die Verbindungen der Formel (I) können herkömmlich durch ein Verfahren, umfassend die Schritte:
(i) Umsetzung eines Hydroxyderivats, Z-OH, mit Propargylbromid, um eine Alkin, Z-OCH₂-C≡H zu bilden; und
(ii) Umsetzung des Alkins, Z-OCH₂-C≡H, mit einem Amin, HNRR¹, hergestellt werden.

Ein solches Verfahren bildet einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung.

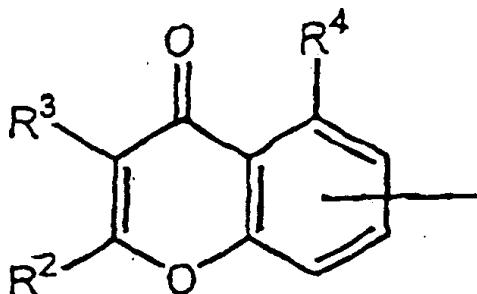
[0024] Die Erfindung liefert weiterhin eine Verbindung der Formel (I), wie oben beschrieben, zur Verwendung als einen Modulator für Multidrug-Resistenz bei der Krebs-Chemotherapie oder ein antiproliferates Medikament. Insbesondere sind die Verbindungen der Formel (I) besonders bei der Modulation von Multidrug-Resistenz, vermittelt durch P-Glycoprotein, verwendbar.

[0025] Die Erfindung liefert weiterhin Verbindungen der Formel (I):

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat derselben, worin R und R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen: niederes C₁₋₆-Alkyl oder eine carbocyclische Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, oder R und R¹ zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome enthalten kann, ausgewählt unter N, O oder S, wobei der heterocyclische Ring wahlweise mit einer niederen C₁₋₄-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe substituiert ist;

Z darstellt:

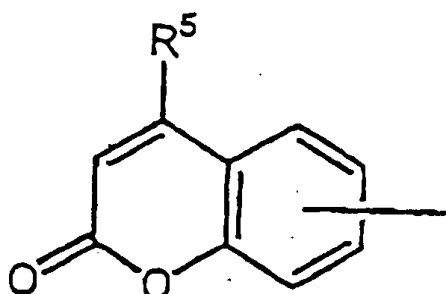
(A)



worin R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff, (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), worin R⁶ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (k) OR¹⁰, worin R¹⁰ darstellt H oder niederes C₁₋₆-Alkyl, das gesättigt oder ungesättigt und mit der Gruppe NRR¹ substituiert oder nicht substituiert sein kann, worin R und R¹ wie oben definiert sind, und (1) OCOR¹¹, worin R¹¹ H oder niederes C₁₋₄-Alkyl darstellt, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ und (xiii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; oder R² und R³ zusammengenommen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angebunden sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei jediges Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; und

R⁴ darstellt Wasserstoff oder OR¹⁰, worin R¹⁰ wie oben definiert ist, oder



worin R⁵ darstellt Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Neoplasmen, insbesondere denen, die sich in der Gebärmutter, im Eierstock oder der Brust befinden. Weiterhin können diese Verbindungen der Formel (I) insbesondere bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Paclitaxel oder Docetaxel resistenten Krebszellen anwendbar sein.

[0026] Die Verbindungen der Formel I können ebenso vorteilhaft als ein antiproliferatives Medikament in

Kombinationstherapien eingesetzt werden, die die kombinierte Verwendung einer Verbindung der Formel (I) mit ein oder mehreren antineoplastischen oder zytostatischen Mitteln beinhalten, wie Paclitaxel oder Docetaxel. Die Kombinationstherapie kann ebenso die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) mit ein oder mehreren antineoplastischen oder zytostatischen Mitteln beinhalten, einschließlich Anthracycline, Epipodophyllotoxine, Actinomycin D, Vinca Alkaloide, Colchicine, Paclitaxel oder Docetaxel. Eine solche Kombinationstherapie bildet einen weiteren Aspekt der Erfindung.

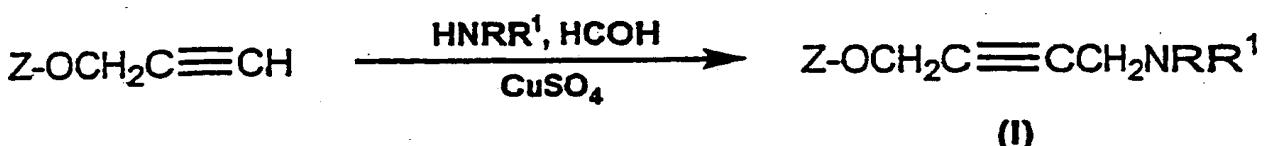
[0027] Die Verbindungen der Erfindung können ebenso bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von menopausalen Erkrankungen oder Osteoporose verwendbar sein.

[0028] Die Erfindung liefert weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit ein oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen umfaßt. Eine solche Zusammensetzung kann ebenso ein oder mehrere antineoplastische oder zytostatische Mittel umfassen, wie Paclitaxel oder Docetaxel.

[0029] Die Erfindung wird nun anhand veranschaulichender Beispiele und unter Berücksichtigung der beiliegenden Formelzeichnungen beschrieben.

Beispiele

Beispiel 1 Allgemeine Bedingungen zum Erhalt der Propinyloxy-Derivate



[0030] Ein Gemisch aus einem Hydroxy-Derivat (0,01 mol), K_2CO_3 (0,02 mol), KI (0,001 mol), Propargylbromid (0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde mit einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert.

Beispiel 2 Herstellung von 7-Propinyloxy-4'-methoxyisoflavan

[0031] Ein Gemisch aus 7-Hydroxy-4'-methoxyisoflavan (2,68 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluol kristallisiert. Dies ergab 2,75 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 145–146 °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).

Beispiel 3 Herstellung von 7-Propinyloxyisoflavan

[0032] Ein Gemisch aus 7-Hydroxyisoflavan (2,38 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluol kristallisiert. Dies ergab 2,1 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 130–131 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,6 (m, 1H); 4,8 (s, 2H), 6,99–8,28 (m, 7H).

Beispiel 4 Herstellung von 7-Propinylox-2-methyl-4'-methoxyisoflavan

[0033] Ein Gemisch aus 7-Hydroxy-2-methyl-4'-methoxyisoflavan (2,82 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heißfiltriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluol kristallisiert. Dies ergab 2,24 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 139 – 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).

Beispiel 5 Herstellung von 7-Propinylo-5-hydroxy-4'-methoxyisoflavan

[0034] Ein Gemisch aus 5,7-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavan (2,84 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heißfiltriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluol kristallisiert. Dies ergab 2,25 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 174–176°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).

Beispiel 6 Herstellung von 7,4'-Dipropinloxyisoflavan

[0035] Ein Gemisch aus 5,7-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavan (2,54 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,72 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 2,31 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 162 – 163 °C; 1H -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).

Beispiel 7 Herstellung von 1-Propinloxyxanthen-9-on

[0036] Ein Gemisch aus 3-Hydroxyxanthen-9-on (2,12 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 2,0 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 168–169°C; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,56 (m, 1H); 4,94 (s, 2H); 6,95–8,33 (m, 7H).

Beispiel B. Herstellung von 2-Propyloxyxanthen-9-on

[0037] Ein Gemisch aus 2-Hydroxyxanthen-9-on (2,12 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 2,25 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 153–154°C; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,58 (m, 1H); 4,8 (s, 2H); 7,35–8,38 (m, 7H).

Beispiel 9. Herstellung von 3-Propinyloxyxanthen-9-on

[0038] Ein Gemisch aus 3-Hydroxyxanthen-9-on (2,12 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 2,25 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 142 – 144 °C; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,61 (m, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,98–8,38 (m, 7H).

Beispiel 10. Herstellung von 7-Propinyloxyflavon

[0039] Ein Gemisch aus 7-Hydroxyflavon (2,38 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 2,58 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 199–200°C; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,6 (m, 1H); 4,8 (s, 2H); 6,75 –8,18 (m, 9H).

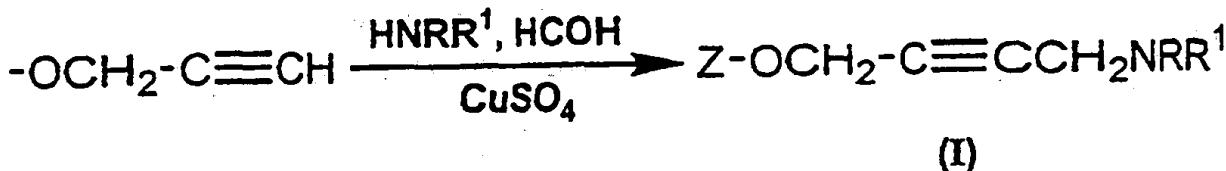
Beispiel 11 Herstellung von 7-Propinyloxy-3-methylflavon

[0040] Ein Gemisch aus 7-Hydroxy-3-methylflavon (2,52 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 2,32 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 179–180°C 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,15 (s, 3H); 2,69 (m, 1H); 4,8 (s, 2H); 6,95–8,25 (m, 8H).

Beispiel 12 Herstellung von 7-Propinloxy-4-methylcoumarin

[0041] Ein Gemisch aus 7-Hydroxy-4-methylcoumarin (1,76 g, 0,01 mol), K_2CO_3 (2,8 g, 0,02 mol), KI (0,166 g, 0,001 mol), Propargylbromid (1,78 g, 0,015 mol) und Aceton (100 ml) wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Toluuen kristallisiert. Dies ergab 1,93 g eines Produkts mit den folgenden Merkmalen: Smp. 140–141°C; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,4 (s); 2,69 (m); 4,8 (s, 2H); 6,15–7,58 (m, 4H).

Beispiel 13. Allgemeine Bedingungen zum Erhalt der Aminopropyloxy-Derivate



[0042] Eine Lösung aus Formaldehyd (0,5 ml), ausgewähltes Amin (6 mmol) und CuSO₄ (0,1 g) in EtOH/H₂O (20 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (4,6 mmol) in EtO/H₂O (20 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (30 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rest durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluol/Aceton 4/1) gereinigt und durch ein geeignetes Lösungsmittel kristallisiert.

Beispiel 14 7- 4-Piperidinobut-2-in)oxy-4'-methoxyisoflavan (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 15)

[0043] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Piperidin (0,85 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,08 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluol/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,63 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 95–97°C; ¹H-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).

Beispiel 15 7- 4-Morpholinobut-2-in)-oxy-4'-methoxyisoflavan (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 17)

[0044] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,08 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluol/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,62 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 98–100°C; ¹H-NMR δ: 2,43–2,61 (m, 4H); 3,3 (s, 2H); 3,6–3,78 (s, 3H), 4,75 (s, 2H); 6,9–8,3 (m, 8H).

Beispiel 16. 7-[4-(4-Benzol-piperazin-1-yl)but-2-in]-oxy-4'-methoxyisoflavan (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 16)

[0045] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Benzylpiperazin (1,76 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,08 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluol/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,1 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 98–100°C; ¹H-NMR δ: 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).

Beispiel 17. 7-(4-Pyrrolidinobut-2-in)-oxy-4'-methoxyisoflavan (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 91)

[0046] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Pyrrolidon (0,71 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,08 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluol/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,8 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 111–112°C; ¹H-NMR δ: 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).

Beispiel 18. 7-4-Diethylaminobut-2-in)-oxy-4'-methoxyisoflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 90)

[0047] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Diethylamin (0,73 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,08 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,2 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 73–75°C; ¹H-NMR δ: 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).

Beispiel 19. 7-(4-Diethylaminobut-2-in)-oxy-4'-methoxyisoflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 92)

[0048] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Diethylamin (0,73 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,94 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,62 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 79–80°C; ¹H-NMR δ: 1,03 (t, 6H); 2,5 (q, 4H); 3,49 (s, 2H); 4,84 (s, 2H); 7,0–8,26 (m, 9H).

Beispiel 20. 7-(4-Morpholinobut-2-in)oxyisoflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 93)

[0049] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,94 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,5 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 104–105°C; ¹H-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).

Beispiel 21. 7-(4-Morpholinobut-2-in)-2-oxy-methyl-4'-methoxyisoflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 105)

[0050] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,2 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,2 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 136–139°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).

Beispiel 22. 7-(4-Morpholinobut-2-in)-oxy-hydroxy-4'-methoxyisoflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 102)

[0051] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,2 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,84 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Öl, Salzsäuresalz, Smp. 120–123°C (Methanol-Ether); 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).

Beispiel 23. 7-(4-Bis-4-morpholinobut-2-in)-oxyisoflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 97)

[0052] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,2 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Li-

groin kristallisiert. Dies ergab 1,06 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 158–159°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).

Beispiel 24. 7-(4-Morpholinobut-2-in)-oxyflavon(siehe beilieaende Formelzeichnung VIB 103)

[0053] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,94 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,75 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 126–127°C; ¹H-NMR δ: 2,56 (m, 4H); 3,35 (s, 2H); 3,7 (m, 4H); 4,86 (m, 2H); 6,79 – 8,2 (m, 9H). Masse: m/z 374 (m+, 14,38), 238 (100), 137 (82,79).

Beispiel 25. 7-(4-Morpholinobut-2-in)-oxy-3-methylflavon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 104)

[0054] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (3,09 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfluß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,78 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 139–140°C; ¹H-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).

Beispiel 26. 7-(4-Morpholinobut-2-in)oxy-4-methylcoumarin (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 95).

[0055] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,14 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,9 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 125–126°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).

Beispiel 27. 7-(4-Diethylaminobut-2-in)-oxy-4-methylcoumarin (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 94)

[0056] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,73 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,14 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,9 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 108–110°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).

Beispiel 28. 1-(4-Morpholinbut-2-in)-oxyxanthon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 99)

[0057] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morpholin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,5 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,8 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 98–101°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).

Beispiel 29. 1-(4-Diethylaminobut-2-in)-oxyxanthon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 98)

[0058] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Diethylamin (0,73 g, 0,01 mol) und CuSO₄ (0,2 g) in EtOH/H₂O (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,5 g, 0,01 mol) in EtOH/H₂O (40 ml) gegeben. Es wurde H₂SO₄ zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfloß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH₃ (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lö-

sungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,64 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 70–72°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).

Beispiel 30. 2-(4-Morpholinobut-2-in)-oxyxanthon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 101

[0059] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morphin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO_4 (0,2 g) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,5 g, 0,01 mol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) gegeben. Es wurde H_2SO_4 zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfluß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH_3 (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,8 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 105–106°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).

Beispiel 31. 2-(4-Diethylaminobut-2-in)-oxyxanthon siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 100

[0060] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Diethylamin (0,73 g, 0,01 mol) und CuSO_4 (0,2 g) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,5 g, 0,01 mol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) gegeben. Es wurde H_2SO_4 zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfluß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH_3 (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 0,64 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 66–68°C; $^1\text{H-NMR}$ δ: 1,08 (t, 6H); 2,54 (q, 4H); 3,5 (m, 2H); 4,86 (m, 2H); 7,35–8,38 (m, 7H).

Beispiel 32. 3-(4-Morpholinobut-2-in)-oxyxanthon (siehe beiliegende Formelzeichnung VIB 96

[0061] Eine Lösung aus Formaldehyd (1 ml), Morphin (0,87 g, 0,01 mol) und CuSO_4 (0,2 g) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) wurde zu einer Lösung aus Propinyloxy-Derivat (2,5 g, 0,01 mol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) gegeben. Es wurde H_2SO_4 zugegeben, bis der pH 8 betrug und das Gemisch wurde unter Rückfluß 24 Stunden erhitzt. Es wurde NH_3 (60 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Eluent: Toluen/Aceton 4/1) gereinigt und durch Ligroin kristallisiert. Dies ergab 1,5 g eines Produktes mit den folgenden Merkmalen: Smp. 126–128°C; $^1\text{H-NMR}$ δ: 2,56 (m, 4H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (m, 4H); 4,86 (m, 2H); 6,97–8,37 (m, 7H).

Biologische Bewertung

[0062] Die Verbindungen VIB 16, VIB 94, VIB 99 und VIB 100 wurden auf ihre Zytotoxizität gegen Medikamenten resistente Krebszellen, sowohl allein als auch in Kombination mit Paclitaxel getestet. Die Ergebnisse dieser Studien werden nachstehend angezeigt.

[0063] Wurden diese Verbindungen allein getestet, ist herausgefunden worden, daß sie gegen Medikamenten resistente Krebszellen relativ niedrige Zytotoxizität besitzen ($\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{M}$).

[0064] Die Verbindungen wurden dann in Kombination mit Paclitaxel auf ihre zytotoxische Aktivität gegen die Medikamenten resistenten Brustkrebszellen MDA-435/LCC6-MDR bewertet. In den Experimenten wurden die Verbindungen in Kombination mit Paclitaxel verwendet, wobei das Paclitaxel bei einer Konzentration von 1 mM vorlag. Der IC_{50} des Paclitaxels sank um das 2- bis 4fache, wenn es in Kombination mit jeder der Verbindungen verwendet wurde, das heißt, 426 nM bis 210 bis 110 nM, im Vergleich zu Paclitaxel allein. Infolgedessen kann das Paclitaxel in Gegenwart dieser Verbindungen seine ausgezeichnete inhibitorische Aktivität gegen die Medikamenten resistenten Krebszellen zurückgewinnen.

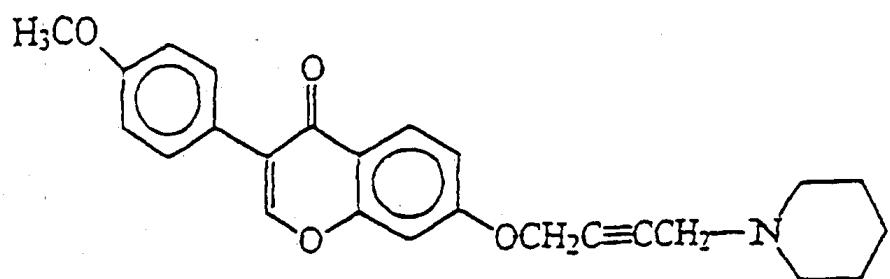
Verbindung	IC ₅₀ /nM	%-Reduzierung des IC ₅₀ von Paclitaxel
Paclitaxel	426	-
VIB 16 + Paclitaxel	136	67
VIB 94 + Paclitaxel	210	50
VIB 99 + Paclitaxel	200	53
VIB 100 + Paclitaxel	110	70

Tabelle 1

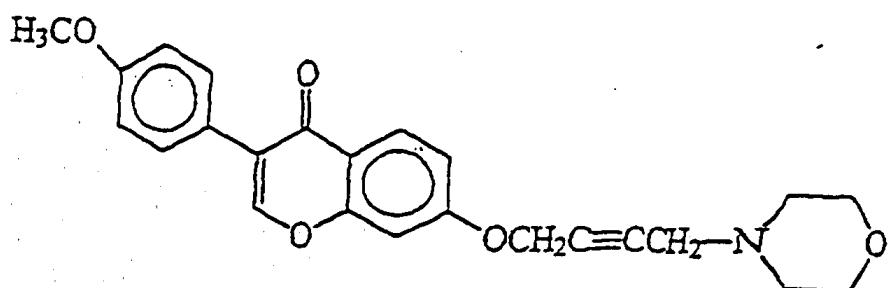
Experimentell

[0065] Die Behandlung besteht darin, daß die MDA-435/LCC-MDR-Zellen in Gegenwart oder Abwesenheit des Rücklaufmittels der Verbindungen (1 µM) gleichzeitig *in vitro* 72 Stunden Paclitaxel ausgesetzt werden. Die Einschätzung der Zytotoxizität, das heißt, die Zellwachstumsinhibition, wurde gemäß der Verfahren von Skehan et al., bestimmt, wie in J. Nat. Cancer Inst., 82 1107, 1990 erörtert.

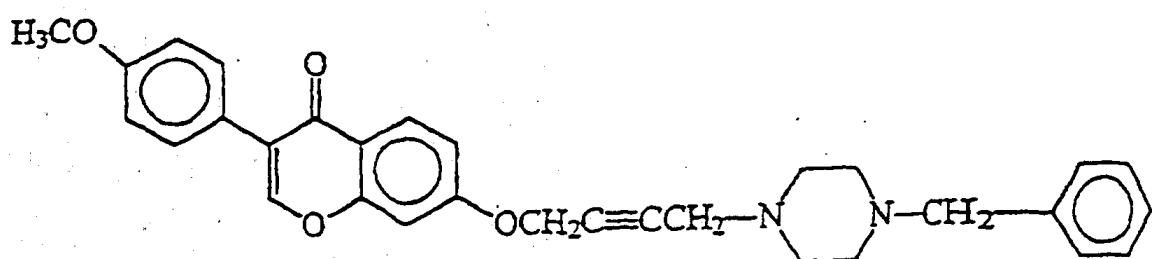
[0066] Kurz gesagt, die Zellen wurden mit 400 bis 1.200 Zellen/Vertiefung in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen (well plates) plattiert und vor der Arzneimittelgewöhnung bei 37°C 15 bis 18 Stunden inkubiert, um Anlagerung der Zellen zu ermöglichen. Die Verbindungen wurden in 100%igem DMSO solubilisiert und in RPMI-1640, das 10 mM HEPES enthält, weiter verdünnt. Nach einer Inkubation von 72 Stunden wurden zu jeder Vertiefung 100 µl eiskalte 50%ige TCA zugegeben und 1 Stunde bei 4 °C inkubiert. Die Platten wurden dann fünfmal mit Leitungswasser gewaschen, um das TCA, Metabolite niederem Molekulargewichts und Serumproteine zu entfernen. Zu jeder Vertiefung wurde Sulforhodamin B (SRB) (0,4%, 50 µl) zugegeben. Nach einer 5minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Platten fünfmal mit 0,1%iger Essigsäure gespült und luftgetrocknet. Der gebundene Farbstoff wurde mit 10 mM einer Tris-Base (pH 10,5) 3 Minuten auf einem Kreiselshaker gelöst. Die optische Dichte wurde bei 570 nm gemessen.



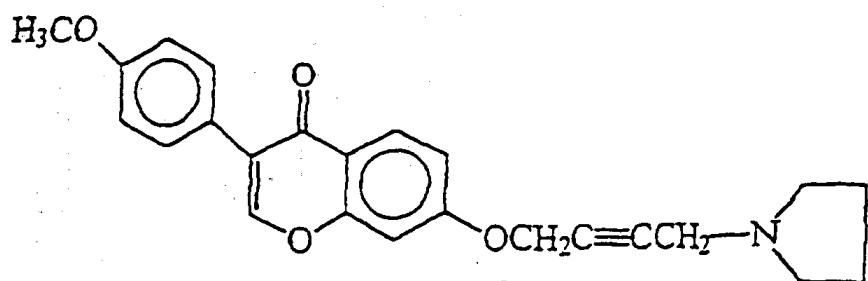
VIB 15



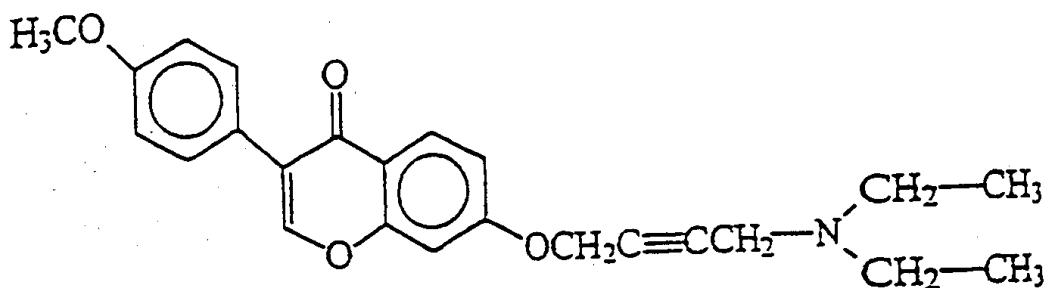
VIB 17



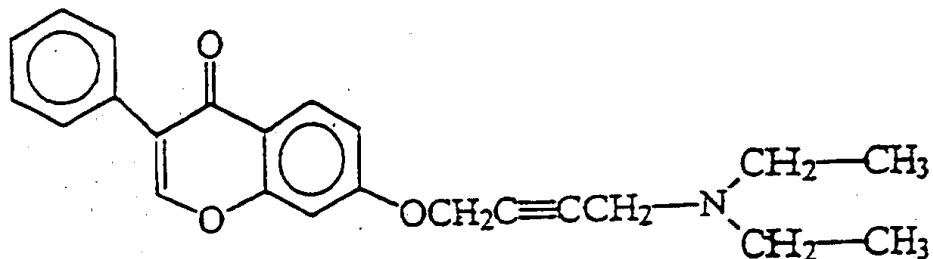
VIB 16



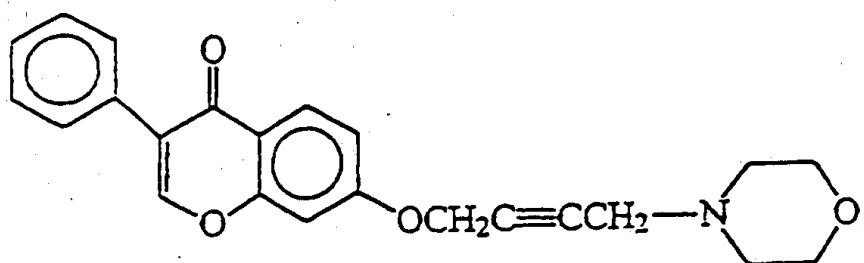
VIB 91



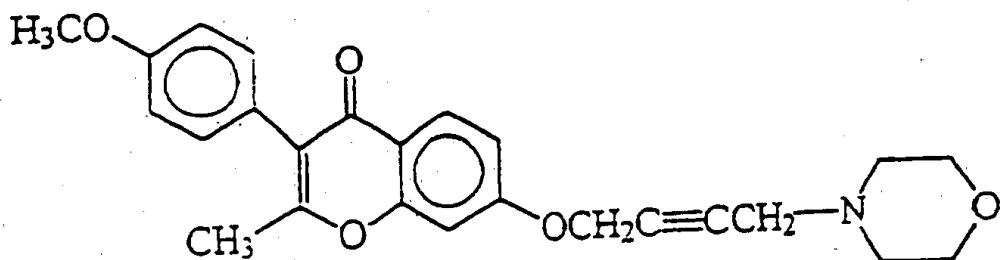
VIB 90



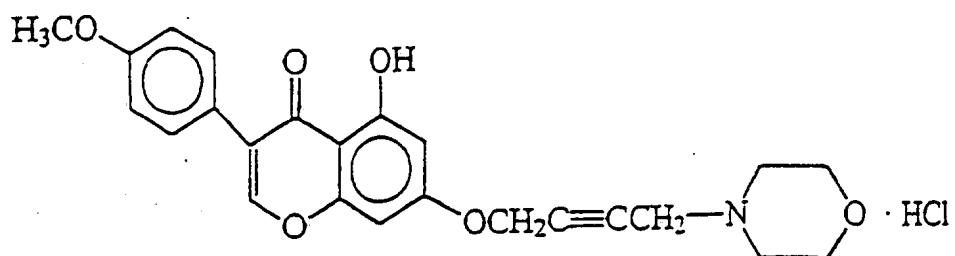
VIB 92



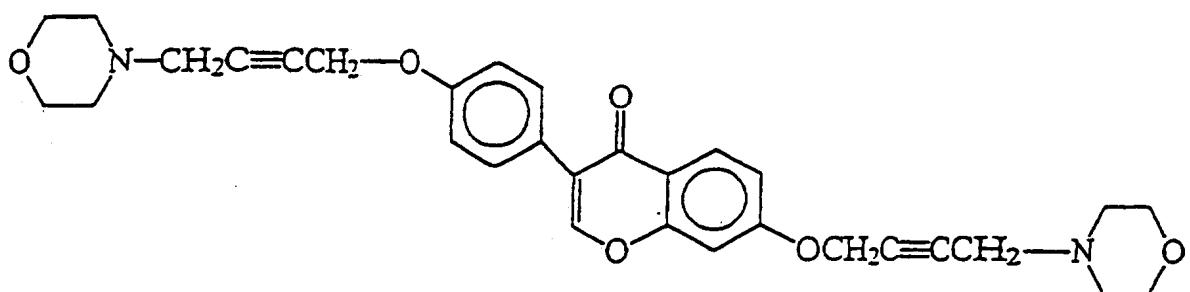
VIB 93



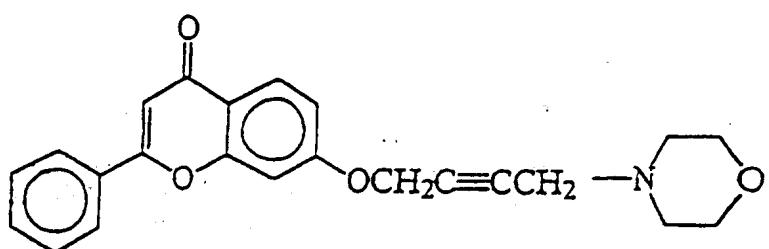
VIB 105



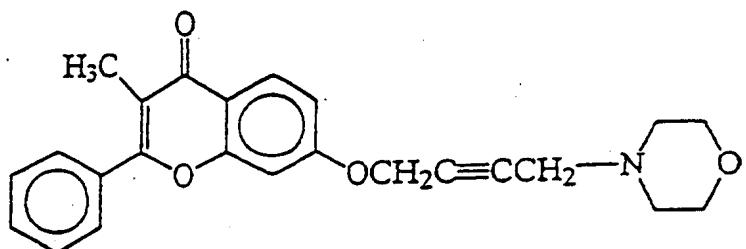
VIB 102



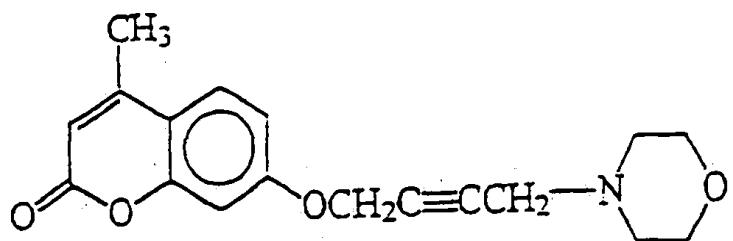
VIB 97



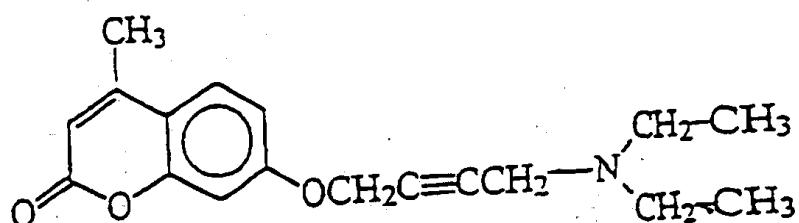
VIB 103



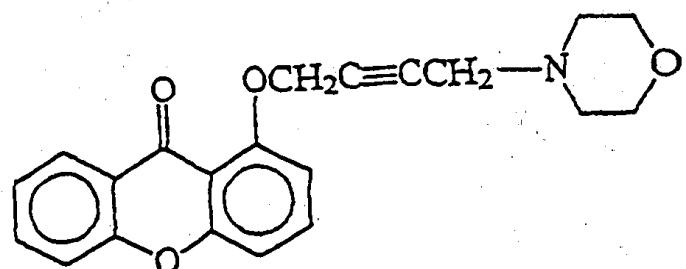
VIB 104



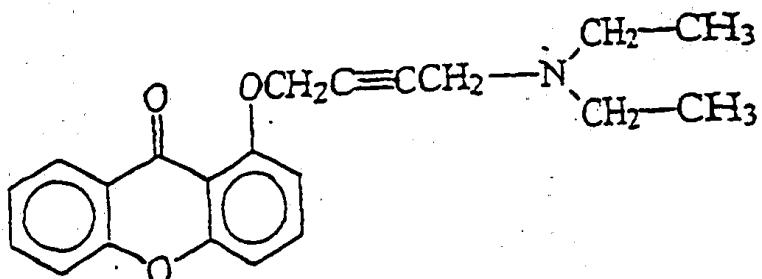
VIB 95



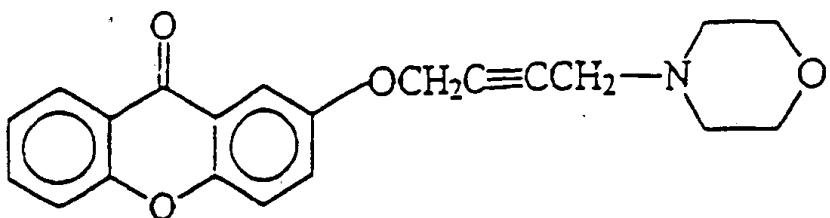
VIB 94



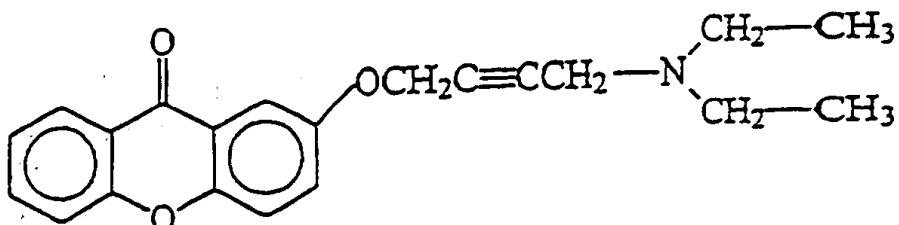
VIB 99



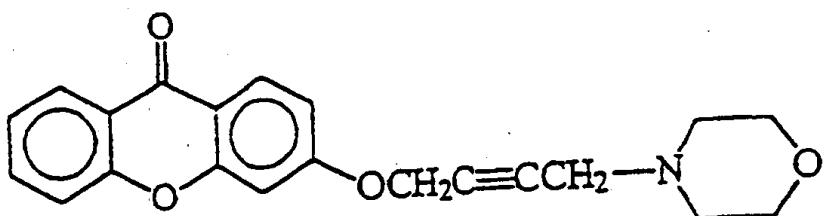
VIB 98



VIB 101



VIB 100



VIB 96

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):

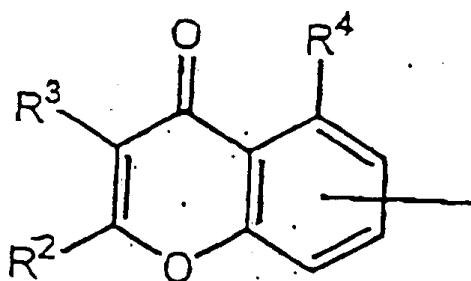


oder ein phärmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat derselben, worin R und R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen: niederes C₁₋₆-Alkyl oder eine carbocyclische Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, oder

R und R¹ zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome enthalten kann, ausgewählt unter N, O oder S, wobei der heterocyclische Ring wahlweise mit einer niederen C₁₋₄-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe substituiert ist;

Z darstellt:

(A)

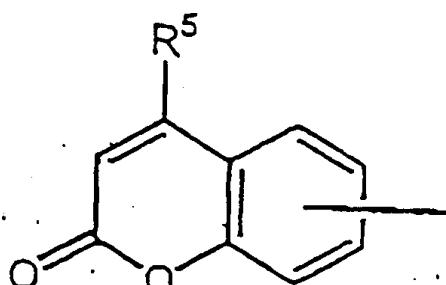


worin

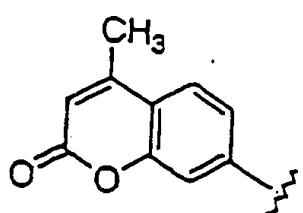
R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff, (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), worin R⁶ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (k) OR¹⁰, worin R¹⁰ darstellt H oder niederes C₁₋₆-Alkyl, das gesättigt oder ungesättigt und mit der Gruppe NRR¹ substituiert oder nicht substituiert sein kann, worin R und R¹ wie oben definiert sind, und (1) OCOR¹¹, worin R¹¹ darstellt H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃ (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ und (xiii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; oder R² und R³ zusammen genommen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angebunden sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei jedliches Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃ niederem C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; und R¹⁰ darstellt Wasserstoff oder OR¹⁰, worin R¹⁰ wie oben definiert ist, oder

(B)



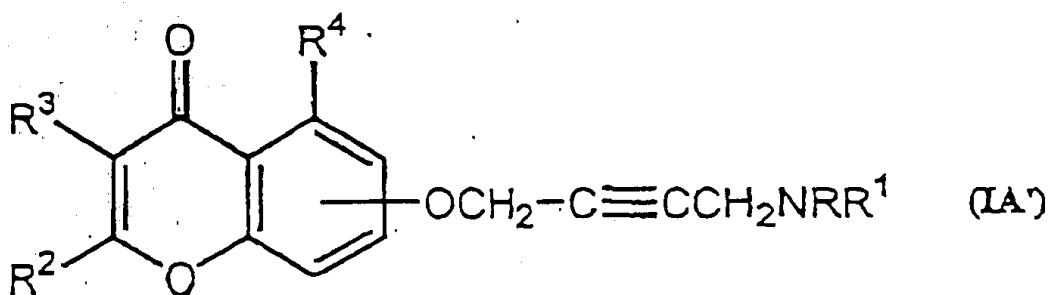
worin R⁵ darstellt Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C₁₋₄-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, mit der Maßgabe, dass dann, wenn die Gruppe Z darstellt:



R und R¹ nicht Methyl sein können oder R und R' zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, nicht bilden können:



2. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit der Struktur (IA'):



worin R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₄-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ und (xiii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; oder . R² und R³ zusammengenommen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angebunden sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei jediges Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der . carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; und R⁴ darstellt Wasserstoff oder OR¹⁰, worin R¹⁰ wie oben definiert ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin R, R¹ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind und worin R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff, (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) niederem C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), worin R⁶ und R⁸ gleich oder verschieden sind, und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (k) OR¹⁰, worin R¹⁰ darstellt H oder niederes C₁₋₆-Alkyl, das gesättigt oder ungesättigt und mit der Gruppe NRR¹ substituiert oder nicht substituiert sein kann, worin R und R¹ wie oben definiert sind, und (l) OCOR¹¹, worin R¹¹ darstellt H oder ein niederes C₁₋₄-Alkyl, (iii) Cl, (iv) Br, (v) F, (vi) OH, (vii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ und (xiii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin einer von R¹ oder R² Wasserstoff ist und der andere ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus (i) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring jeweils 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder ein niederes C₁₋₄-Alkyl, (ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) pH, (vi) NO₂, (vii) einer esättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ und (xii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R² eine substituierte oder unsubstituierte, vorzugsweise aromatische, carbocyclische oder heterocyclische Gruppe darstellt, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig voneinander ausge-

wählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

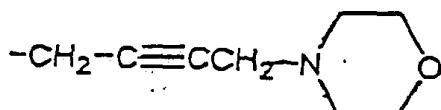
6. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin R³ eine substituierte oder unsubstituierte, vorzugsweise aromatische, carbocyclische oder heterocyclische Gruppe darstellt, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, jegliche Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem C₁₋₄-Alkyl(insbesondere CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, Cl, Br, F, OH, NO₂, einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ und OCOR¹⁰, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, Cl, Br, F, OH, NO₂, einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

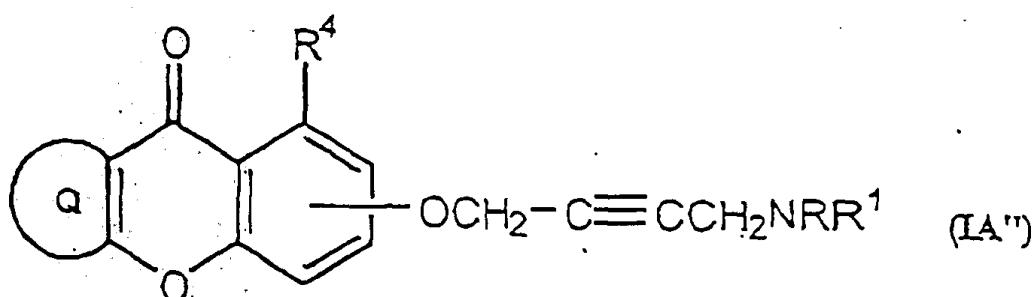
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin jegliche Substituenten auf der carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH oder OR¹⁰, worin R¹⁰ wie in Anspruch 1 definiert ist.

10. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin R¹⁰ darstellt Methyl oder



11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin einer der Reste R² oder R³ darstellt H oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe.

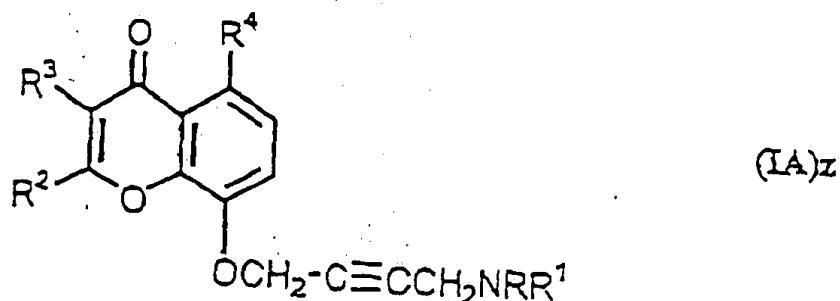
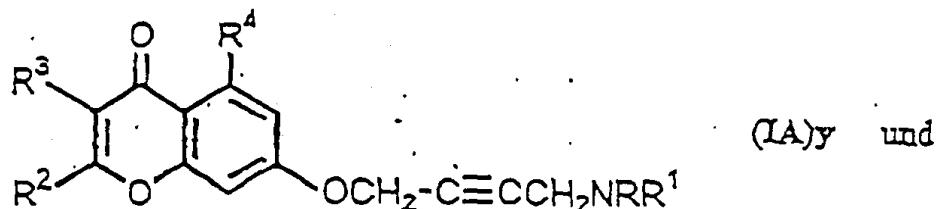
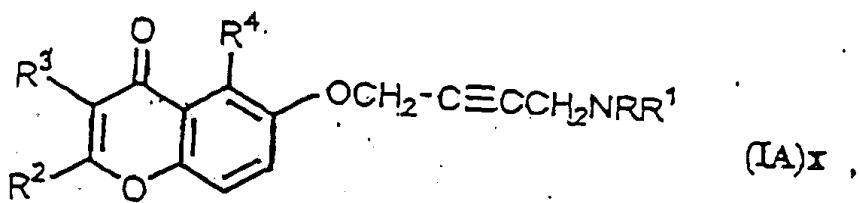
12. Verbindung der Formel (IA₁) gemäß Anspruch 2 mit der Struktur (IA''):



worin R, R¹ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind und R² und R³ zusammengenommen den Ring Q darstellen, wobei der Rind Q ein carbocyclischer oder heterocyclischer Ring mit oder 6 Ringatomen ist, jegliches Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederem Cl-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

13. Verbindung gemäß Anspruch 12, worin der Ring Q einen Benzol- oder Pyridinring darstellt.

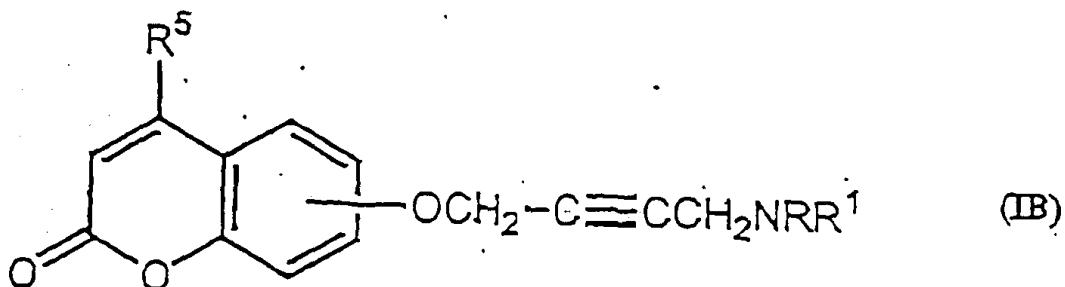
14. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche mit einer Struktur, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



worin R, R¹, R², R³ und R⁴ wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.

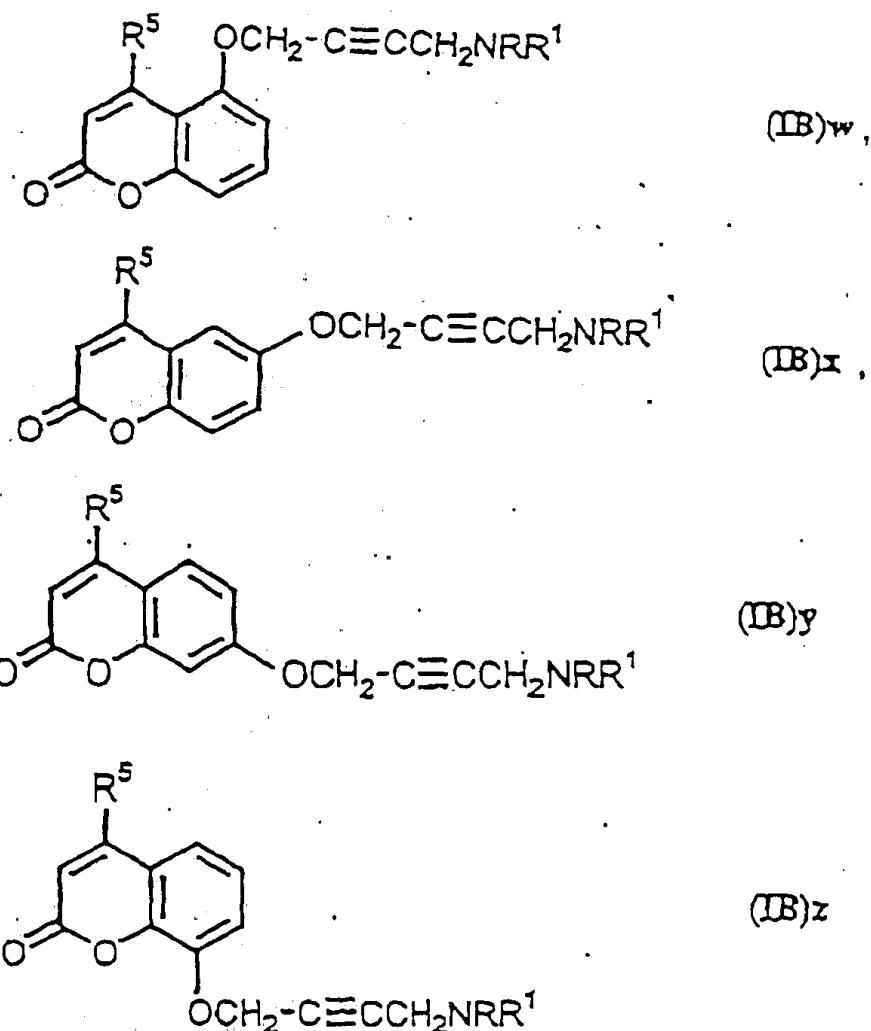
15. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin R⁴ darstellt H, OH oder OCH₃.

16. Verbindung der Formel (n gemäß Anspruch 1 mit der Struktur (IB):



worin R und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und R⁵ darstellt H oder eine geradkettige oder verzweigte niedrige C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃.

17. Verbindung gemäß Anspruch 16 mit einer Struktur, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



worin R, R¹ und R⁵ wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.

18. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin R und R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine C₅₋₈-Cycloalkylgruppe oder worin R und R¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen heterocyclischen Ring bilden.

19. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin R und R¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, eine Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperidin-, N-Benzylpiperidin- oder Morpholingruppe bilden

20. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt unter:

- 7-(4-Piperidinobut-2-yn)oxy-4'-methoxyisoflavan (VIB 15),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxy-4-methoxyisoflavan (VIB 17),
- 7-(4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)but-2-yn]oxy-4'-methoxyisoflavan (VIB 16),
- 7-(4 Pyrrolidinobut-2-yn)oxy-4-methoxyisoflavan (VIB 91.),
- 7-(4-Diethylaminobut-2-yn)oxy-4'-methoxyisoflavan (VIB 90),
- 7-(4-Diethylaminobut-2-yn)oxyisoflavan (VIB 92),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxyisoflavan (VIB 93),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxy-2-methyl-4-methoxyisoflavan (VIB 105),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxy-5-hydroxy-4'-methoxyisoflavan (VIB 102),
- 7-(4-bis-4-Morpholinobut-2-yn)oxyisoflavan (VIB 97),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxyflavon (VIB 103),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxy-3-methylflavon (VIB 104),
- 7-(4-Morpholinobut-2-yn)oxy-4-methylcumarin (VIB 95),
- 7-(4-Diethylaminobut-2-yn)oxy-4-methylcumarin (VIB 94),
- 1-(4-Morpholinobut-2-yn)oxyxanthone (VIB 99),

1-(4-Diethylaminobut-2-yn)oxyxanthon (VIB 98),
 2-(4-Morpholinobut-2-yn)oxyxanthon (VIB 101),
 2-(4-Diethylaminobut-2-yn)oxyxanthon (VIB 100) und
 3-(4-Morpholinobut-2-yn)oxyxanthon (VIB 96)

21. Verbindung der Formel (I), wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert, für die Verwendung als Modulator der Multidrug-Resistenz bei der Krebs-Chemotherapie oder als antiproliferatives Medikament.

22. Verbindung gemäß Anspruch 21, wobei die Multidrug-Resistenz durch P-Glycoprotein vermittelt wird.

23. Verwendung einer Verbindung (I):

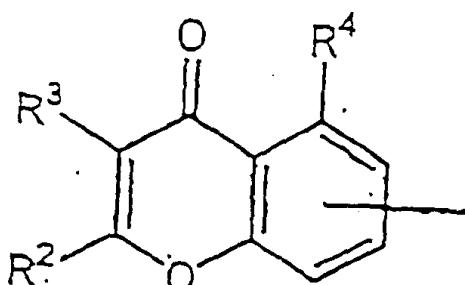


niederes C₁₋₄-Alkyl oder eine carbocyclische Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, oder Rund R¹ zusammen- genommen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome entfalten kann, ausgewählt unter N, O oder S, wobei der heterocyclische Rind wahlweise mit einer niederen C₁₋₄-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe substituiert ist;

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats derselben, worin R und R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen:

Z darstellt:

(A)



worin R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind unter:

(i) Wasserstoff, (ii) einer substituierten oder unsubstituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Gruppe, enthaltend 5 bis 10 Ringatome, wobei die Ringatome einen oder zwei Ringe bilden, worin der oder jeder Ring 5 oder 6 Ringatome enthält, wobei jegliche Heteroatome ausgewählt sind unter N, O und S, wobei jegliche Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) niederm C₁₋₄-Alkyl (insbesondere CH₃), (h) SCH₃ (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), worin R⁶ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils darstellen H oder niederes C₁₋₄-Alkyl, (k) OR¹⁰, worin R¹⁰ darstellt H oder niederes C₁₋₆-Alkyl, das gesättigt oder ungesättigt und mit der Gruppe NRR¹ substituiert oder nicht substituiert sein kann, worin R und R¹ wie oben definiert sind, und (l) OCOR¹¹, worin R¹¹ darstellt H oder niederes C₁₋₄-Alkyl,

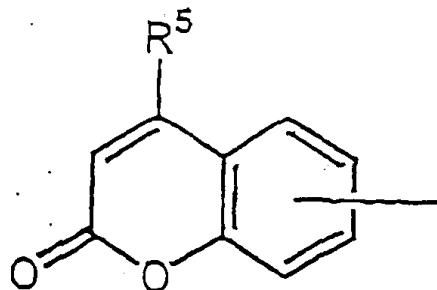
(ii) Cl, (iv) Br, (vi) F, (viii) OH, (viii) NO₂, (viii) einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten niederen C₁₋₆-Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, (ix) NHCOCH₃, (x) N(R⁶)(R⁸), (xi) SR¹⁰, (xii) OR¹⁰ und (xiii) OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸,

R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; oder

R² und R³ zusammengenommen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angebunden sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei jedliches Heteroatom ausgewählt ist unter N, O oder S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gesättigt oder ungesättig sein kann und wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt unter Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, niederm C₁₋₄-Alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ und OCOR¹¹, worin R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind; und

R⁴ darstellt Wasserstoff oder OR¹⁰, worin R¹⁰ wie oben definiert ist, oder

(B)



worin R⁵ darstellt Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte niedere C₁₋₆ Hydrocarbylgruppe, die wahlweise durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt unter Cl, Br, F, OMe, NO₂ und CF₃, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Neoplasmen.

24. Verwendung gemäß Anspruch 23, worin die Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 20 definiert ist.

25. Verbindung gemäß Anspruch 23 oder Anspruch 24, worin die Neoplasmen im Uterus, Ovar oder der Brust lokalisiert sind.

26. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 23 bis 24 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Paclitaxel- und Docetaxel-resistenten Krebszellen.

27. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 23 bis 24 bei der Herstellung eines antiproliferativen Medikaments für die Kombinationstherapie.

28. Verwendung gemäß Anspruch 27 bei der Herstellung eines antiproliferativen Medikaments in Kombination mit einem oder mehreren antineoplastischen oder cytostatischen Mitteln.

29. Verwendung gemäß Anspruch 28, worin das antineoplastische oder cytostatische Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Anthracyclinen, Epipodophyllotoxinen, Actinomycin D, Vinca-Alkaloiden, Colchicinen, Paclitaxel oder Docetaxel.

30. Verwendung gemäß Anspruch 23 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von die Menopause betreffenden Störungen und Osteoporose.

31. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend eine oder mehrere der Verbindungen da Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 22 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen.

32. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 31, zusätzlich umfassend eines oder mehrere antineoplastische oder cytostatische Mittel.

33. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 32, worin das antineoplastische Mittel ausgewählt ist unter Paclitaxel oder Docetaxel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen