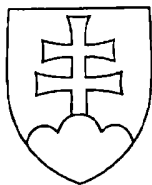


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **28. 8. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9920910.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **3. 9. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/08366**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/17988**

(11), (21) Číslo dokumentu:

311-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D311/86,
C07D311/30,
C07D409/06,
A61K 31/37,
A61P 35/00**

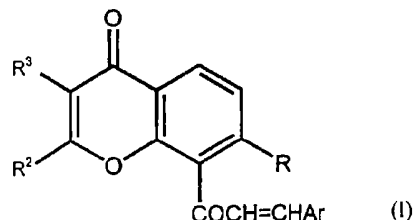
(71) Prihlasovateľ: **INDENA S.P.A., Milano, IT;**

(72) Pôvodca: **Bombardelli Ezio, Milano, IT;
Valenti Piero, Bologna, IT;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Chalkónové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Opisujú sa chalkónové deriváty všeobecného vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty, ktoré majú antiproliferatívnu aktivitu, a sú užitočné na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu neoplaziem, lokalizovaných najmä v maternici, vaječníkoch a prsníkoch. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť tiež na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu menopauzových porúch a osteoporózy.



Chalkónové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka novej triedy zlúčenín, ktoré majú podobnú štruktúru ako niektoré prírodne sa vyskytujúce a syntetické chalkóny, rovnako ako aj spôsobov prípravy takýchto zlúčenín a ich farmaceutického použitia.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina 1,3-difenyl-2-propén-1-ón je známa pod triviálnym názvom „chalkón“. Mnoho prírodne sa vyskytujúcich flavonoidov má štruktúrne znaky spoločné s chalkónom a označujú sa všeobecne používateľným termínom „chalkóny“. Ako sa nedávno ukázalo, niektoré flavonoidy, ktoré sú klasifikované ako chalkóny, majú protirakovinový účinok (Cancer Research 48, 5754, 1988) a chemo-preventívnu aktivitu pri niektorých tumoroch (J. Nat. Prod. 53, 23, 1990).

Ukázalo sa, že najmä kvercetín, všadeprítomný flavonoid nájdený v rastlinách, hrá úlohu pri proliferácii ľudských leukemických buniek (Br. J. Haematology, 75, 489, 1990) a iných bunkových línií (Br. J. Cancer, 62, 94, 942, 1990; Int. J. Cancer, 46, 112, 1990; Gynaecologic Oncology, 45, 13, 1992) a synergicky pôsobí s bežnými antiblastickými liečivami.

Okrem toho sa ukázalo, že niektoré prírodné alebo syntetické chalkóny opísané v našej medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 91/17749 a medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 96/19209 (Baylor College of Medicine) majú významnú antiproliferatívnu aktivitu na množstvo rôznych bunkových línií.

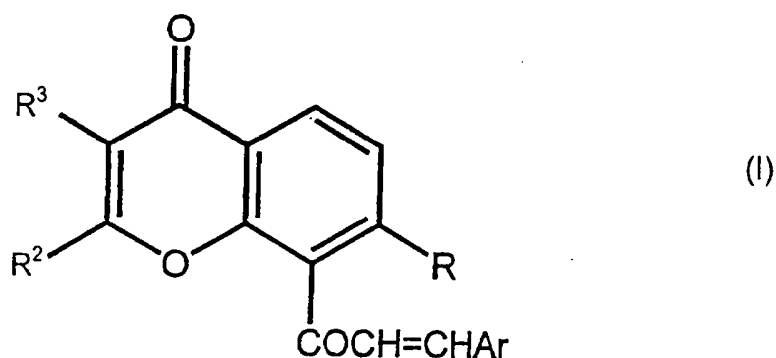
Napriek tomu, že mechanizmus pôsobenia antiproliferatívnej aktivity flavonoidov a chalkónov stále nie je známy, predpokladá sa, že je spojený s interakciou týchto zlúčenín s receptormi estrogénu typu II.

Pôsobenie *in vivo* týchto polyfenolových látok je určite omnoho komplikovanejšie. Všetky tieto zlúčeniny sú všeobecne charakterizované skoro úplnou nerozpustnosťou vo vode a, *in vivo*, veľmi slabou biodostupnosťou spojenou s rýchlym metabolizmom fenolov a zreteľnou afinitou na lipidy a proteíny.

Prekvapujúco sa teraz ukázalo, že určité nové chalkóny, chalkónové deriváty a chalkónové analógy a najmä zlúčeniny, u ktorých je fenylový kruh v polohe 1 substituovaný alebo nahradený kruhmi, ktoré obsahujú jeden alebo viacej heteroatómov, majú väčšiu antiproliferatívnu aktivitu aj na citlivé rakovinové bunky aj na bunky, ktoré sú rezistentné na bežné chemoterapeutické lieky, zahrnujúce poslednú generáciu antineoplastických látok, paclitaxel a docetaxel.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú chalkónové deriváty všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,
kde

Ar znamená

substituovanú alebo nesubstituovanú, (výhodne aromatickú) karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, pričom karbocyklická alebo heterocyklická skupina obsahuje 5 až 10 kruhových atómov, kde kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, pričom každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty na Ar skupine sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej:

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

byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃,

a (I) -OCOR¹¹, kde R¹¹ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu alebo fenylovú skupinu;

R znamená

OH, OR¹⁰ alebo OCOR¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; a

(A) R² a R³ sú každý nezávisle vybraný z:

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

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

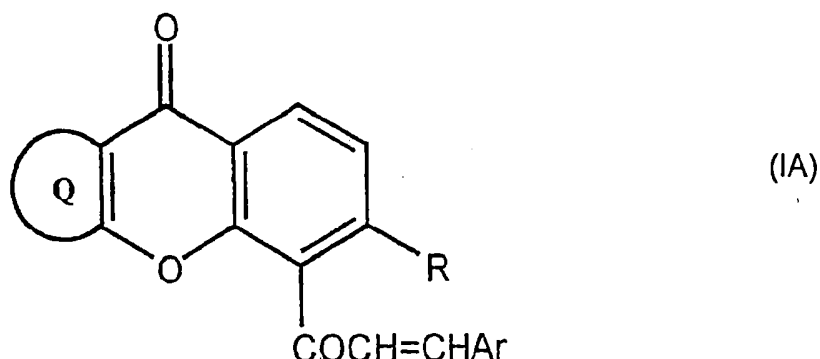
(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) nasýtená alebo nenasýtená, priama alebo rozvetvená nižšia C₁₋₆ uhľovodíková skupina, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná s 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými z Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi)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

alebo

(B) R² a R³ spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie;

za podmienky, že zlúčeniny, kde R je OH a R² a R³ sú obidva metyl, skupina Ar nemôže znamenať: fenylyl, 4-chlórfenylyl, 4-metylfenylyl, 2-chlórfenylyl, 3,4-dimetoxyfenylyl, 4-metoxyfenylyl, 4-(N,N-dimetylaminofenylyl), 2-hydroxyfenylyl alebo 2-hydroxy-1-naftylyl.

Zlúčeniny opísané vyššie, kde R² a R³ spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria kruh, môžu byť vzorca IA



kde substituenty R a Ar sú určené vyššie a R^2 a R^3 spolu znamenajú kruh Q, ktorý je päť- alebo šesťčlenný, výhodne aromatický, karbocyklický alebo heterocyklický kruh, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, pričom tento kruh je nasýtený alebo nenasýtený, a karbocyklický alebo heterocyklický kruh môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené pre všeobecný vzorec I.

Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca IA reprezentujú xantónové deriváty podľa predkladaného vynálezu.

Vynález tiež poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R a Ar sú určené vyššie pre všeobecný vzorec I a kde R^2 a R^3 je každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej:

(i) substituovanú alebo nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, a substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl (zvlášť CH_3), SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie,

(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO_2 , (vii) nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C_{1-6} uhlíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými z Cl, Br, F, OMe, NO_2 a CF_3 , (viii) NHCOCH_3 , (ix) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, (x) SR^{10} , (xi) OR^{10} a (xii) OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie.

Takéto zlúčeniny zahŕňujú flavónové deriváty podľa vynálezu. Jedna výhodná trieda zlúčenín všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde Ar, R a R^3 sú určené vyššie a kde R^2 znamená:

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

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

reprezentuje flavónové deriváty podľa vynálezu.

Pre vyššie opísané zlúčeniny je výhodné, ak R^3 je vybrané zo skupiny zahŕňujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, nasýtenú alebo nenasýtenú, nerozvetvenú alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 až 3 substituentami vybranými z:

Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃;

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

V ďalšej výhodnej skupine zlúčenín podľa vynálezu, R^2 znamená:

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

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

R^3 je vybrané zo skupiny zahŕňujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými z:

Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃;

NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie.

Ďalšia výhodná skupina zlúčenín podľa vynálezu zahrnuje zlúčeniny, kde: R³ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

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

Zvlášť výhodná R³ skupina je nižší C₁₋₄alkyl, najmä metyl.

V ďalšej výhodnej triede zlúčenín podľa vynálezu, R² znamená:

substituovanú alebo nesubstituovanú, (výhodne aromatickú), karbocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

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

R² výhodne znamená nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy. R² skupina je zvlášť výhodne fenyl.

Pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, Ar výhodne znamená fenyl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené pre všeobecný vzorec I.

Zvlášť výhodnou Ar skupinou je fenyl alebo fenyl substituovaný 1, 2 alebo 3 metoxyskupinami.

Pre Ar, R² a R³ skupiny všeobecného vzorca I, R¹⁰ a R¹¹ skupiny sú výhodne nasýtená alebo nenasýtená, priama alebo rozvetvená C₁₋₆ uhľovodíková

skupina. Zvlášť výhodné skupiny zahŕňujú metyl, etyl, *n*-propyl a izopropyl. Špeciálne výhodnou skupinou je metyl.

Skupina R zlúčenín podľa vynálezu výhodne znamená skupinu OR¹⁰. V rámci tejto skupiny zlúčenín, výhodné OR¹⁰ skupiny zahŕňujú -OCH₂CH=CMe₂, -OCH₂CMe=CH₂, -OCH₂CH=CH₂ a -OCH₂C≡CH.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

Ar znamená:

fenyl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentami nezávisle vybranými z:

Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), NMe₂, NEt₂, SCH₃ a NHCOCH₃;

tienyl, 2-furyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl alebo indolyl; a

R znamená:

OH alebo OCH₂R¹, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahŕňujúcej: -CH=CMe₂, -CMe=CH₂, -CH=CH₂ a -C≡CH.

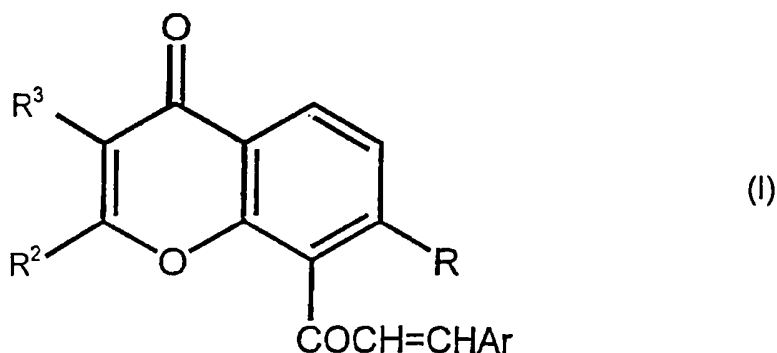
V rámci tejto skupiny zlúčenín, Ar je výhodne vybrané zo skupiny zahŕňujúcej: trimetoxifenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a 3-indolyl a R je výhodne vybrané z -OCH₂CH=CMe₂, -OCH₂CMe=CH₂, -OCH₂CH=CH₂ a -OCH₂C≡CH.

Vo výhodnej triede zlúčenín, Ar obsahuje bázičnú dusíkovú skupinu, napríklad vzhľadom na prítomnosť heterocyklického dusíkového kruhového atómu, alebo Ar môže obsahovať substituent, ktorý má bázičný dusík, ako je amín, alebo acetamidorskupina. Teda výhodná Ar skupina je substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, heterocyklická skupina, pričom heterocyklická skupina obsahuje 5 až 10 kruhových atómov, a aspoň jeden z nich je dusíkový atóm, pričom kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, pričom akékoľvek substituenty na kruhu sú určené pre všeobecný vzorec I. Ďalšia výhodná skupina zlúčenín je tá, kde Ar je substituované aspoň jedným substituentom vybraným z NHCOCH₃ alebo N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl.

Zvlášť výhodné Ar skupiny obsahujú bázičnú dusíkovú skupinu zahŕňujúcu 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-indolyl, 4-dimetylaminofenyl a 4-acetamidofenyl.

Je uspokojivé, že zlúčeniny všeobecného vzorca, ktoré obsahujú bážickú aminoskupinu sa môžu konvertovať na kyslé adičné soli, s farmakologicky prijateľnými kyselinami, napríklad kyselinou chlorovodíkovou a fosforečnou. Takéto soli sú tiež zahrnuté do vynálezu.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie chalkónových derivátov všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,

kde

Ar znamená substituovanú alebo nesubstituovanú, (výhodne aromatickú) karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, pričom karbocyklická alebo heterocyklická skupina obsahuje 5 až 10 kruhových atómov, kde kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, pričom tento alebo každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty na Ar skupine sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl, (k) OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃,

a (l) -OCOR¹¹, kde R¹¹ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu alebo fenylovú skupinu;

R znamená:

OH, OR¹⁰ alebo OCOR¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; a

(A) R^2 a R^3 sú každý nezávisle vybraný z:

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

Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , nižší C_{1-4} alkyl (zvlášť CH_3), SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} a OCOR^{11} , kde R^6 , R^8 , R^{10} a R^{11} sú určené vyššie

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

alebo

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

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu neoplaziem, najmä tých, ktoré sú lokalizované v maternici, vaječníkoch alebo prsníkoch.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť najmä na výrobu lieku na liečenie rakovinových buniek, ktoré sú rezistentné na paclitaxel a docetaxel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu tiež výhodne používať v kombinovaných terapiách, ktoré zahŕňujú kombinované použitie zlúčenín všeobecného vzorca I s ďalšou anti-neoplastickou látkou, ako je napríklad paclitaxel alebo docetaxel. Kombinovaná terapia môže zahŕňať simultánne alebo postupné podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca I a anti-neoplastickej látky. Takáto kombinovaná terapia tvorí ďalší aspekt vynálezu.

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

Vynález ďalej poskytuje farmaceutický prostriedok, ktorý zahŕňa jednu alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca I ako je uvedené vyššie za podmienky, že zlúčeniny, kde R je OH a R^2 a R^3 sú obidva metyl, skupina Ar nemôže znamenať: fenylyl, 4-chlórfenylyl, 4-metylfenylyl, 2-chlórfenylyl, 3,4-dimetoxyfenylyl, 4-metoxyfenylyl, 4-(*N,N*-dimetylaminofenylyl), 2-hydroxyfenylyl alebo 2-hydroxy-1-naftylyl spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi.

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

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Všeobecné podmienky získania chlakónov

Spôsob A

50%-ný KOH roztok A (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku acetofenónu (0,0075 mol) a aldehydu (0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okysliť; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčeniny kryštalizovali z etanolu alebo najskôr sa izolovali chromatografiou a potom kryštalizovali z etanolu.

Spôsob B

Roztok acetofenónu (0,0075 mol), aldehydu (0,0075 mol), piperidínu (15 ml) a kyseliny octovej (75 ml) v 95%-nom etylalkohole (80 ml) sa protiprúdovo zahrieval počas 5 hodín. Do roztoku sa pridali molekulové sitá za účelom eliminácie vody a všetko sa nechalo v pokoji jednu noc. Zrazenina, ktorá sa všeobecne získala sa zozbierala a kryštalizovala. Ak sa produkt za týchto podmienok nevytvoril zrazeninu, rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagél.

Príklad 2

1-[3-(3-Metylbut-2-enyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 176)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-(3-metylbut-2-enyloxy)-4-acetylxantén-9-ónu (2,4 g, 0,0075 mol) a benzaldehydu (0,8 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,1 g produktu s teplotou topenia 116 až 118 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 4,71 (d, 2H, J = 6,5); 5,38 - 5,40 (m, 1H); 7,05 - 7,10 (m, 2H); 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,30 - 7,48 (m, 6H); 7,50 - 7,58 (m, 2H); 7,65 - 7,60 (m, 1H); 8,30 - 8,33 (m, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 3

1-[3-(3-Metylbut-2-enyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-(3-metoxifyenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 177)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-(3-metylbut-2-enyloxy)-4-acetylxantén-9-ónu (2,4 g, 0,0075 mol) a 3-metoxxy-benzaldehydu (1,01 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z etanolu za získania 1,9 g produktu s teplotou topenia 134 až 136 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,71 (d, 2H, J = 6,5); 5,38 - 5,40 (m, 1H); 6,95 - 6,98 (m, 1H); 7,05 - 7,15 (m, 2H); 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,23 - 7,42 (m, 4H); 7,65 - 7,72 (m, 1H); 8,32-8 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 8,42 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 4

1-[3-(3-Metylbut-2-enyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-propén-1-ón
(pozri sprievodný vzorec VIB 178)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-(3-metylbut-2-enyloxy)-4-acetylxantén-9-ónu (2,4 g, 0,0075 mol) a 3,4,5-trimetoxy-benzaldehydu (1,47 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,2 g produktu s teplotou topenia 153 až 155 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 3,85 - 3,91 (m, 9H); 4,73 (d, 2H, J = 6,5); 5,38 - 5,40 (m, 1H); 6,78 (s, 2H); 7,03 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,23 - 7,42 (m, 2H); 7,27 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,80 - 7,87 (m, 1H); 8,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 8,44 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 5

1-[3-(Alyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-fenylpropén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 175)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-alyloxy-4-acetylxantén-9-ónu (2,2 g, 0,0075 mol) a benzaldehydu (0,8 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2 g produktu s teplotou topenia 150 až 152 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,73 - 4,74 (m, 2H); 5,25 - 5,42 (m, 2H); 5,92 - 6,05 (m, 1H); 7,07 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,13 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,36 - 7,44 (m, 6H); 7,52 - 7,60 (m, 2H); 8,31 - 8,36 (m, 1H); 8,43 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 6

1-[3-Metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-fenylpropén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 166)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(3-metylbut-2-enyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,71 g, 0,0075 mol) a benzaldehydu (0,8 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,3 g produktu s teplotou topenia 83 až 84 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,67 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,68 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 5,30 - 5,38 (m, 1H); 7,00 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,24 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,30 - 7,45 (m, 6H); 7,48 - 7,54 (m, 4H); 8,30 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 7

1-[3-Metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-(3-metoxi)fenylpropén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 170)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(3-metylbut-2-enyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,71 g, 0,0075 mol) a 3-metoxi-benzaldehydu (1,01 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,2 g produktu s teplotou topenia 134 až 136 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,67 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,68 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 5,30 - 5,38 (m, 1H); 6,93 (d, 1H, J = 16 Hz); 6,96 - 7,18 (m, 3H); 7,09 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,23 - 7,30 (m, 1H); 7,35 - 7,45 (m, 3H); 8,30 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 8

1-[3-Metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxy)fenylpropén-1-ón
(pozri sprievodný vzorec VIB 173)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(3-metylbut-2-enyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,71 g, 0,0075 mol) a 3,4,5-trimetoxybenzaldehydu (1,47 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2 g produktu s teplotou topenia 153 až 155 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,86 - 3,91 (m, 9H); 4,70 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 5,34 - 5,42 (m, 1H); 6,73 (s, 2H); 6,93 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,22 (d, 1H, J = 16 Hz); 6,96 - 7,18 (m, 3H); 7,52 - 7,58 (m, 2H); 8,32 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 9

1-[3-Metyl-7-(alyloxy)flavón-8-yl]-3-fenylpropén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 164)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-alyloxy-8-acetyl-3-metylflavónu (2,5 g, 0,0075 mol) a benzaldehydu (0,8 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,3 g produktu s teplotou topenia 145 až 147 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,77 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 4,73 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 5,25 - 5,45 (m, 2H); 5,91 - 6,02 (m, 1H); 7,05 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,38 - 7,48 (m, 7H); 7,53 - 7,59 (m, 4H); 8,34 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 10

1-[3-Metyl-7-(alyloxy)flavón-8-yl]-3-(3-metoxifyenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 168)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-alyloxy-8-acetyl-3-metylflavónu (2,5 g, 0,0075 mol) a 3-metoxi-benzaldehydu (1,01 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,4 g produktu s teplotou topenia 90 až 92 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,74 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 5,1 - 5,3 (m, 2H); 5,91 - 6,02 (m, 1H); 6,96 - 7,18 (m, 4H); 7,31 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,32 - 7,35 (m, 1H); 7,36 - 7,43 (m, 3H); 7,55 - 7,59 (m, 2H); 8,34 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 11

1-[3-Metyl-7-(alyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxifyenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 171)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-alyloxy-8-acetyl-3-metylflavónu (2,5 g, 0,0075 mol) a 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydu (1,47 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,4 g produktu s teplotou topenia 121 až 123 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20 (s, 3H); 3,87 (m, 9H); 4,73 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 5,25 - 5,45 (m, 2H); 5,91 - 6,02 (m, 1H); 6,75 (s, 2H); 6,96 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,30 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,42 - 7,46 (m, 3H); 7,55 - 7,59 (m, 2H); 8,34 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 12

1-[3-Metyl-7-(2-metylalyloxy)flavón-8-yl]-3-fenylpropén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 165)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(2-metylalyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,61 g, 0,0075 mol) a benzaldehydu (0,8 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,8 g produktu s teplotou topenia 145 až 147 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,78 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 4,98 (d, 2H, J = 18 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,35 - 7,45 (m, 7H); 7,50 - 7,55 (m, 4H); 8,32 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 13

1-[3-Metyl-7-(2-metylalyloxy)flavón-8-yl]-3-(3-metoxifyenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 169)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(2-metylalyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,61 g, 0,0075 mol) a 3-metoxybenzaldehydu (1,01 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,4 g produktu s teplotou topenia 131 až 134 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,76 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 3,82 (s, 2H); 4,62 (s, 2H); 5,05 (d, 2H, J = 18 Hz); 6,95 - 7,10 (m, 3H); 7,09 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,40 - 7,45 (m, 3H); 7,55 - 7,58 (m, 2H); 7,31 (s, 2H); 8,32 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 14

1-[3-Metyl-7-(2-metylalyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxyfenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 172)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(2-metylalyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,61 g, 0,0075 mol) a 3,4,5-trimetoxybenzaldehydu (1,47 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,4 g produktu s teplotou topenia 82 až 84 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,76 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 5,05 (d, 2H, J = 18 Hz); 6,95 - 7,10 (m, 3H); 7,09 (d, 1H); 7,10 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,40 - 7,45 (m, 3H); 7,55 - 7,58 (m, 2H); 7,31 (s, 2H); 8,32 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 15

1-[3-Metyl-7-(prop-2-inyloxy)flavón-8-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 167)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(prop-2-inyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,49 g, 0,0075 mol) a benzaldehydu (0,8 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,8 g produktu s teplotou topenia 157 až 159 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20 (s, 3H); 2,56 (s, 1H); 4,86 (d, 2H, J = 2,2 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,23 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,31 - 7,50 (m, 7H); 7,50 - 7,57 (m, H); 8,34 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 16

1-[3-Metyl-7-(prop-2-inyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxyfenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 174)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(prop-2-inyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,49 g, 0,0075 mol) a 3,4,5-trimetoxybenzaldehydu (1,47 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,8 g produktu s teplotou topenia 152 až 154 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,02 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 3,86 (m, 9H); 4,86 (d, 2H, J = 2,2 Hz); 6,75 (s, 2H); 6,98 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,24 - 7,43 (m, 4H); 7,53 - 7,56 (m, 3H); 8,36 (d, 1H, J = 8,9 Hz).

Príklad 17

1-[3-Metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-(2-tienyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 238)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(3-metylbut-2-enyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,71 g, 0,0075 mol) a 2-tiofén-karboxyaldehydu (0,84 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,5 g produktu s teplotou topenia 158 až 160 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,58 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 4,6 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 5,3 (m, 1H); 6,65 - 8,18 (m, 12H).

Príklad 18

1-[3-Metyl-7-metoxyflavón-8-yl]-3-(4-kyanofenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 247)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-metoxu-8-acetyl-3-metylflavónu (2,31 g, 0,0075 mol) a 4-kyanobenzaldehydu (0,98 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,1 g produktu s teplotou topenia 223 až 224 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,18 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 7,04 - 8,36 (m, 13H).

Príklad 19

1-(2-Metylalyloxy-xantén-9-ón-4-yl)-3-(4-fluórfenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 245)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-(2-metylalyloxy)-4-acetyl-xantén-9-ónu (2,31 g, 0,0075 mol) a 4-fluórbenzaldehydu (0,93 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,2 g produktu s teplotou topenia 135 až 137 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,7 (m, 3H); 4,5 (m, 2H); 4,98 (m, 2H); 7,0 - 8,45 (m, 12H).

Príklad 20

1-(2-Alyloxy-xantén-9-ón-4-yl)-3-(4-metyltiofenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 244)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-(alyloxy)-4-acetyl-xantén-9-ónu (2,21 g, 0,0075 mol) a 4-metyltio-benzaldehydu (1,13 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,1 g produktu s teplotou topenia 142 až 144 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,49 (s, 3H); 4,7 (d, 2H); 5,3 (m, 2H); 5,9 (m, 1H); 7,03 - 8,41 (m, 12H).

Príklad 21

1-[3-Metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-(4-chlórfenyl)-propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 239)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 7-(3-metylbut-2-enyloxy)-8-acetyl-3-metylflavónu (2,71 g, 0,0075 mol) a 4-chlór-benzaldehydu (1,05 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 1,9 g produktu s teplotou topenia 130 až 133 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 4,65 (d, 2H); 5,31 (m, 1H); 6,97 - 8,42 (m, 13H).

Príklad 22

1-(2-Metylalyoxy-xantén-9-ón-4-yl)-3-(2,6-dichlórfenyl)propén-1-ón (pozri sprievodný vzorec VIB 246)

50%-ný roztok KOH (3 ml) sa pridal do ekvimolárneho roztoku 3-(2-metylalyoxy)-4-acetyl-xantén-9-ónu (2,31 g, 0,0075 mol) a 2,6-dichlór-benzaldehydu (1,31 g, 0,0075 mol) v 95%-nom etanole; pridanie sa uskutočnilo za energického miešania pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala jednu noc a potom sa zriedila vodou a okyslila; zrazenina sa oddelila filtráciou a sušila sa vo vákuu. Zlúčenina kryštalizovala z metanolu za získania 2,1 g produktu s teplotou topenia 135 až 137 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,74 (m, 2H); 5,4 (m, 2H); 5,95 (m, 1H); 7,06 - 8,5 (m, 11H).

Biologické hodnotenie

Zlúčeniny VIB 167, VIB 178 a VIB 173 sa testovali na ich cytotoxicitu voči rakovinovým bunkám rezistentným na liečivo, samostatne aj v kombinácii s paclitaxelom. Výsledky týchto štúdií sú uvedené nižšie.

Keď sa zlúčeniny testovali samostatne, zistilo sa, že zlúčeniny VIB 167, VIB 178 a VIB 173 majú relatívne nízku cytotoxicitu ($IC_{50} > 1 \mu M$) voči rakovinovým bunkám rezistentným na liečivo.

Zlúčeniny sa potom hodnotili v kombinácii s paclitaxelom na ich cytostatickú aktivitu voči MDA-435/LCC6-MDR rakovinovým bunkám prsníka rezistentným na liečivo.

V experimentoch sa zlúčeniny použili v kombinácii s paclitaxelom, pričom paclitaxel mal koncentráciu $0,3 \mu M$. Paclitaxel použitý samostatne má IC_{50} 426 nM. Výsledky v tabuľke 1 ukazujú, že IC_{50} paclitaxelu sa znížilo 5 až 20-krát, keď sa použil v kombinácii s každou zo zlúčenín VIB 167, VIB 178, VIB 173, t.j. zo 426 nM na 82 až 21 nM, v porovnaní so samotným paclitaxelom. Takže v prítomnosti týchto zlúčenín, môže paclitaxel znovu nadobudnúť svoju výbornú inhibičnú aktivitu voči rakovinovým bunkám rezistentným na liečivo.

Tabuľka 1

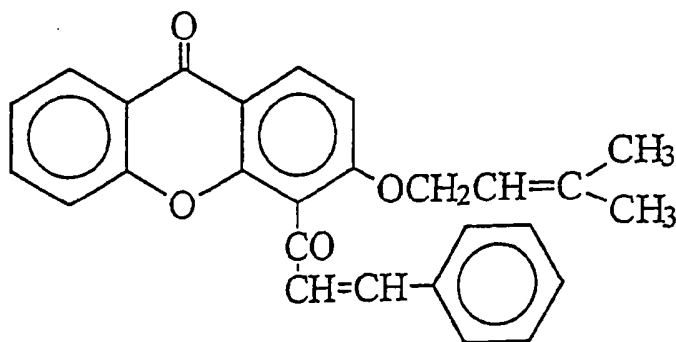
Zlúčenina	IC_{50}/nM	% Redukcie IC_{50} paclitaxelu
Paclitaxel	426	-
VIB 167 + paclitaxel	82	80
VIB 178 + paclitaxel	50	88
VIB 173 + paclitaxel	21	95

Experiment

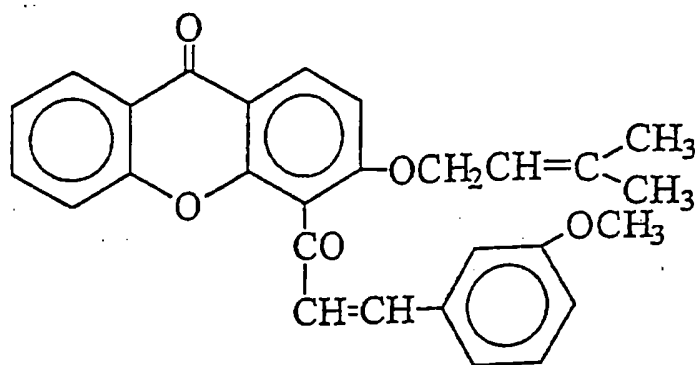
Liečba pozostávala zo súbežného exponovania MDA-435/LCC-MDR buniek paclitaxelom v prítomnosti alebo neprítomnosti látok reverzného činidla ($1 \mu M$) počas 72 hodín *in vitro*. Vyhodnotenie cytotoxicity, t.j. inhibície rastu buniek, sa uskutočnilo spôsobom podľa Skehan a ďalší, ako bolo opísané v J. Nat. Cancer Inst., 82, 1107, 1990.

Stručne povedané, bunky sa naniesli v množstve medzi 400 až 1200 buniek na jamku na 96 jamkové platne a inkubovali sa pri teplote $37^{\circ}C$ 15 až 18 hodín pred pridaním liečiva za účelom naviazania buniek. Zlúčeniny sa solubilizovali v 100%-nom DMSO a ďalej sa zriedili v RPMI-1640 obsahujúcom 10 mM HEPES.

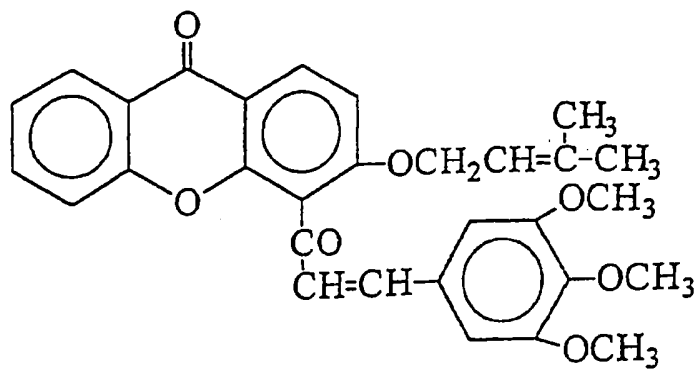
Po 72 hodinovej inkubácii sa do každej jamky pridalo 100 μ l ľadovo studenej 50%-nej TCA a inkubovali sa počas 1 hodiny pri teplote 4 °C. Platne sa potom premyli 5-krát vodovodnou vodou za účelom odstránenia TCA, metabolitov s nízkou molekulovou hmotnosťou a sérových proteínov. Do každej jamky sa pridal Sulforhodamín B (SRB) (0,4%, 50 μ l). Nasledovala päťminútová inkubácia pri teplote miestnosti, platne sa potom opláchli 5-krát 0,1% kyselinou octovou a vysušili sa na vzduchu. Viazané farbivo sa solubilizovalo 10 mM Tris bázy (pH 10,5) počas 5 minút na rotačnej trepačke. Optická hustota sa merala pri 570 nm.



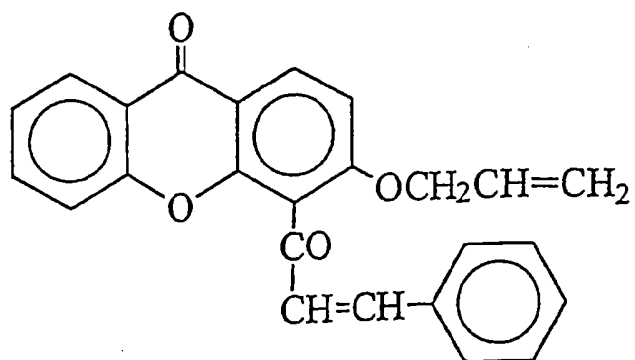
VIB 176



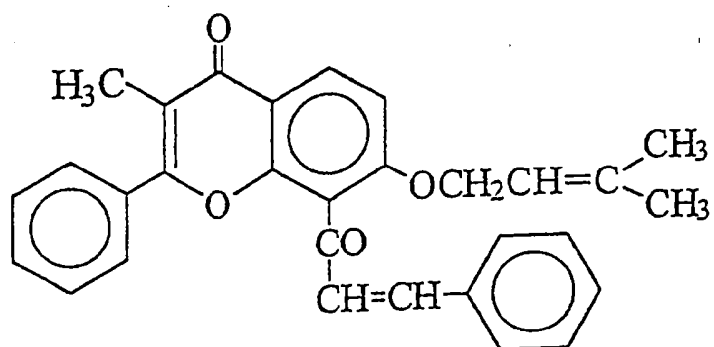
VIB 177



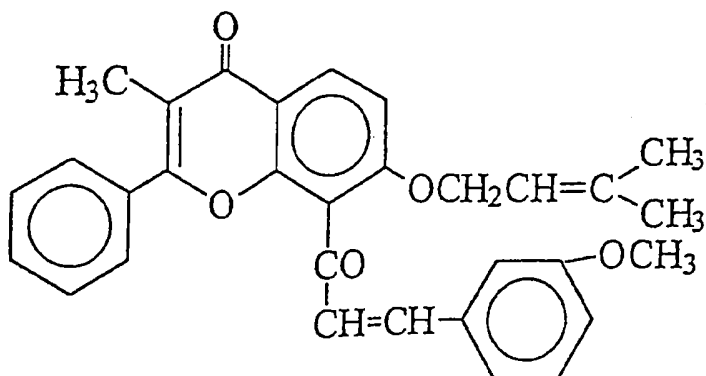
VIB 178



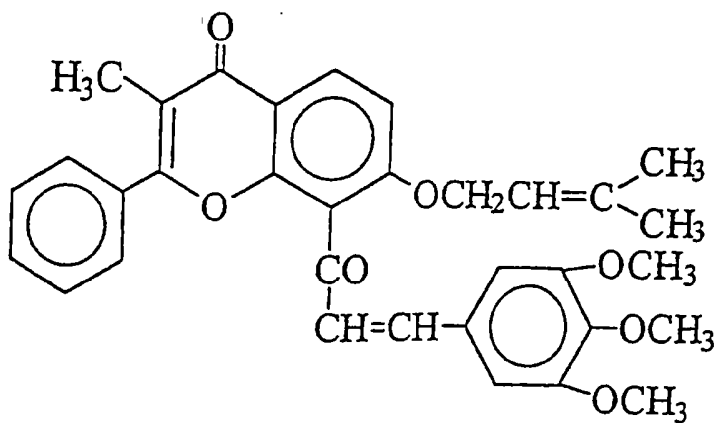
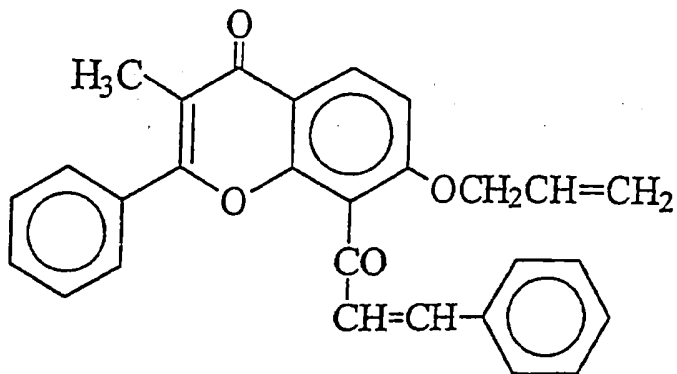
VIB 175

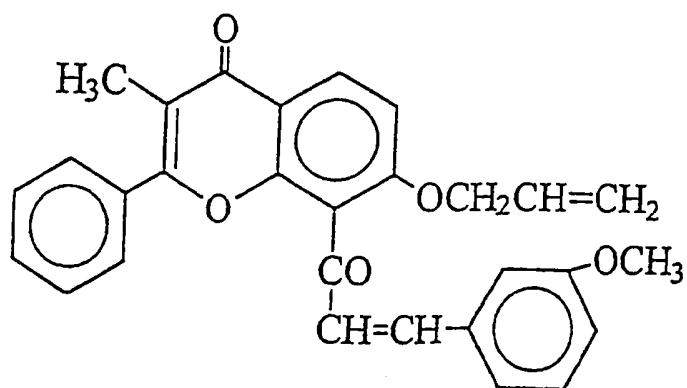


VIB 166

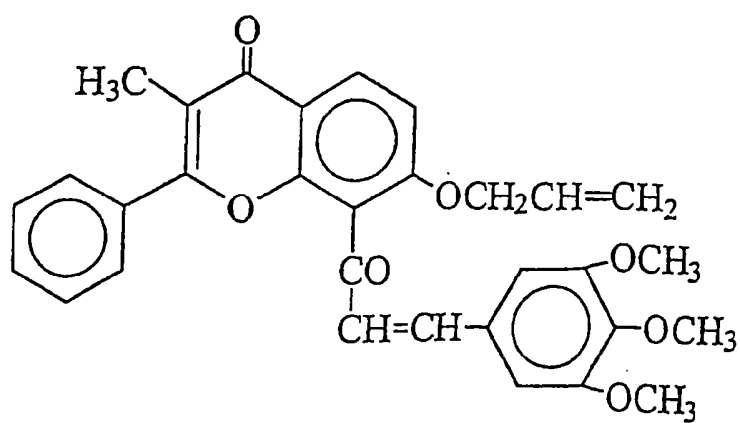


VIB 170

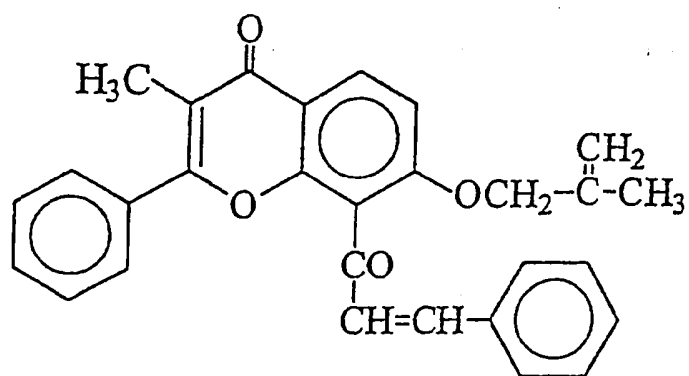
**VIB 173****VIB 164**



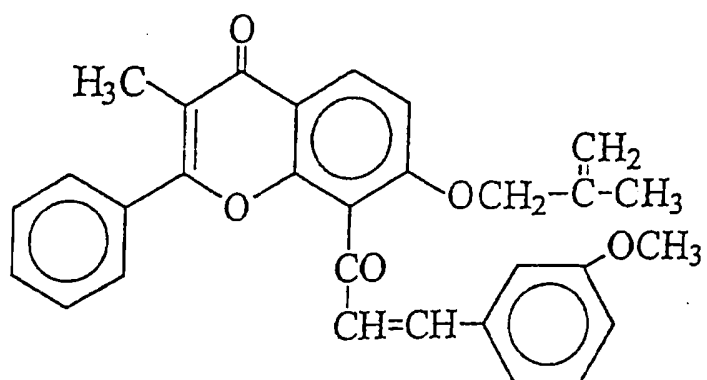
VIB 168



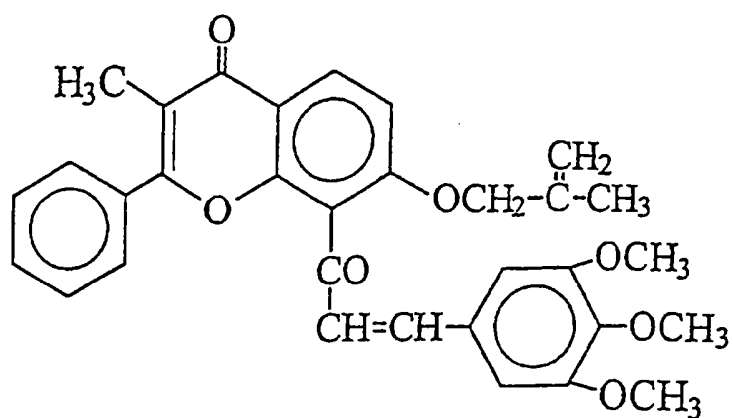
VIB 171



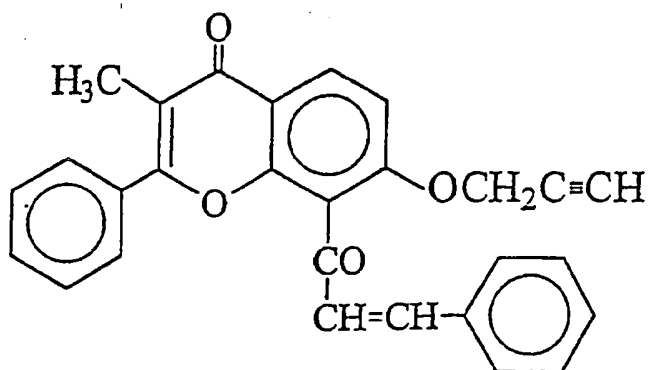
VIB 165



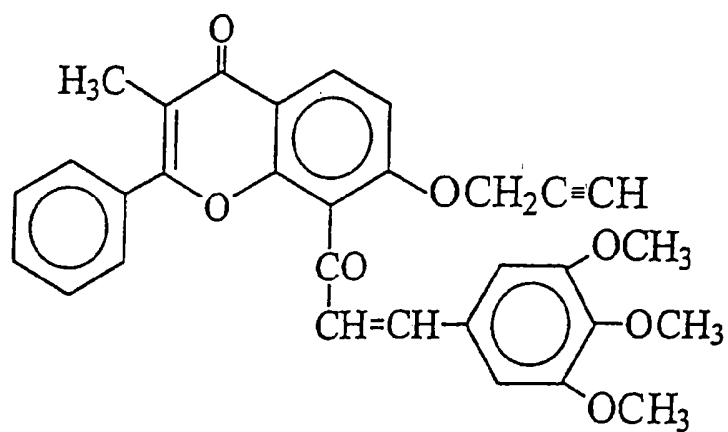
VIB 169



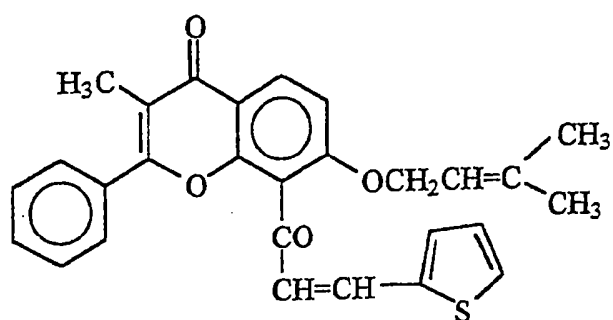
VIB 172



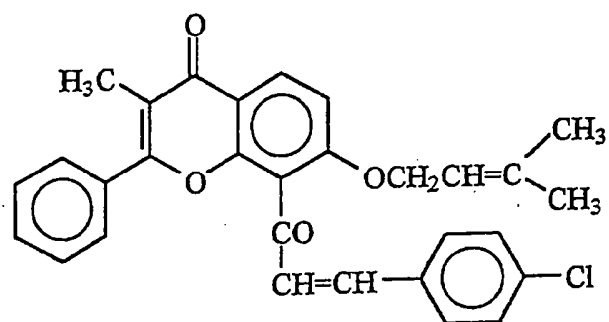
VIB 167



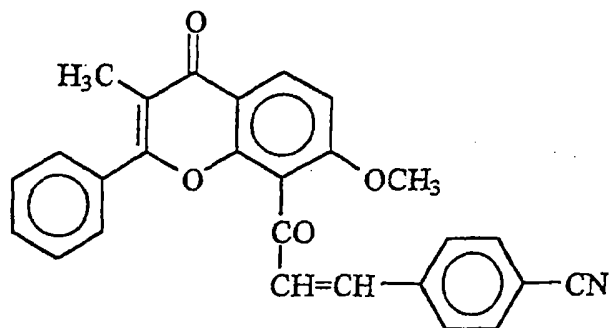
VIB 174



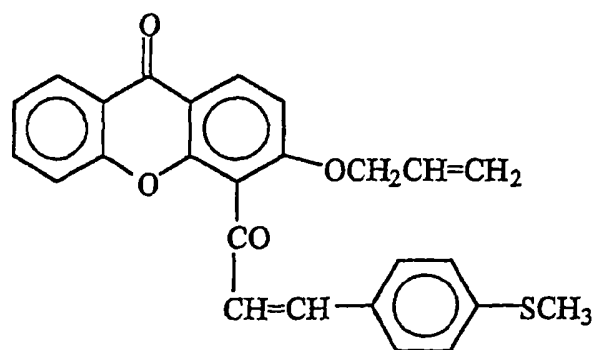
VIB 238



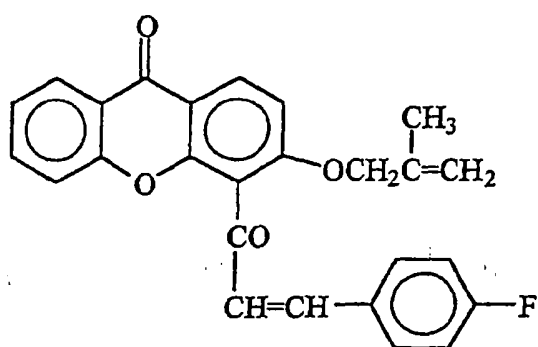
VIB 239



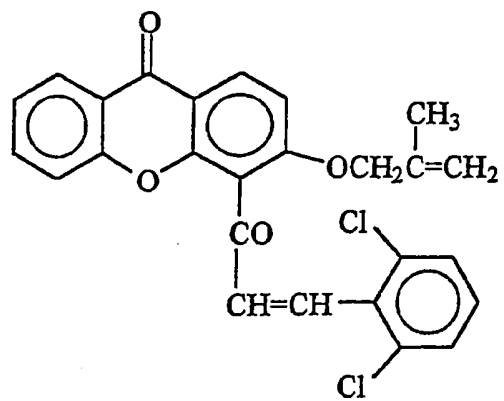
VIB 247



VIB 244



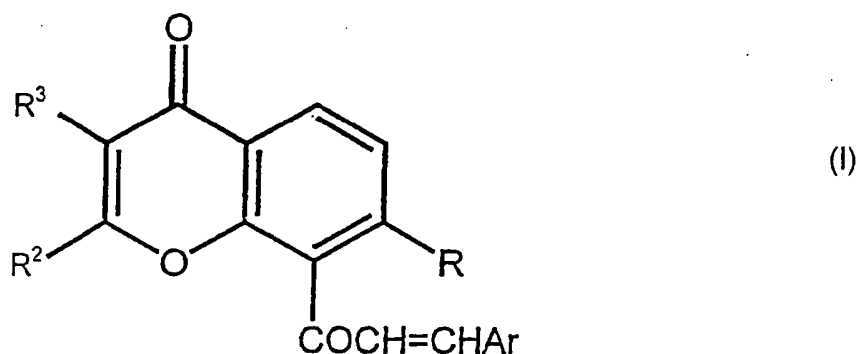
VIB 245



VIB 246

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chalkónové deriváty všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,
kde

Ar znamená substituovanú alebo nesubstituovanú, (výhodne aromatickú) karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, pričom karbocyklická alebo heterocyklická skupina obsahuje 5 až 10 kruhových atómov, kde kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, pričom každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty na Ar skupine sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl, (k) OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃,

a (l) -OCOR¹¹, kde R¹¹ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu alebo fenylovú skupinu;

R znamená OH, OR¹⁰ alebo OCOR¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; a

(A) R² a R³ sú každý nezávisle vybraný z:

(i) substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická alebo heterocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, pričom

tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

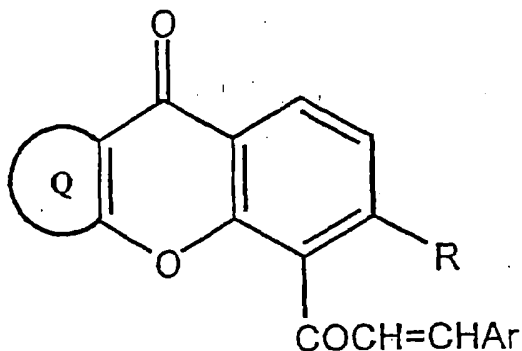
Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie

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

alebo

(B) R² a R³ spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; a za podmienky, že zlúčeniny, kde R je OH a R² a R³ sú obidva metyl, skupina Ar nemôže znamenať: fenyl, 4-chlórfenyl, 4-metylfenyl, 2-chlórfenyl, 3,4-dimetoxyfenyl, 4-metoxyfenyl, 4-(N,N-dimetylaminofenyl), 2-hydroxyfenyl alebo 2-hydroxy-1-naftyl.

2. Chalkónové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 vzorca IA



(IA)

kde

kde substituenty R a Ar sú určené v nároku 1 a R² a R³ spolu znamenajú kruh Q, ktorý je päť- alebo šesťčlenný, výhodne aromatický karbocyklický alebo hetero-

cyklický kruh, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, pričom tento kruh je nasýtený alebo nenasýtený, a karbocyklický alebo heterocyklický kruh môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

3. Chalkónové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R a Ar sú určené v nároku 1 a kde

R² a R³ je každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej:

(i) substituovanú alebo nesubstituovanú, výhodne aromatickú, karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, pričom tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, a substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

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

(ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhlíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými z Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ a (xii) OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

4. Chalkónové deriváty podľa nároku 3, kde

R² znamená:

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

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

R³ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OH, NO₂, nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými z:

Cl, Br, F, OMe, NO₂ a CF₃;

NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

5. Chalkónové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R³ je metyl.

6. Chalkónové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R² je substituovaná alebo nesubstituovaná, výhodne aromatická, karbocyklická skupina, ktorá obsahuje od 5 do 10 kruhových atómov, tieto kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, kde každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, substituenty sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

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

7. Chalkónové deriváty podľa nároku 6, kde R² je fenyl.

8. Chalkónové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R¹⁰ a R¹¹ znamenajú nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu.

9. Chalkónové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R znamená -OCH₂CH=CMe₂, -OCH₂CMe=CH₂, -OCH₂CH=CH₂ a -OCH₂C≡CH.

10. Chalkónové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde Ar znamená fenyl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným, dvoma alebo troma substituentami nezávisle vybranými z Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené v nároku 1.

11. Chalkónové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

Ar znamená:

fenyl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentami nezávisle vybranými z:

Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), NMe₂, NEt₂, SCH₃ a NHCOCH₃;

tienyl, 2-furyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl alebo indolyl; a

R znamená:

OH alebo OCH₂R¹, kde R¹ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej: -CH=CMe₂, -CMe=CH₂, -CH=CH₂ a -C≡CH.

12. Chalkónové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

- 1-[3-(3-metylbut-2-enyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (VIB 176),
- 1-[3-(3-metylbut-2-enyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-(3-metoxifyenyl)propén-1-ón (VIB 177),
- 1-[3-(3-metylbut-2-enyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-(3,4,5-trimetoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 178),
- 1-[3-(alyloxy)xantén-9-ón-4-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (VIB 175),
- 1-[3-metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (VIB 166),
- 1-[3-metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-(3-metoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 170),
- 1-[3-metyl-7-(3-metylbut-2-enyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 173),
- 1-[3-metyl-7-(alyloxy)flavón-8-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (VIB 164),
- 1-[3-metyl-7-(alyloxy)flavón-8-yl]-3-(3-metoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 168),
- 1-[3-metyl-7-(alyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 171),
- 1-[3-metyl-7-(2-metylalyloxy)flavón-8-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (VIB 165),
- 1-[3-metyl-7-(2-metylalyloxy)flavón-8-yl]-3-(3-metoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 169),
- 1-[3-metyl-7-(2-metylalyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxifyenyl)-propén-1-ón (VIB 172)

172),

1-[3-metyl-7-(pro-2-inyloxy)flavón-8-yl]-3-fenyl-propén-1-ón (VIB 167) a

1-[3-metyl-7-(pro-2-inyloxy)flavón-8-yl]-3-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-propén-1-ón (VIB 174).

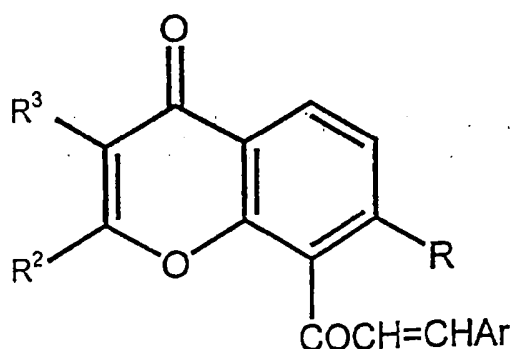
13. Chalkónové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na použitie ako antiproliferatívny liek.

14. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje jeden alebo viac chalkónových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12, spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými excipientmi.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že obsahuje jeden alebo viac chalkónových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 a jednu alebo viac antineoplastických látok.

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že antineoplastická látka je vybraná z paclitaxelu alebo docetaxelu.

17. Použitie chalkónových derivátov všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty,

kde

Ar znamená substituovanú alebo nesubstituovanú, (výhodne aromatickú) karbocyklickú alebo heterocyklickú skupinu, pričom karbocyklická alebo hetero-

cyklická skupina obsahuje 5 až 10 kruhových atómov, kde kruhové atómy tvoria jeden alebo dva kruhy, pričom každý kruh obsahuje 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O a S, substituenty na Ar skupine sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) nižší C₁₋₄alkyl (zvlášť CH₃), (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), kde R⁶ a R⁸ sú rovnaké alebo rôzne a každý znamená H alebo nižší C₁₋₄alkyl, (k) OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej:

Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃,

a (l) -OCOR¹¹, kde R¹¹ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, priamu alebo rozvetvenú nižšiu C₁₋₆ uhľovodíkovú skupinu alebo fenylovú skupinu;

R znamená:

OH, OR¹⁰ alebo OCOR¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; a

(A) R² a R³ sú každý nezávisle vybraný z:

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

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

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

alebo

(B) R² a R³ spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria karbocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý má 5 alebo 6 kruhových atómov, heteroatómy sú vybrané z N, O alebo S, tento karbocyklický alebo heterocyklický kruh je nasýtený

alebo nenasýtený a je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny: Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, nižší C₁₋₄alkyl, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ a OCOR¹¹, kde R⁶, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ sú určené vyššie; na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu neoplaziem.

18. Použitie podľa nároku 17, kde chalkónový derivát všeobecného vzorca I je určený v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 12.

19. Použitie podľa nároku 17 alebo 18, kde neoplazmy sú lokalizované v maternici, vaječníkoch a prsníkoch.

20. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 19 na výrobu lieku na liečenie rakovinových buniek rezistentných na paclitaxel a docetaxel.

21. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 20 na výrobu anti-proliferatívneho lieku na kombinovanú terapiu.

22. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 21 na výrobu anti-proliferatívneho lieku v kombinácii s jedným alebo viacerými antineoplastickými látkami.

23. Použitie podľa nároku 22, kde antineoplastická látka zahŕňa paclitaxel alebo docetaxel.

24. Použitie podľa nároku 17 alebo 18 na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu menopauzových porúch a osteoporózy.