

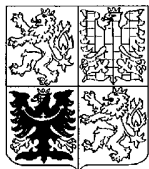
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 4599**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.06.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9712966**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**  
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03558**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/58913**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 213/50**

**C 07 D 209/12**

**C 07 C 233/33**

**A 61 K 31/44**

**A 61 K 31/40**

**A 61 K 31/12**

(71) Přihlašovatel:

INDENA S. P. A., Milano, IT;

(72) Původce:

Bombardelli Ezio, Milano, IT;

Valenti Piero, Milano, IT;

(74) Zástupce:

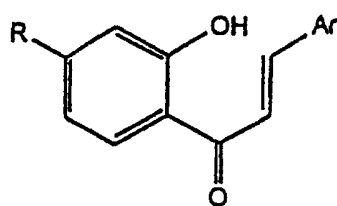
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,  
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Chalkonové deriváty**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce A kde : Ar znamená fenyl, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny Cl, Br, F -OMe, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>nižší alkyl, -NMe<sub>2</sub>, -Net<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>; 2-thienyl; 2-furyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl nebo 3-indolyl; R znamená -OCH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, kde R<sub>1</sub> je zvoleno ze skupiny -CH=CMe<sub>2</sub>, -CMe=CH<sub>2</sub>, -C≡CH; s podmínkou, že jestliže Ar znamená fenyl, skupina R je jiná než 3-methyl-2-butenyl. Sloučeniny mají cenné antiproliferační účinky jak na citlivé nádorové buňky, tak i na buňky rezistentní na běžná chemoterapeutická léčiva.



(A)

CZ 1999 - 4599 A3

## Chalkonové deriváty

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nové třídy sloučenin, které mají struktury příbuzné určitým v přírodě se vyskytujícím a syntetickým chalkonům a způsobů výroby těchto sloučenin a jejich farmaceutického použití.

### Dosavadní stav techniky

Sloučenina 1,3-difenyl-2-propen-1-on je známa pod svým triviálním názvem „chalkon“. S chalkonem sdílejí strukturní rysy mnohé v přírodě se vyskytující flavoiny, které se označují obecným názvem „chalkony“. V poslední době bylo také ukázáno, že některé flavonoidy včetně těch, které se označují jako chalkony, mají protirakovinné účinky (Cancer Research, 48, 5754, 1988) a chemopreventivní účinky u některých tumorů (J. Nat. Prod., 53, 23, 1990).

Konkrétně kvercetin je flavonoid běžně se vyskytující v rostlinách, o kterém se ukázalo, že působí na proliferaci lidských leukemických buněk (Br. J. of Haematology, 75, 489, 1990) a jiných buněčných linií (Br. J. Cancer, 62, 94, 942, 1990; Int. J. Cancer, 46, 112, 1990; Gynecologic Oncology, 45, 13, 1992) a má synergické působení s běžnými antiblastickými léčivy.

Navíc se ukázalo, že některé přírodní nebo syntetické chalkony popisované v mezinárodní patentové přihlášce No. WO 91/17749 přihlašovatelů a v mezinárodní patentové přihlášce No. WO 96/19209 (Baylor College of Medicine) mají významné antiproliferační účinky na řadu různých buněčných linií.

Ačkoliv mechanismus působení antiproliferační aktivity flavonoidů a chalkonů je dosud neznámý, předpokládá se, že souvisí s interakcí těchto látek s estrogenovými receptory typu II.

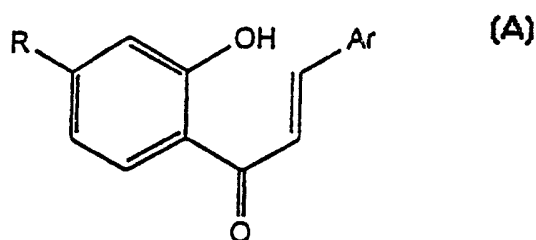
5 Působení těchto polyfenolových látek *in vivo* je jistě mnohem více komplikované. Všechny tyto sloučeniny jsou obecně charakterizovány téměř úplnou nerozpustností ve vodě a velmi špatnou biologickou dostupností *in vivo* související s rychlým metabolismem fenolů a významnou afinitou pro lipidy a proteiny.

10 Překvapivě bylo nyní zjištěno, že některé nové chalkony, deriváty chalkonů a analogy chalkonů, zvláště ty látky, u kterých je fenylový kruh v poloze III substituován nebo nahrazen kruhy obsahujícími jeden nebo více heteroatomů, mají vyšší proliferační účinky jak na citlivé nádorové buňky, tak i na buňky rezistentní na běžná chemoterapeutická léčiva včetně poslední generace  
15 antineoplastických léčiv paclitaxelu a docetaxelu.

### Podstata vynálezu

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se tedy poskytují sloučeniny obecného vzorce (A)

20



25

kde:

Ar znamená fenyly, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny Cl, Br, F, -OMe, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>nižší alkyl

(s výhodou methyl),  $-NMe_2$ ,  $-NEt_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ; 2-thienyl; 2-furyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl nebo 3-indolyl;

R znamená  $-OCH_2R_1$ , kde  $R_1$  je zvoleno ze skupiny  $-CH=CMe_2$ ,  $-CMe=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ; s podmínkou, že jestliže Ar znamená fenyl, R je jiné než 3-methyl-2-butenyl.

V této třídě látek se skupina Ar s výhodou volí ze skupiny nesubstituovaný fenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a 3-indolyl. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, ve kterých skupina R znamená  $-OCH_2-CH=CMe_2$ ,  $-OCH_2-CMe=CH_2$ , nebo  $-OCH_2-C\equiv CH$ .

Sloučeniny vzorce (A), které obsahují bazickou aminovou funkční skupinu, mohou být převedeny na adiční soli s kyselinami s farmaceuticky přijatelnými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková a fosforečná; tyto soli také spadají do rámce předkládaného vynálezu.

Vynález také zahrnuje použití sloučenin (A) při léčení a prevenci nádorů, zvláště dělohy, vaječnicků a prsu, a při léčení a prevenci poruch spojených s menopauzou a osteoporózou. Vynález se dále týká farmaceutických prostředků obsahujících jednu nebo více sloučenin vzorce (A) a jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů.

Výsledky *in vitro* ukázaly, že sloučeniny podle vynálezu mají významnou afinitu k estrogenovým receptorům typu II a působí inhibičně na tyrozinkinázu. Tyto sloučeniny jsou také schopny inhibovat aktivitu proteinové pumpy P-170, která zprostředkuje MDR v tumorových buňkách a antagonizovat ve stejném poměru proliferaci tumorových buněk jak závislých na hormonech, tak i chemorezistentních.

Mechanismy působení sloučenin vzorce (A) jsou pravděpodobně odlišné od mechanismů působení strukturně příbuzných sloučenin podle dosavadního stavu techniky (včetně v přírodě se vyskytujících chalkonů), protože jsou schopny úplně inhibovat protein P-170.

Z těchto důvodů mají sloučeniny podle vynálezu více vyznačenou aktivitu jak *in vitro* tak i *in vivo*, než jiné produkty známé z dosavadního stavu techniky.

5 Afinita některých sloučenin k receptorům typu II a antiproliferační aktivita vůči tumorovým buňkám vaječníků je ukázána v tabulce 1.

Tabulka 1

10 Afinita vůči estrogenovým receptorům typu II a antiproliferační aktivita *in vitro* vůči senzitivním, MDA, adriamycin-rezistentním buňkám lidského tumoru prsu MCF-7ADR

Sloučenina	IC <sub>50</sub> * μM (MDA-MB231)	IC <sub>50</sub> * μM (MCF7 ADRr)	IC <sub>50</sub> ** μM
I	3,2	2,8	1,1
II	3,2	2,2	3,3
III	8,2	7,0	4,2
IV	7,5	9,4	1,7
V	11,0	6,8	2,8
VI	9,6	8,8	3,4
VII	7,1	9,4	5,2
VIII	5,4	6,0	4,0
IX	5,0	8,9	3,1
X	3,7	3,7	2,8

\* koncentrace, která způsobí 50 % inhibici buněčné proliferace

\*\* koncentrace, která způsobí 50 % vytěsnění estradiolu značeného svým vlastním receptorem

Vazba na estrogenové receptory typu II byla vyhodnocována na buňkách tumoru vaječníků a na tumorových buňkách jiných cílových orgánů. Buňky byly pěstovány v jedné vrstvě známými způsoby uvedenými v literatuře. Pro umožnění reprodukovatelnosti testu byly buňky každý týden ošetřeny trypsinem a umístěny na plotny při hustotě  $8 \times 10^4$  buněk/cm<sup>2</sup> a inkubovány při 37 °C ve vzduchu s obsahem 5 % CO<sub>2</sub>.

V sériových ředěních byly přidávány různé testované sloučeniny rozpuštěné v ethylalkoholu a ošetřené buňky a kontroly byly inkubovány s <sup>3</sup>H-estradiolem nebo v přítomnosti diethylstilbestrolu způsoby popsanými v literatuře. Antiproliferační aktivita byla ověřována stejným způsobem přidáním sloučenin rozpuštěných v DMSO k médiu a odečtením počtu buněk po 72 hod.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují proliferaci buněk *in vivo*, jak může být ukázáno vyšetřením velikosti tumorů implantovaných bezthymovým nahým myším způsobem, který se velmi často uvádí v literatuře.

Ošetření zvířat dávkami od 1 mg/kg do 200 mg/kg poskytlo významné snížení velikosti tumorů a u mnoha ošetřených zvířat celkový ústup tumoru.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vhodně podávány enterálně nebo parenterálně (například orálně nebo injekcí) ve farmaceuticky přijatelných vehikulech. Dávkování pro léčení a prevenci nádorů sloučeninami podle vynálezu (které jsou v podstatě netoxické) se může pohybovat od 50 mg do 1000 mg na den po dobu 1 měsíce až několika let v závislosti na povaze a vážnosti onemocnění.

Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště použitelné v kombinačních terapiích spolu s dalšími antineoplastickými léčivými a/nebo fyzikálním protirakovinným léčením, jako je radioterapie.

Mohou být tedy například s výhodou podávány při antitumorové terapii před ošetřením antiblastickými léčivými, takže dávka těchto léčiv a jejich nežádoucí vedlejší účinky mohou být pro pacienta výhodně sníženy.

Vzhledem k jasné antiproliferační aktivitě proti tumorovým buňkám závislým na hormonech a aktivitě vůči proteinkináze může 5 léčení pacientů pokračovat po tradiční chemoterapii nebo chirurgické operaci pro odstranění nádoru, aby se dosáhlo blokování rozšiřování metastázami. Stejně sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity při profylaktickém ošetření pro prevenci tumorů dělohy, 10 vaječníků a prsu stejně jako pro omezení typických poruch spojených s menopauzou.

V takových případech může být dávka od 5 mg/kg do 100 mg/kg za den a produkty mohou být navíc s výhodou podávány orálně ve formulacích s obsahem fosfolipidů, které umožňují jejich 15 resorpci.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být syntetizovány dvěma různými způsoby:

- a) reakcí mezi ekvimolárním roztokem acetofenonu a vhodným aldehydem v ethylalkoholu v přítomnosti KOH; a
- 20 b) reakcí mezi ekvimolárním roztokem acetofenonu a vhodným aldehydem v ethylalkoholu v přítomnosti piperidinu a kyseliny octové použitím slabého protiproudu.

Na konci reakce je možno produkty krystalizovat z alkoholického roztoku nebo chromatograficky čistit. Reakční produkty mají obecně 25 vyšší stupeň čistoty, takže krystalizace je obvykle dostatečná pro získání požadovaných produktů s vysokým stupněm čistoty.

Následující příklady ilustrují podrobněji vynález, aniž by jej však omezovaly.

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad I - Obecné podmínky pro získání chalkonů

#### Způsob A

Roztok 50 % KOH se přidá do ekvimolárního roztoku  
5 acetofenonu (0,075 mol) a aldehydu (0,075 mol) v 95 % ethanolu;  
přidávání se provádí za silného míchání při pokojové teplotě. Reakce  
se nechá za míchání probíhat přes noc a potom se směs zředí vodou  
a okyselí; sraženina se oddělí filtrací a suší ve vakuu. Sloučeniny se  
10 krystalizují z ethanolu nebo se nejprve chromatograficky dělí a potom  
krystalizují z ethanolu.

#### Způsob B

Roztok acetofenonu (0,075 mol), aldehydu (0,075 mol),  
15 piperidinu (15 ml) a kyseliny octové (75 ml) v 95 % ethylalkoholu  
(80 ml) se protiproudě zahřívá 5 hod. Do roztoku se přidají  
molekulová síta pro odstranění vody a směs se nechá stát přes noc.  
Sraženina, která se obecně získá, se oddělí a krystalizuje. Pokud se  
produkt za těchto podmínek nevysráží, rozpouštědlo se odpaří ve  
vakuu a zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu.

20

### Příklad II

#### Výroba 1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3(pyridin-4-yl)- propen-1-onu; sloučenina I

Roztok KOH 50 % (3 ml) se po kapkách, za míchání, přidá  
25 k roztoku obsahujícímu 2,2 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-  
enyloxy)-acetofenonu a 1,07 g (10 mmol) pyridin-4-karboxyaldehydu  
v 25 ml 05 % ethanolu. Roztok se udržuje za míchání přes noc při  
pokojové teplotě a potom se vlije do 60 ml vody. Směs se okyselí  
zředěnou HCl a potom filtruje; zbytek se dvakrát krystalizuje z 95 %

ethanolu. Výtěžek 1,9 g produktu má následující vlastnosti: teplota tání 99 - 100 °C;  $^1\text{H NMR } \delta(\text{CHCl}_2)$ : 1,68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,7 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,53 (d, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,45 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6,5 - 6,7 (m, 2H, olefiny), 8,7 - 9,1 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum:  $M/z$  (%): 309 ( $M^+$ , 7,57), 241 (59,12), 163 (62,41), 69 (100).

### Příklad III

#### Výroba 1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3(pyridin-3-yl)-propen-1-onu; sloučenina II

10           Roztok 50 % KOH (3 ml) se přidá po kapkách, za míchání, k roztoku obsahujícímu 2,2 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-acetofenonu a 1,07 g (10 mmol) pyridin-3-karboxyaldehydu v 25 ml 95 % ethanolu. Roztok se za míchání udržuje přes noc při pokojové teplotě a potom vlije do 60 ml vody. Potom se okyselí  
15           zředěnou HCl a filtruje; zbytek se dvakrát krystalizuje z 95 % ethanolu. Výtěžek 1,6 g produktu má následující vlastnosti: teplota tání 177 - 79 °C;  $^1\text{H NMR } \delta(\text{CHCl}_3)$ : 1,65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,64 (d, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,42 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6,5 - 6,65 (m, 2H, olefiny), 7,8 - 9,4 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum:  $M/z$  (%): 309 ( $M^+$ , 10,76), 241  
20           (71,17), 163 (43,17), 69 (100).

### Příklad IV

#### Výroba 1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3-(4-acetamid)-fenylpropen-1-onu; sloučenina III

25           Roztok 50 % KOH (3 ml) se po kapkách, za míchání, přidá k roztoku obsahujícímu 2,2 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-acetofenonu a 1,63 g (10 mmol) 4-acetamidbenzaldehydu ve 25 ml 95 % ethanolu. Roztok se uchovává za míchání přes noc při pokojové teplotě a potom se vlije do 60 ml vody. Potom se okyselí  
30           zředěnou HCl a extrahuje methylenchloridem. Organický roztok se



promyje vodou, suší a odpaří dosucha. Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu s elucí směsí toluen/ethylacetát v poměru 9 : 1. Po zachycení výchozího acetofenonu (30 %) se eluuje produkt s následujícími vlastnostmi: teplota tání 150 - 152 °C; <sup>1</sup>H NMR δ (CHCl<sub>3</sub>): 1,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,2 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4,55  
5 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,6 (m, 1H, CH=), 6,4 - 6,5 (m, 2H, olefiny), 7,3 (široký, 1H, NH), 7,4 - 7,9 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum: m/z (%): 365 (M<sup>+</sup>, 48,38), 297 (100), 148 (70,77), 69 (97,15).

#### 10 Příklad V

Výroba 1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-fenyl-3(4-dimethylamin)-fenyl]-propen-1-onu; sloučenina IV

Roztok obsahující 2,06 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)acetofenonu, 1,79 g (10 mmol) 4-dimethylaminbenzaldehydu, 11 ml 95 % ethanolu, 2 ml piperidinu a 15 ml  
15 ledové kyseliny octové se protiproudě zahřívá 5 hod. Po přidání molekulových sít se roztok nechá v klidu přes noc; potom se zfiltruje a sraženina se krystalizuje z 95 % ethanolu. Výtěžek 0,75 g produktu má následující vlastnosti: teplota tání 85 - 87 °C; <sup>1</sup>H NMR δ (CHCl<sub>3</sub>):  
20 1,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 6H, NMe), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>=), 5,05 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,4 - 6,5 (m, 2H, olefiny), 6,6 - 7,9 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum: m/z (%): 337 (M<sup>+</sup>, 55,97), 147 (100), 134 (67,67), 55 (8,87).

#### Příklad VI

25 Výroba 1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl-3-(indol-3-yl)-propen-1-onu; sloučenina V

Roztok obsahující 2,2 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(2-enyloxy)acetofenonu, 1,45 g (10 mmol) indol-3-karboxyaldehydu, 11 ml 95 % ethanolu, 2 ml piperidinu a 15 ml ledové kyseliny octové se  
30 protiproudě zahřívá 5 hod. Po přidání molekulových sít se roztok

ponechá v klidu přes noc. Potom se odpaří dosucha a čistí se chromatografií na koloně silikagelu s elucí směsí petrolether/ethylacetát v poměru 3 : 7. Po odstranění výchozího acetofenonu se získá 0,8 g požadovaného produktu s následujícími  
5 vlastnostmi: teplota tání 228 - 230 °C (toluen);  $^1\text{H NMR } \delta$  (DMSO): 1,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,64 (d, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,45 (t, 1H,  $\text{CH=}$ ), 6,5 - 6,6 (m, 2H, olefiny), 7,2 - 8,2 (m, 8H, Ar), 12 (s, 1H, OH). Hmotnostní spektrum: m/z (%): 347 ( $\text{M}^+$ , 55,88), 143 (100), 130 (85,83), 69 (40,80).

10

### Příklad VII

#### Výroba 1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)fenyl]-3(indol-3-yl)-propen-1- onu; sloučenina VI

Roztok obsahující 2,06 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(2-  
15 methylallyloxy)-acetofenonu, 1,45 g (10 mmol) indol-4-  
karboxyaldehydu, 11 ml 95 % ethanolu, 2 ml piperidinu a 15 ml ledové  
kyseliny octové se protiproudě zahřívá 5 hod. Po přidání  
molekulových sít se roztok nechá v klidu přes noc; potom se odpaří  
dosucha a čistí se chromatografií na koloně silikagelu s elucí směsí  
20 petrolether/ethylacetát v poměru 3 : 1. Po odstranění výchozího  
acetofenonu se získá 0,7 g požadovaného produktu s následujícími  
vlastnostmi: teplota tání 29 - 30 °C;  $^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1,8 (s, 3H,  
 $\text{CH}_3$ ), 4,55 (s, 2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5,05 (d, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,4 - 6,5 (m, 2H,  
olefiny), 7,4 - 7,9 (m, 8H, Ar). Hmotnostní spektrum: m/z (%): 333 ( $\text{M}^+$ ,  
25 44,03), 143 (100), 130 (48,23), 115 (17,10).

Příklad VIIIVýroba 1-[2-hydroxy-4-(prop-2-enyloxy)-fenyl-3(indol-3-yl)-propin-1-  
onu; sloučenina VII

Roztok obsahující 1,9 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(prop-2-inyloxy)-  
5 acetofenonu, 1,45 g (10 mmol) indol-3-karboxyaldehydu, 11 ml 95 %  
ethanolu, 2 ml piperidinu a 15 ml ledové kyseliny octové se  
protiprouděně zahřívá 5 hod. Po přidání molekulových sít se roztok  
ponechá stát přes noc. Potom se zasucha odpaří a čistí chromatografií  
na koloně silikagelu s elucí směsí petrolether/ethylacetát v poměru 3 :  
10 1. Po odstranění výchozího acetofenonu se získá 0,8 g požadovaného  
produktu s následujícími vlastnostmi: teplota tání 228 - 230 °C; <sup>1</sup>H  
NMR δ (CHCl<sub>3</sub>): 2,5 (t, 1H, CH=), 4,65 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,4 - 6,5 (m, 2H,  
olefiny), 7,1 - 8,2 (m, 9H, Ar a NH), 11 (široký, 1H, OH). Hmotnostní  
spektrum: m/z (%): 317 (M<sup>+</sup>, 27,02), 143 (50,70), 130 (23,40), 91  
15 (41,09).

Příklad IXVýroba 1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-fenyl]-3(pyridin-3-yl)-propen-  
1-onu; sloučenina VIII

Roztok 50 % KOH (3 ml) se přidá po kapkách, za míchání,  
20 k roztoku 2,06 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-acetofenonu  
a 1,07 g (10 ml) pyridin-3-karboxyaldehydu v 25 ml 95 % ethanolu.  
Roztok se udržuje přes noc za míchání při pokojové teplotě a potom  
se vlije do 60 ml vody. Potom se okyselí zředěnou HCl a filtruje;  
25 zbytek se krystalizuje z 95 % ethanolu. Tímto způsobem se získá 1,4 g  
produktu s následujícími vlastnostmi: teplota tání 164 - 166 °C; <sup>1</sup>H  
NMR δ (CHCl<sub>3</sub>): 1,8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>=), 5,8 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>),  
6,4 - 6,6 (m, 2H, olefiny), 7,3 - 8,9 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum:  
m/z (%): 295 (M<sup>+</sup>, 45,98), 240 (21,93), 217 (35,55), 132 (24,23), 55  
30 (100).

Příklad X

Výroba 1-[2-hydroxy-4-(3-methylallyloxy)-fenyl-3(3-methoxyfenyl)]-propen-1-onu; sloučenina IX

5           Roztok 50 % KOH (3 ml) se po kapkách přidá, za míchání, k roztoku 2,06 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(3-methylallyloxy)-acetofenonu a 1,36 g (10 mmol) 3-methoxybenzaldehydu v 25 ml 95 % ethanolu. Roztok se udržuje za míchání přes noc při pokojové teplotě a potom se vlije do 60 ml vody. Potom se okyselí zředěnou HCl a filtruje;  
10 zbytek se krystalizuje z 95 % ethanolu. Výtěžek 1,7 g produktu má následující vlastnosti: teplota tání 97 - 100 °C; <sup>1</sup>H NMR δ (CHCl<sub>3</sub>): 2,54 (t, 1H, CH=), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,5 - 6,6 (m, 2H, olefiny), 6,9 - 7,9 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum: m/z (%): 308 (M<sup>+</sup>, 100), 269 (19,75), 161 (56,42), 134 (65,79), 118 (32,73).

15

Příklad XI

Výroba 1-[2-hydroxy-4-(prop-2-enyloxy)-fenyl-3(pyridin-3-yl)-propen-1-onu; sloučenina X

20           Roztok 50 % KOH (3 ml) se po kapkách, za míchání, přidá k roztoku obsahujícímu 1,9 g (10 mmol) 2-hydroxy-4-(prop-2-enyloxy)-acetofenonu a 1,07 g (10 mmol) pyridin-3-karboxyaldehydu ve 25 ml 95 % ethanolu. Roztok se udržuje za míchání přes noc při pokojové teplotě a potom se vlije do 60 ml vody. Potom se okyselí zředěnou HCl a zfiltruje; zbytek se krystalizuje z 95 % ethanolu. Výtěžek 1,5 g  
25 produktu má následující vlastnosti: teplota tání 115 - 117 °C; <sup>1</sup>H NMR δ (CHCl<sub>3</sub>): 2,5 (t, 1H, CH=), 4,8 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,55 - 6,65 (m, 2H, olefiny), 7,3 - 8,9 (m, 7H, Ar). Hmotnostní spektrum: m/z (%): 279 (M<sup>+</sup>, 100), 240 (27,47), 201 (74,86), 147 (24,90), 104 (49,93).

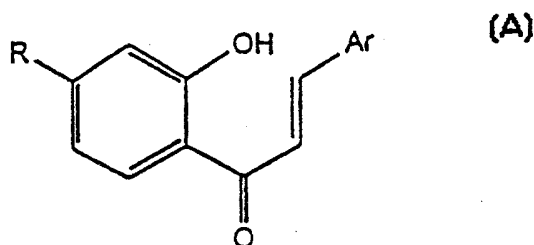
**Zastupuje:**

PATENTOVÉ NÁROKY

1999-4599

1. Sloučenina obecného vzorce (A)

5



kde:

10

Ar znamená fenyl, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny Cl, Br, F, -OMe, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>nižší alkyl, -NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>; 2-thienyl; 2-furyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl nebo 3-indolyl;

15

R znamená -OCH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, kde R<sub>1</sub> je zvoleno ze skupiny -CH=CMe<sub>2</sub>, -CMe=CH<sub>2</sub>, -C≡CH; s podmínkou, že jestliže Ar znamená fenyl, skupina R je jiná než 3-methyl-2-butenyl.

20

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar je zvoleno ze skupiny nesubstituovaný fenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-acetamidofenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a 3-indolyl.

25

3. Sloučenina, kterou je:

1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3(pyridin-4-yl)-propen-1-on,

1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3(pyridin-3-yl)-propen-1-on,

1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3(4-acetamidó)-  
fenylpropen-1-on,

1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-fenyl-3-(4-dimethylamin)-  
fenyl]-propen-1-on,

5 1-[2-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyloxy)-fenyl]-3-(indol-3-yl)-  
propen-1-on,

1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-fenyl]-3-(indol-3-yl)-propen-1-  
on,

1-[2-hydroxy-4-(prop-2-inyloxy)-fenyl]-3(indol-3-yl)-propen-1-on,

10 1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-fenyl]-3(pyridin-3-yl)-propen-  
1-on,

1-[2-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-fenyl]-3(methyloxyfenyl)-  
propen-1-on,

15 1-[2-hydroxy-4-(prop-2-inyloxy)-fenyl]-3(pyridin-3-yl)-propen-1-  
on.

4. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím,  
že obsahuje sloučeninu podle některého z předcházejících  
nároků a farmaceuticky přijatelný nosič.

20

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3 pro použití jako  
léčivo.

25

6. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 4 při výrobě  
farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci nádorů,  
léčení nebo prevenci poruch souvisejících s menopauzou a pro  
léčení nebo prevenci osteoporózy.

**Zastupuje:**