



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 33 767 T2** 2007.09.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 089 998 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 33 767.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/04287**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 931 120.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/067252**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **29.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **25.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 417/06** (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

102602 **22.06.1998** **US**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH; The Scripps Research
Institute, La Jolla, Calif., US**

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**NICOLAOU, Costa, Kyriacos, La Jolla, CA 92037,
US; KING, Paul, Nigel, Hitchin, Hertfordshire SG4
0DA, GB; FINLAY, Raymond, Maurice,
Macclesfield, Cheshire SK11 8HQ, GB; HE, Yun,
Carlsbad, CA 92009, US; ROSCHANGAR, Frank,
Chapel Hill, NC 27516-4003, US; VOURLOUMIS,
Dionisios, San Diego, CA 92122, US; VALLBERG,
Hans, S-141 51 Huddinge, SE; BIGOT, Antony,
75018 Paris, FR**

(54) Bezeichnung: **EPOTHILONDERIVATE, IHRE SYNTHESE UND VERWENDUNG**

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 eingelegt, 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

Zusammenfassung der Erfindung

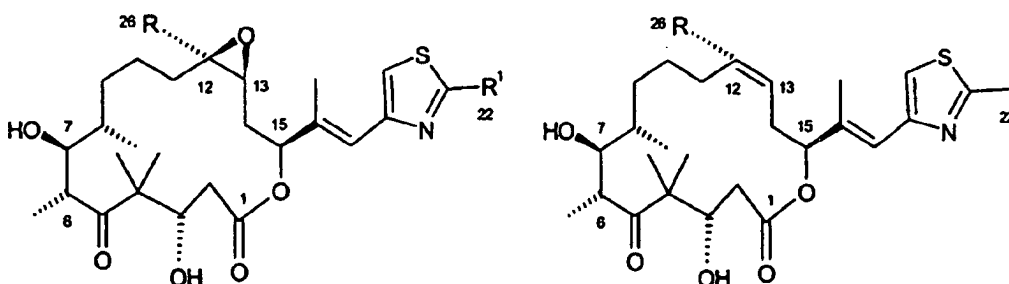
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonanaloga, die Seitenkettenmodifikationen aufweisen, und Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, ihre Verwendung in der Therapie von Erkrankungen oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparationen zur Behandlung von Erkrankungen, wie auch neue Zwischenprodukte, die zur Synthese von solchen Analoga verwendet werden, und neue Syntheseverfahren.

Regierungsrechte

[0002] Die Erfindung wurde mit Regierungsunterstützung unter der Förderung CA 46446 getätigt, die vom National Institute of Health gewährt wurde. Die US Regierung besitzt bestimmte Rechte an der Erfindung.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Die Epothilone (1–5) sind natürliche Substanzen, die eine Cytotoxizität sogar gegen Paclitaxelresistente Tumorzellen durch Förderung der Polymerisation von α - und β -Tubulinuntereinheiten und der Stabilisierung der entstehenden Mikrotubuluszusammenschlüsse zeigen. Epothilone verdrängen Paclitaxel (den Wirkstoff von Taxol®) von dessen Mikrotubulusbindungsstelle und werden in Bezug auf die Stabilisierung der Mikrotubuli als wirkungsvoller beschrieben als Paclitaxel.



- 1: R = H, R¹ = Me: Epothilon A
- 2: R = Me, R¹ = Me: Epothilon B
- 3: R = H, R¹ = CH₂OH: Epothilon E
- 4: R = H: Epothilon C
- 5: R = Me: Epothilon D

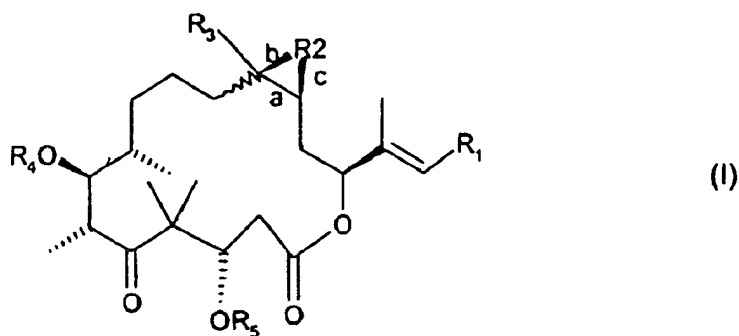
[0004] Was benötigt wird sind Analoga von Epothilon A und B, die bessere pharmakologische Eigenschaften aufweisen, speziell eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften: Einen erhöhten therapeutischen Index (beispielsweise einen größeren Bereich von cytotoxischen Dosen gegen beispielsweise proliferative Erkrankungen ohne eine Toxizität gegen normale Zellen), bessere pharmakokinetische Eigenschaften, bessere pharmakodynamische Eigenschaften, bessere Löslichkeit in Wasser, bessere Wirksamkeit gegen Tumortypen, die gegenüber einer Behandlung mit einem oder mehreren Chemotherapeutika resistent sind, bessere Eigenschaften zur Erleichterung der Herstellung von Formulierungen, beispielsweise bessere Löslichkeit in polaren Lösemitteln, speziell jenen, die Wasser enthalten, erhöhte Stabilität, bequemere Herstellung der Verbindungen als solche, verbesserte Hemmung der Proliferation auf zellulärer Ebene, starke Mikrotubulus stabilisierende Effekte und/oder spezifische pharmakologische Profile.

[0005] Die WO 98 25 929 A beschreibt Analoga von Epothilon und Banken von Epothilonanaloga und die Synthese hiervon. Es wird von mehreren Analoga gezeigt, dass sie eine bessere cytotoxische Aktivität zur Induktion der Polymerisation und Stabilisierung von Mikrotubuli aufweisen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, die überraschenderweise einen oder mehrere der oben erwähnten Vorteile aufweisen.

[0007] Ein Hauptaspekt der Erfindung betrifft eine Epothilonanalogonverbindung, die durch die Formel I dargestellt wird



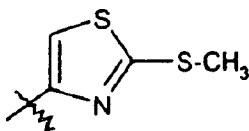
worin

die gewellte Bindung anzeigt, dass die Bindung „a“ entweder in der cis oder in der trans Form vorkommt

(i) R_2 fehlt oder für Sauerstoff steht, „a“ entweder für eine Einfach- oder eine Doppelbindung stehen kann, „b“ entweder fehlen oder für eine Einfachbindung stehen kann und „c“ entweder fehlen oder für eine Einfachbindung stehen kann, mit der Maßgabe, dass falls R_2 für Sauerstoff steht, „b“ und „c“ dann beide für eine Einfachbindung stehen und „a“ für eine Einfachbindung steht, und falls R_2 fehlt, dann fehlen „b“ und „c“ und „a“ steht für eine Doppelbindung und falls „a“ für eine Doppelbindung steht, dann fehlen R_2 , „b“ und „c“,

R_3 steht für einen Rest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, Niederalkyl, speziell Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{ Alkyl)}$, speziell $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ und $-\text{CH}_2\text{-S-(C}_1\text{-C}_6\text{ Alkyl)}$, speziell $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$, R_4 und R_5 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl oder einer Schutzgruppe, vorzugsweise Wasserstoff und

R_1 für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus den folgenden Strukturen



oder ein Salz einer Verbindung der Formel I, worin eine salzbildende Gruppe vorkommt.

[0008] Die allgemeinen Ausdrücke, die hierin vorher und später beschrieben sind, haben innerhalb des Zusammenhangs der Beschreibung die folgenden Bedeutungen, falls nichts anderes angegeben ist: Der Ausdruck „Nieder“ meint, dass der jeweilige Rest vorzugsweise bis zu und einschließlich 7, bevorzugter bis zu und einschließlich 4 Kohlenstoffatome aufweist.

[0009] Niederalkyl kann linear oder ein- oder mehrmals verzweigt sein und hat bis zu und einschließlich 7, bevorzugter bis zu und einschließlich 4 Kohlenstoffatome. Vorzugsweise steht Niederalkyl für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl oder ferner n-Pentyl oder n-Hexyl.

[0010] Eine Schutzgruppe ist vorzugsweise eine Standardschutzgruppe. Falls eine oder mehrere andere funktionelle Gruppen, beispielsweise Carboxy, Hydroxy, Amino oder Mercapto, in einer Verbindung der Formel I geschützt werden müssen, da sie nicht an der Reaktion teilnehmen sollen, sind dies jene, die gewöhnlich bei der Synthese von Peptidverbindungen und auch von Cephalosporinen und Penicillinen wie auch Nukleinsäurederivaten und Zuckern verwendet werden.

[0011] Diese Schutzgruppen können schon in den Vorläufern vorhanden sein und sollen die in Frage kommenden funktionellen Gruppen vor unerwünschten Sekundärreaktionen schützen, wie Acylierungen, Veretherungen, Veresterungen, Oxidationen, Solvolysen und ähnlichen Reaktionen. Ein Merkmal von Schutzgruppen ist, dass sie leicht entfernbar sind, das heißt ohne dass unerwünschte Sekundärreaktionen stattfinden, beispielsweise durch Solvolyse, durch Reduktion, durch Photolyse oder auch durch enzymatische Aktivität, wie beispielsweise unter zu physiologischen Bedingungen analogen Bedingungen und dass sie nicht in den Endprodukten vorkommen. Der Fachmann weiß, oder kann leicht herausfinden, welche Schutzgruppen für die oben und später erwähnten Reaktionen geeignet sind.

[0012] Der Schutz von funktionellen Gruppen durch solche Schutzgruppen, die Schutzgruppen selbst und die Reaktionen für ihre Entfernung sind beispielsweise in Standardwerken beschrieben, wie J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London und New York 1973, in T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981, in "The Peptides", Band 3 (Herausgeber: E. Gross und J. Meienhofer), Academic Press, London und New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Hou-

ben-Weyl, 4. Ausgabe, Band 15/I, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974 und in H.-D. Jakubke und H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach und Basel 1982 und in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Speziell bevorzugte Schutzgruppen sind Hydroxyschutzgruppen, wie tert-Butyldimethylsilyl oder Trityl.

[0013] R_4 und R_5 stehen vorzugsweise für Wasserstoff.

[0014] Die gewellte Bindung, die vom Kohlenstoffatom startet, das R_3 trägt, meint, dass die Bindung „a“ in der trans- oder vorzugsweise der cis-Form vorkommt.

[0015] Salze sind speziell die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I.

[0016] Solche Salze werden beispielsweise als Säureadditionssalze vorzugsweise mit organischen oder anorganischen Säuren aus Verbindungen der Formel I mit einem basischen Stickstoffatom gebildet, speziell die pharmazeutisch annehmbaren Salze. Geeignete anorganische Säuren sind beispielsweise Halogensäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carbon-, Phosphon-, Sulfon- oder Sulfaminsäuren, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Octansäure, Decansäure, Dodecansäure, Glycolsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Aminosäuren, wie Glutaminsäure, Asparaginsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Cyclohexancarbonsäure, Adamantancarbonsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, Phthalsäure, Phenyllessigsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, 2-, 3- oder 4-Methylbenzolsulfonsäure, Methylschwefelsäure, Ethylschwefelsäure, Dodecylschwefelsäure, N-Cyclohexylsulfaminsäure, N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Propylsulfaminsäure oder andere organische Protonensäuren, wie Ascorbinsäure.

[0017] Zu Isolierungs- oder Reinigungszwecken ist es auch möglich, pharmazeutisch nicht annehmbare Salze zu verwenden, beispielsweise Picrate oder Perchlorate. Für eine therapeutische Verwendung werden nur pharmazeutisch annehmbare Salze oder die freien Verbindungen verwendet (falls die Möglichkeit vorhanden ist, in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen) und diese sind daher bevorzugt.

[0018] In Anbetracht der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und den Verbindungen in Form ihrer Salze, einschließlich der Salze, die als Zwischenprodukte verwendet werden können, beispielsweise zur Reinigung oder Identifizierung der neuen Verbindungen, sind, wenn eine freie Verbindung vorher oder später in diesem Zusammenhang genannt wird, auch die entsprechenden Salze gemeint, wie es möglich oder geeignet ist.

[0019] Der Ausdruck „etwa“ soll in Zusammenhang mit numerischen Werten, beispielsweise „etwa zweifacher molarer Überschuss“ oder dergleichen vorzugsweise meinen, dass der angegebene numerische Wert von der angegebenen Zahl um bis zu etwa $\pm 10\%$, vorzugsweise bis zu $\pm 3\%$ abweichen kann, wobei am bevorzugtesten der numerische Wert so ist, wie er angegeben ist.

[0020] Speziell bevorzugt ist entweder eine freie Verbindung der Formel I oder ein Salz hiervon.

[0021] Bioaktivität: Die erfindungsgemäßen Verbindungen können verwendet werden zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung, speziell von Krebs, wie Krebs der Lunge, speziell kleinzelliges Lungencarcinom, der Prostata, des Darms, beispielsweise kolorektale Krebsarten, epidermoide Tumoren, wie Kopf- und/oder Halstumoren oder Brustkrebs oder andere Krebsarten, wie Krebsarten der Blase, des Pankreas oder des Gehirns oder Melanom, einschließlich speziell der Behandlung von Krebsarten, die Multiarzneimittelresistent sind (beispielsweise aufgrund der Expression des P-Glycoproteins = P-gp) und/oder gegenüber einer Behandlung mit Paclitaxel (beispielsweise in Form von Taxol) refraktär sind.

Biologische Evaluierung:

[0022] Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die Depolymerisierung der Mikrotubuli zu blockieren, kann durch den folgenden Test gezeigt werden:

Es werden Mikrotubulustests gemäß Literaturverfahren ausgeführt und synthetisierte Verbindungen auf ihre Fähigkeit evaluiert, Mikrotubuli zu bilden und zu stabilisieren. Es werden auch Cytotoxizitätstests ausgeführt.

[0023] Die Verbindungen der Formel I werden auf ihre Wirkung auf die Tubulinassemblierung mittels gerei-

nigtem Tubulin mit einem Test getestet, der entwickelt wurde, um Unterschiede zwischen den Verbindungen zu verstärken, die aktiver sind als Taxol. Die Verbindungen der Formel I haben eine hohe cytotoxische und Tubulin-polymerisierende Aktivität im Vergleich zu Epothilonen A und B. (Lin et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 38, 136–140 (1996), Rogan et al., Science 244, 994–996 (1984)).

Colorimetrischer Filtrationstest

[0024] Mikrotubulusprotein (0,25 ml mit 1 mg/ml) wird in ein Teströhrchen gegeben und 2,5 µl der Testverbindung werden zugegeben. Die Probe wird gemischt und bei 37°C für 30 Minuten inkubiert. Die Probe (150 µl) wird in eine Vertiefung einer hydrophilen Millipore Multiscreen Durapore Filtrationsplatte mit 0,22 µm Porengröße und 96 Vertiefungen überführt, die vorher mit 200 µl an MEM Puffer unter Vakuum gewaschen wurde. Die Vertiefung wird dann mit 200 µl an MEM Puffer gewaschen. Um das zurückgehaltene Protein auf der Platte zu färben, werden 50 µl Amidoschwarzlösung [0,1% Naphtholblauschwarz (Sigma)/45% Methanol/10% Essigsäure] für 2 Minuten zum Filter gegeben und das Vakuum wird wieder angelegt. Es werden zwei Zugaben aus 200 µl Amidoschwarzentfärbelösung (90% Methanol/2 Essigsäure) zugegeben, um ungebundenen Farbstoff zu entfernen. Das Signal wird durch das Verfahren von Schaffner und Weissmann et al., Anal. Biochem. 56: 502–514, 1973 wie folgt quantifiziert: 200 µl Elutionslösung (25 mM NaOH – 0,05 mM EDTA – 50% Ethanol) werden zur Vertiefung gegeben und die Lösung wird mit einer Pipette nach 5 Minuten gemischt. Nach einer Inkubation für 10 Minuten bei Raumtemperatur werden 150 µl der Elutionslösung in die Vertiefung einer Platte mit 96 Vertiefungen gegeben und die Absorption wird auf einem Mikrotiterplattenleser von Molecular Devices gemessen.

[0025] Cytotoxizitätsexperimente mit den Zelllinien 1A9, 1A9PTX10 (α-Tubulinmutante) und 1A9PTX22 (α-Tubulinmutante) zeigen die cytotoxische Aktivität der Verbindungen der Formel I. Wie die natürlich vorkommenden Epothilone 1 und 2 zeigen die Verbindungen der Formel I eine signifikante Aktivität gegen die verändertes α-Tubulin exprimierenden Zelllinien 1A9PTX10 und 1A9PTX22. Für die Verbindungen der Formel I können die bevorzugten HK_{50} Werte (Konzentration, bei der eine halbmaximale Wachstumshemmung von Tumorzellen gefunden wird im Vergleich zu einer Kontrolle ohne zugegebenen Inhibitor der Formel I) im Bereich von 1 bis 1000 nM liegen, vorzugsweise 1 bis 200 nM.

[0026] Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, das Tumorwachstum zu hemmen, kann durch die folgenden Tests mit den folgenden Zelllinien gezeigt werden:

Colorimetrischer Cytotoxizitätstest für ein Antikrebsarzneimittelscreening

[0027] Der verwendete colorimetrische Cytotoxizitätstest wird von Skehan et al übernommen (Journal of National Cancer Inst. 82: 1107–1112, 1990). Das Verfahren liefert ein schnelles, empfindliches und günstiges Verfahren zur Messung des zellulären Proteingehalts von Adhäsions- und Suspensionskulturen in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen. Das Verfahren ist für das Krankheits-orientierte in vitro Antikrebsarzneimittelauffindungsscreening geeignet.

[0028] Insbesondere werden Kulturen, die mit Trichloressigsäure fixiert sind, für 30 Minuten mit 0,4% (G/V) Sulforhodamin B (SRB) gefärbt, das in 1% Essigsäure gelöst ist. Ungebundener Farbstoff wird durch vier Waschschriffe mit 1% Essigsäure entfernt und der Protein-gebundene Farbstoff wird mit 10 mM ungepufferter Tris-Base [Tris(hydroxymethyl)aminomethan] zur Bestimmung der optischen Dichte in einem mit einem Computer verbundenem Mikrotiterplattenlesegerät für 96 Vertiefungen extrahiert. Die SRB Testergebnisse sind linear mit der Anzahl an Zellen und mit Werten für zelluläres Protein, das sowohl durch den Lowry als auch Bradfordtest bei Dichten gemessen wird, die von spärlicher Subkonfluenz bis zur Suprakonfluenz mit mehreren Schichten reichen. Das Signal-zu-Rausch Verhältnis bei 564 nm beträgt etwa 1,5 mit 1 000 Zellen pro Vertiefung.

[0029] Der SRB Test liefert einen calorimetrischen Endpunkt, der unzerstörbar, unendlich stabil und mit dem bloßen Auge sichtbar ist. Er liefert ein empfindliches Maß für eine Arzneimittel-induzierte Cytotoxizität. SRB fluoresziert stark mit einer Laseranregung bei 488 nm und kann quantitativ auf Einzelzellebene durch eine statische Fluoreszenzcytometrie gemessen werden (Skehan et al (Journal of National Cancer Inst 82: 1107–1112, 1990)).

[0030] Alternativ dazu kann die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Mikrotubulusdepolymerisation folgendermaßen gezeigt werden:

Die Stammlösungen der Testverbindungen werden in DMSO hergestellt und bei –20°C gelagert. Mikrotubu-

lusprotein wird aus Schweinehirnen durch zwei Zyklen der Temperatur-abhängigen Depolymerisation/Polymersation extrahiert, wie dies bekannt ist (siehe Weingarten et al., Biochemistry 1974, 13: 5529–5537). Die Arbeitsstammlösungen des Mikrotubulusproteins (das heißt Tubulin plus Mikrotubulusassoziierten Proteinen) werden bei -70°C gelagert. Das Maß der durch die Testverbindung induzierten Polymerisation des Mikrotubulusproteins wird im wesentlichen so bestimmt, wie dies aus der Literatur bekannt ist (siehe Lin et al., Cancer Chem. Pharm. 1996, 38: 136–140). Zusammengefasst werden 5 μl Stammlösung der Testverbindung mit dem Zwanzigfachen der gewünschten Endkonzentration mit 45 μl Wasser bei Raumtemperatur gemischt und dann auf Eis gestellt. Ein Aliquot der Arbeitsstammlösung des Mikrotubulusproteins aus dem Schweinehirn wird dann schnell aufgetaut und dann auf 2 mg/ml in eiskaltem 2 \times MEM Puffer (200 ml MES, 2 mM EGTA, 2 mM MgCl_2 , pH 6,7) verdünnt [MES = 2-Morpholinoethansulfonsäure, EGTA = Ethylenglycolbis-2-(2-aminoethyl)tetraessigsäure]. Die Polymerisationsreaktion wird durch die Zugabe von 50 μl zu jedem verdünnten Mikrotubulusprotein zur Testverbindung gestartet, wonach eine Inkubation der Probe für 5 Minuten in einem Wasserbad bei Raumtemperatur erfolgt. Dann werden die Reaktionsgemische in eine Eppendorf Mikrozentrifuge gestellt und für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proben werden dann für 20 Minuten bei 14 000 Upm bei Raumtemperatur zentrifugiert, um das polymerisierte vom unpolymersierten Mikrotubulusprotein abzutrennen. Als indirektes Maß der Tubulinpolymerisation wird die Proteinkonzentration des Überstands (die das verbleibende, nicht-polymerisierte, lösliche Mikrotubulusprotein enthält) durch die Lowry Methode bestimmt (CD Assay Kit, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) und die optische Dichte (OD) der Farbreaktion wird bei 750 nm mittels eines Spektrometers gemessen (SpectraMax 340, Molecular Devices, Sunnydale, CA). Der Unterschied in den ODs zwischen den mit einer Testverbindung behandelten Proben und den mit Träger behandelten Kontrollen wird mit denen von Testinkubationen verglichen, die 25 μM Epthilon B enthalten (Positivkontrolle). Das Maß der durch eine Testverbindung induzierten Polymerisation wird relativ zur Positivkontrolle (100%) ausgedrückt. Durch den Vergleich von mehreren Konzentrationen kann die EK_{50} (Konzentration, bei der 50% der maximalen Polymerisation auftritt) bestimmt werden. Für die Verbindungen der Formel I liegt die EK_{50} im Bereich von 1 bis 200, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 50 μM . Die Induktion der Tubulinpolymerisation der Testverbindung der Formel I in einer Konzentration von 5 μM als Prozentsatz im Vergleich zu 25 μM Epthilon B liegt vorzugsweise im Bereich von 50 bis 100%, speziell 80 bis 100%.

[0031] Die Wirksamkeit gegen Tumorzellen kann auf folgende Weise gezeigt werden: Stammlösungen der Testverbindungen (10 mM) werden in DMSO hergestellt und bei -20°C gelagert. Humane KB-31 und (Mehrfacharzneimittelresistente, P-gp 170 überexprimierende) KB-8511 epidermoide Carcinomzellen erhält man von Dr. M. Baker, Roswell Park Memorial Institute (Buffalo, NY, USA) (Beschreibung: Siehe auch Akiyama et al., Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117–126 (1985) und A. Fojo et al., Cancer Res. 45, 3002–3007 (1985), wobei KB-31 und KB-8511 beides Derivate der KB Zelllinie (American Type Culture Collection) sind und humane Epidermiscarcinomzellen sind. KB 31 Zellen können in Monolagen mittels Kälberserum (M.A. Bioproducts), L-Glutamin (Flow), Penicillin (50 Einheiten/ml) und Streptomycin (50 $\mu\text{g/ml}$, (Flow)) kultiviert werden und dann werden sie mit einer Verdopplungszeit von etwa 22 Stunden angezogen und die relative Plattierungseffizienz beträgt etwa 60%. KB-8511 ist eine Variante, die von der KB-31 Zelllinie stammt, die mittels Colchizinbehandlungszyklen erhalten wurde und eine etwa vierzigfach erhöhte Resistenz gegenüber Colchicin im Vergleich zu KB-31 Zellen aufweist. Die Zellen werden bei 37°C in einem Inkubator mit 5% V/V CO_2 und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80% mit MEM-Alpha-Medium inkubiert, das Ribonukleoside und Desoxyribonukleoside (Gibco BRL) enthält, das mit 10 IE Penicillin, 10 $\mu\text{g/ml}$ Streptomycin und 5% fetalem Kälberserum versetzt ist. Die Zellen werden in einer Menge von $1,5 \times 10^3$ Zellen/Vertiefung in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen angeimpft und über Nacht inkubiert. Es werden serielle Verdünnungen der Testverbindungen in Kulturmedium am Tag 1 zugegeben. Die Platten werden dann für weitere 4 Tage inkubiert, wonach die Zellen mit 3,3% V/V Glutaraldehyd fixiert, mit Wasser gewaschen und mit 0,05% G/V Methylenblau eingefärbt werden. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit 3% HCl eluiert und die optische Dichte wird bei 665 nm mit einem SpectraMax 340 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) gemessen. Die HK_{50} Werte werden durch eine Anpassung von mathematischen Kurven mittels des SoftPro 2.0 Programms (Molecular Devices Sunnydale, CA) und mittels der Formel bestimmt

$$\frac{[(\text{OD behandelt}) - (\text{OD Start})]}{[(\text{OD Kontrolle}) - (\text{OD Start})]} \times 100$$

[0032] Die HK_{50} wird als die Konzentration einer Testverbindung am Ende der Inkubationsperiode definiert, die zu 50% der Zellzahl pro Vertiefung im Vergleich zur Kontrolle ohne Testverbindung führt (Konzentration bei halbmaximaler Hemmung des Zellwachstums). Die Verbindungen der Formel I zeigen daher vorzugsweise eine HK_{50} im Bereich von $0,1 \times 10^{-9}$ bis 500×10^{-9} M, vorzugsweise zwischen 0,1 und 60 nM.

[0033] Vergleichbare Test können auch mit anderen Tumorzelllinien ausgeführt werden, wie A459 (Lungen, ATCC CCL 185), NCIH460 (Lunge), Colo 205 (Colon, ATCC CCL 222), HCT-15 (Colon, ATCC CCL 225 –

ATCC = American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA), HCT-116 (Colon), Du145 (Prostata, ATCC Nr. HTB 81, siehe auch Cancer Res. 37, 4049–4058 [1978]), PC-3M (Prostata – Hormonunempfindliches Derivat, erhalten von Dr. I.J. Fidler (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) und abgeleitet von PC-3, einer Zelllinie, die von der ATCC erhalten werden kann (ATCC CRL 1435)), MCF-7 (Brust, ATCC HTB 22) oder MCF-7/ADR (Brust, multiazneimittelresistent, siehe auch G.C. Blobe et al., J. Biol. Chem. (1983), 658–664, die Zelllinie ist in einem großen Ausmaß resistent (360 bis 2400-fach) gegenüber Doxorubicin und Vincaalkaloiden im Vergleich mit MDR-7 "Wildtypzellen"), wobei ähnliche Ergebnisse erhalten werden, wie mit KB-31 und KB-8511 Zellen. Die Verbindungen der Formel I zeigen hier vorzugsweise eine HK_{50} im Bereich von $0,1 \times 10^{-9}$ bis 500×10^{-9} M, vorzugsweise zwischen 0,1 und 60 nM.

[0034] Auf der Grundlage dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I (gemeint sind auch Salze hiervon) zur Behandlung von proliferativen Erkrankungen, wie speziell Tumorerkrankungen, einschließlich auch Metastasierung, wo sie vorkommt, beispielsweise von soliden Tumoren, wie Lungentumor, Brusttumor, Kolorektalkrebs, Prostatakrebs, Melanom, Hirntumor, Pankreastumor, Kopf-und-Hals Tumor, Blasenkrebs, Neuroblastom, Pharyngealtumor und auch proliferativen Erkrankungen der Blutzellen, wie Leukämie oder ferner zur Behandlung von anderen Erkrankungen, die auf eine Behandlung mit Mikrotubulusdepolymerisationsinhibitoren ansprechen, wie Psoriasis. Die Verbindungen der Formel I oder die Salze hiervon sind auch zur Umantelung von medizinischen Implantaten geeignet (brauchbar in der Prophylaxe der Restenose) (siehe WO 99 16 416 A, Priorität 29. September 1997).

[0035] Die in vivo Aktivität einer Verbindung der Erfindung kann mit dem folgenden Tiermodell gezeigt werden:

Weibliche oder männliche BALB/c nu/nu (nackt) Mäuse werden unter sterilen Bedingungen (10 bis 12 Mäuse pro Typ III Käfig) mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Die Mäuse wiegen zwischen 20 und 25 Gramm zum Zeitpunkt der Tumorimplantierung. Die Tumoren werden durch subkutane Injektion von Zellen (minimal 2×10^6 Zellen in 100 μ l PBS oder Medium) in Trägermäuse (4 bis 8 Mäuse pro Zelllinie) etabliert. Die entstehenden Tumoren werden seriell für minimal 3 aufeinanderfolgende Transplantationen vor dem Beginn der Behandlung passagiert. Tumorfragmente (etwa 25 mg) werden s.c. in die linke Flanke von Tieren mit einer 13 Gauge Trokarnadel implantiert, während die Mäuse einer Forenbetäubung (Abbott, Schweiz) ausgesetzt sind.

[0036] Das Tumorwachstum und die Körpergewichte werden einmal oder zweimal wöchentlich verfolgt. Alle Behandlungen werden intravenös (i.v.) verabreicht und gestartet, wenn ein mittleres Tumorumfang von etwa 100 bis 250 mm^3 in Abhängigkeit des Tumortyps erreicht wird. Die Tumorumfänge werden mittels der Formel $(L \times D \times \pi)/6$ (siehe Cancer Chemother. Pharmacol. 24: 148–154, [1989]) bestimmt. Behandlungen mit Etoposiden der Formel I variieren in der Dosis und der Frequenz der Verabreichung. Es werden Vergleichsmittel gemäß vorher bestimmter optimaler Behandlungspläne verabreicht. Zusätzlich zu den Darstellungen der Tumorumfänge über den Verlauf der Behandlung wird die Antitumoraktivität als T/C% ausgedrückt (mittlere Zunahme der Tumorumfänge von behandelten Tieren geteilt durch die mittlere Zunahme der Tumorumfänge der Kontrolltiere multipliziert mit 100). Die Tumorregression (%) stellt das kleinste mittlere Tumorumfang im Vergleich zum mittleren Tumorumfang zu Beginn der Behandlung gemäß der folgenden Formel dar: $Regression(\%) = (1 - V_{end}/V_{start}) \times 100$ (V_{end} = Tumorendvolumen, V_{start} = mittleres Tumorumfang zu Beginn der Behandlung).

[0037] Mit diesem Modell kann der hemmende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindung auf das Wachstum von beispielsweise Tumoren, die von den folgenden Zelllinien abgeleitet sind, getestet werden.

[0038] Die humane kolorektale Adenocarcinomzelllinie HCT-15 (ATCC CCL 225) stammt von der American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA) und die Zellen werden in vitro kultiviert, wie dies vom Lieferanten empfohlen wird. HCT-15 ist eine Epithel-ähnliche Zelllinie (Cancer Res. 39: 1020–1025 [1979]), die durch die Überexpression von P-Glycoprotein multiazneimittelresistent ist (P-gp, gp170, MDR-1, Anticancer Res. 11: 1309–1312 [1991], J. Biol. Chem. 264: 18031–18040 [1989], Int. J. Cancer 1991, 49: 696–703 [1991]) und Glutathion-abhängige Resistenzmechanismen (Int. J. Cancer 1991, 49: 688–695 [1991]). Die Colo 205 Zelllinie ist auch eine humane Koloncarcinomzelllinie (ATCC Nr. CCL 222, siehe auch Cancer Res. 38, 1345–1355 [1978], die aus der Ascitesflüssigkeit eines Patienten isoliert wurde, eine epithelartige Morphologie zeigt und im allgemeinen als Arzneimittel-sensitiv betrachtet wird. Eine humane Androgen-unabhängige Prostatazelllinie wird verwendet, um subkutane und orthotopische Modelle in der Maus zu etablieren. Das humane metastasierende Prostatacarcinom PC-3M wird von Dr. I.J. Fidler (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) erhalten und in Ham's F12K Medium kultiviert, das mit 7% V/V FBS supplementiert ist. Die PC-3M Zelllinie ist das Ergebnis der Isolierung einer Lebermetastase, die in Nacktmäusen nach einer Injektion von PC-3 Zellen

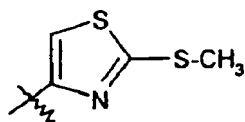
[ATCC CRL 1435, American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA)] in die Milz erzeugt wird und sie kann in Eagle's MEM angezogen werden, das mit 10% fetalem Rinderserum, Natriumpyruvat, nicht-essentiellen Aminosäuren, L-Glutamin, einer zweifachen Vitaminlösung (Gibco Laboratories, Long Island, N.Y.) und Penicillin-Streptomycin (Flow Laboratories, Rockville, MD) supplementiert ist. Die PC-3M Zelllinie ist hormonunempfindlich (das heißt sie wächst in Abwesenheit von Androgenen). Die PC-3 Zelllinie ist Androgenrezeptor-negativ, wie dies vermutlich auch die abgeleitete PC-3M Zelllinie ist. Die PC-3 ist eine Zelllinie, die von der ATCC (ATCC CRL 1435) erhältlich ist und entspricht einem prostatischen Grad IV Adenocarcinom, das von einem 62 Jahre alten, kaukasischen Mann isoliert wurde, wobei die Zellen eine geringe Aktivität der sauren Phosphatase und der Testosteron-5 α Reduktaseaktivität aufweisen. Die Zellen sind fast triploid mit einer modalen Anzahl an 62 Chromosomen. Es können keine normalen Y Chromosomen durch Q-Bandanalyse detektiert werden. Humanes Lungenadenocarcinom A549 (ATCC CCL 185, isoliert als Explantatkultur eines Lungenkarzinomgewebes aus einem kaukasischen Mann mit 58 Jahren) zeigt eine epitheliale Morphologie und kann Lecithin mit einem großen Prozentsatz an ungesättigten Fettsäuren synthetisieren, wobei der Cytidindiphosphocholinweg verwendet wird und ein subteleozentrisches Markerchromosom, das Chromosom 6 und den langen Arm des Chromosoms 1 umfasst, in allen Metaphasen gefunden wird. Das humane Brustcarcinom ZR-75-1 (ATCC CRL 1500, isoliert aus einem malignen Asciteserguss einer 63 Jahre alten kaukasischen Frau mit einem infiltrierendem Duktalcarzinom) weist einen Brustepithelursprung auf, wobei die Zellen Rezeptoren für Östrogen und andere Steroidhormone besitzen und eine hypertriploide Chromosomenzahl aufweisen. Die humane epidermale (Mund) Carcinomzelllinie KB-8511 (eine P-gp überexprimierende Zelllinie, die von der epidermoiden (Mund) KB-31 Carcinomzelllinie abgeleitet ist) erhält man von Dr. R.M. Baker, Roswell Park Memorial Institute (Buffulo, N.Y., USA) (für eine Beschreibung siehe Akiyama et al., Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117–126 (1985) und A. Fojo et al., Cancer Res. 45, 3002–3007 (1985)) und wird wie vorher beschrieben kultiviert (T. Meyer et al., Int. Cancer Res. 43, 851–856 (1989)). Die KB-8511 Zellen leiten sich wie KB-31 von der KB Zelllinie (ATCC) ab und sie sind humane epidermoide Carcinomzellen, wobei KB-31 Zellen in einer Monolage mittels Dulbeccos modifiziertem Eagle Medium (D-MEM) mit 10% fetalem Kälberserum (M.A. Bioproducts), L-Glutamin (Flow), Penicillin (50 Einheiten/ml) und Streptomycin (50 mg/ml) (Flow) angezogen werden können und sie wachsen dann mit einer Verdopplungszeit von 22 Stunden und ihre relative Plattierungseffizienz beträgt etwa 60%. KB-8511 ist eine Zelllinie, die von der KB-31 Zelllinie durch die Verwendung von Colchizinbehandlungszyklen abgeleitet ist, sie zeigt eine etwa vierzigfache relative Resistenz gegenüber Colchizin, wenn sie mit KB-31 Zellen verglichen wird und sie kann unter denselben Bedingungen wie KB-31 angezogen werden.

[0039] Löslichkeit: Die Wasserlöslichkeit wird beispielsweise folgendermaßen bestimmt: Die Verbindungen der Formel I oder die Salze hiervon werden mit Wasser bei Raumtemperatur gerührt bis sich keine weitere Verbindung mehr löst (etwa 1 Stunde). Die gefundenen Löslichkeiten liegen vorzugsweise zwischen 0,001 und 1 Gewichtsprozent.

[0040] Innerhalb der Gruppen der bevorzugten Verbindungen der Formel I, die hierin später erwähnt sind, können Definitionen von Substituenten aus den hierin erwähnten allgemeinen Definitionen verwendet werden, um beispielsweise allgemeinere Definitionen durch spezifischere Definitionen oder durch Definitionen zu ersetzen, die als bevorzugt beschrieben sind.

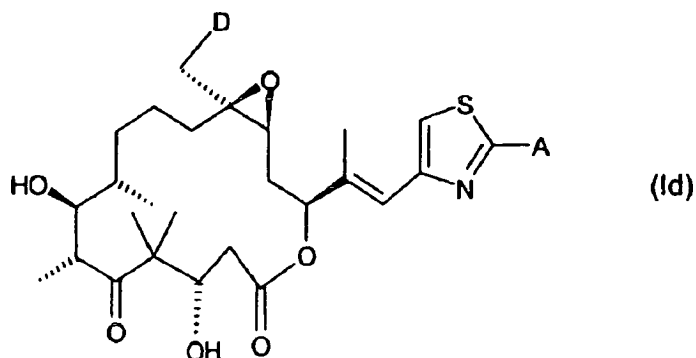
[0041] Die Erfindung betrifft vorzugsweise eine Verbindung der Verbindung der Formel I, worin R₂ fehlt oder für Sauerstoff steht, „a“ entweder eine Einfach- oder Doppelbindung sein kann, „b“ entweder fehlen kann oder für eine Einfachbindung stehen kann und „c“ entweder fehlen kann oder für eine Einfachbindung stehen kann, mit der Maßgabe, dass falls R₂ für Sauerstoff steht, „b“ und „c“ dann beide für eine Einfachbindung stehen können und „a“ für eine Einfachbindung steht, und falls R₂ fehlt, „b“ und „c“ fehlen und „a“ für eine Doppelbindung steht und falls „a“ für eine Doppelbindung steht, R₂, „b“ und „c“ fehlen, R₃ für einen Rest steht, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Niederalkyl besteht, speziell Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, -CH=CH₂, -C \equiv CH, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂-OH, -CH₂-O-(C₁-C₆ Alkyl), speziell -CH₂-O-CH₃ und -CH₂-S-(C₁-C₆ Alkyl), speziell -CH₂-S-CH₃, R₄ und R₅ unabhängig aus Wasserstoff, Methyl oder einer Schutzgruppe ausgewählt sind, vorzugsweise Wasserstoff und

R₁ für einen Rest der folgenden Struktur steht



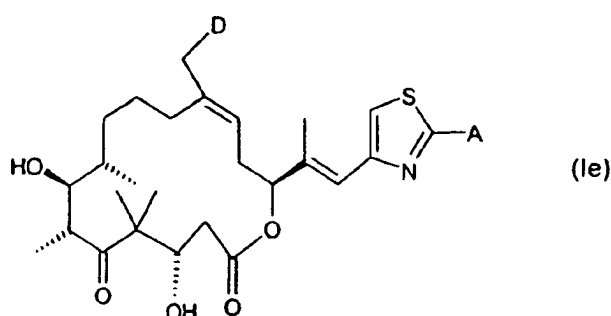
oder ein Salz hiervon, worin ein oder mehrere salzbildende Gruppen vorkommen.

[0042] Die Erfindung betrifft vor allem auch eine Verbindung der Formel Id



worin A für Ethyl, Fluormethyl, Methoxy, Methylthio oder Ethenyl (-CH=CH₂) steht und D für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy oder Methyl, speziell Wasserstoff steht.

[0043] Die Erfindung betrifft vor allem auch eine Verbindung der Formel Ie



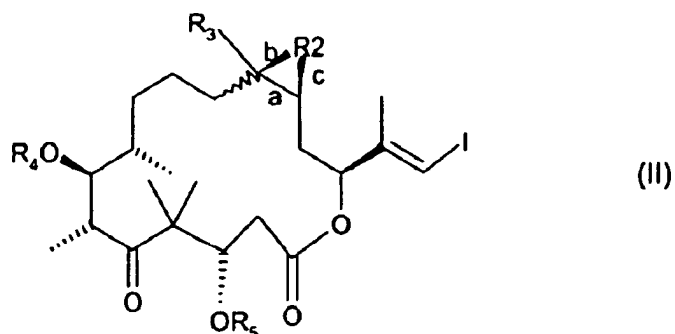
worin A für Ethyl, Fluormethyl, Methoxy, Methylthio oder Ethenyl (-CH=CH₂) steht und D für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy oder Methyl steht.

[0044] Die Erfindung betrifft die in den Beispielen angegebenen Verbindungen der Formel I oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, worin eine oder mehrere salzbildende Gruppen vorhanden sind.

[0045] Vor allem betrifft die Erfindung eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche aus der Verbindung 18b (siehe Beispiel 2), der Verbindung 19b (siehe Beispiel 2) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz hiervon besteht, falls eine oder mehrere salzbildende Gruppen vorkommen.

[0046] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mittels Verfahren synthetisiert werden, die in der Technik bekannt sind, vorzugsweise durch ein Verfahren, das gekennzeichnet ist durch

a) Umsetzung eines Iodids der Formel II

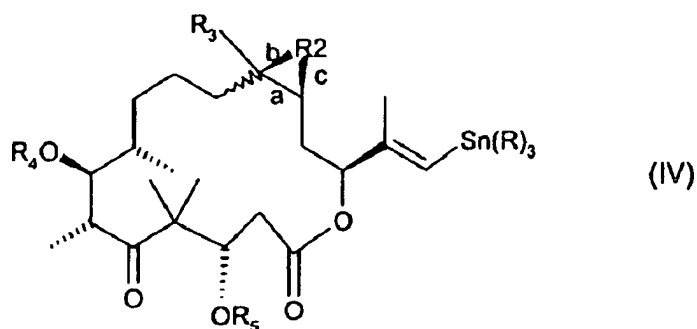


worin R₂, R₃, R₄, R₅, a, b und c und die gewellte Bindung die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Zinnverbindung der Formel III



worin R₁ die unter der Formel I angegebene Bedeutung hat und R für Niederalkyl, speziell Methyl oder n-Butyl steht, oder

b) Umsetzung einer Zinnverbindung der Formel IV



worin R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a, b und c und die gewellte Bindung die unter Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem Iodid der Formel V

R_1 -I (V)

worin R_1 die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen aufweist, und, falls erwünscht, eine entstehende Verbindung der Formel I in eine unterschiedliche Verbindung der Formel I umgewandelt wird, eine entstehende freie Verbindung der Formel I in ein Salz einer Verbindung der Formel I umgewandelt wird und/oder ein entstehendes Salz einer Verbindung der Formel I in eine freie Verbindung der Formel I oder in ein unterschiedliches Salz einer Verbindung der Formel I umgewandelt wird und/oder ein stereoisomeres Gemisch der Verbindungen der Formel I in die entsprechenden Isomere getrennt wird.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Verfahrensbedingungen

[0047] In allen Ausgangsmaterialien werden erforderlichenfalls alle funktionellen Gruppen, die nicht an der Reaktion teilnehmen, durch Schutzgruppen geschützt, speziell durch Standardschutzgruppen. Die Schutzgruppen, ihre Einführung und Abspaltung sind in der Technik bekannt und sind beispielsweise in den oben erwähnten Standardwerken beschrieben.

Reaktion a): Die Reaktion (eine (vorzugsweise verbesserte) Stillekupplung) findet vorzugsweise unter Standardbedingungen statt, wobei bevorzugter die Umsetzung stattfindet

(i) in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Toluol bei erhöhter Temperatur, speziell bei etwa 90 bis etwa 100°C, vorzugsweise mit einem Überschuss der Zinnverbindung der Formel III, vorzugsweise in einem 1,1 bis 3, beispielsweise 1,5 bis 2fachen molaren Überschuss und einer katalytischen Menge, vorzugsweise etwa 1 bis 30%, vorzugsweise 5 bis 10% an $Pd(PPh_3)_4$ oder

(ii) in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Dimethylformamid (DMF) bei Temperaturen von 10 bis 40°C, speziell bei 25°C, vorzugsweise mit einem Überschuss der Zinnverbindung der Formel III, vorzugsweise in einem 1,1 bis 3, beispielsweise 1,5 bis 2,3 fachen molaren Überschuss in Gegenwart einer katalytischen Menge, vorzugsweise 10 bis 50%, speziell 20 bis 30% an $Pd(MeCN)_2Cl_2$. Alternative Bedingungen für diese Kupplung umfassen die Verwendung der folgenden Reagenzien und/oder Bedingungen:

(iii) Kupfer-2-thiophencarboxylat, N-Methyl-2-pyrrolidin

(iv) $PdCl_2(MeCN)_2$ (kat), DMF, 50–150°C (mit oder ohne der Zugabe einer tertiären Base)

(v) $Pd(PPh_3)_4/CuI$ (kat), DMF 50–150°C (mit oder ohne der Zugabe einer tertiären Base).

Reaktion b): Die Reaktion (eine verbesserte Stillekupplung) findet vorzugsweise unter Standardbedingungen statt, wobei die Umsetzung vorzugsweise in einem geeigneten Lösemittel, speziell DMF bei Temperaturen von 50 bis 100°C, vorzugsweise 80 bis 85°C, vorzugsweise mit einem Überschuss der Iodids der Formel V in Gegenwart einer katalytischen Menge an $AsPh_3$, vorzugsweise etwa 0,4 Äquivalenten, CuI , vorzugsweise etwa 0,1 Äquivalenten und $PdCl_2(MeCN)_2$, vorzugsweise etwa 0,2 Äquivalenten stattfindet.

[0048] Speziell bevorzugt sind die in den Beispielen erwähnten Reaktionsbedingungen.

Umwandlungen der Verbindungen/Salze:

[0049] Die Verbindungen der Formel I können in unterschiedliche Verbindungen der Formel I durch Standardverfahren oder neue Verfahren umgewandelt werden.

[0050] Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel I, worin R_2 fehlt, b und c fehlen und a für eine Doppelbindung steht und die anderen Reste wie für die Verbindungen der Formel I beschrieben sind, in das ent-

sprechende Epoxid umgewandelt werden, worin R_2 für O steht und b und c vorkommen, während a für eine Einfachbindung steht. Vorzugsweise findet die Epoxidierung in Gegenwart von (+)-Diethyl-D-Tartrat ((+)-DET) (vorzugsweise etwa 0,5 Äquivalenten), $Ti(i-PrO)_4$ (vorzugsweise etwa 0,5 Äquivalenten), tert-Butylhydroperoxid (vorzugsweise etwa 2,2 Äquivalenten) und Molekularsieb, speziell 4 Å Molekularsieben in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Methylenchlorid und optional einem Alkan, wie Decan, bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise $-78^\circ C$ bis $0^\circ C$, speziell etwa $-40^\circ C$ oder in Gegenwart von Wasserstoffperoxid (vorzugsweise etwa 30 Äquivalenten), Acetonitril (vorzugsweise etwa 60 Äquivalenten), einer Base, speziell $KHCO_3$ (vorzugsweise etwa 10 Äquivalenten) in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise einem Alkohol, vorzugsweise Methanol bei bevorzugten Temperaturen zwischen 10 und $40^\circ C$, beispielsweise bei etwa $25^\circ C$ statt.

[0051] Eine Verbindung der Formel I, worin R_3 für Hydroxymethyl steht, kann in eine Verbindung der Formel I, worin R_3 für Fluormethyl steht, beispielsweise durch die Behandlung mit DAST (vorzugsweise 1,05 bis 1,4 Äquivalenten) in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Methylenchlorid bei niedrigen Temperaturen von vorzugsweise -95 bis $0^\circ C$, speziell etwa $-78^\circ C$ umgewandelt werden. DAST ist Diethylaminoschwefeltrifluorid.

[0052] Eine Verbindung der Formel I, worin R_3 für Iodmethyl steht, kann in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden, worin R_3 für Methyl steht, beispielsweise durch die Behandlung mit Cyanoborhydrid (vorzugsweise etwa 10 Äquivalente) in HMPA (Hexamethylphosphortriamid) bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise bei 40 bis $45^\circ C$.

[0053] Andere Umwandlungen können gemäß bekannter Verfahren ausgeführt werden, beispielsweise jenen, die in WO 98 25 929 A beschrieben sind, die hiermit eingeführt sind.

[0054] Salze einer Verbindung der Formel I mit einer salzbildenden Gruppe können auf eine an sich bekannte Weise hergestellt werden. Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können so durch die Behandlung mit einer Säure oder mit einem geeigneten Anionenaustauscherreagenz erhalten werden.

[0055] Die Salze können in die freien Verbindungen beispielsweise durch Behandlung mit geeigneten basischen Mitteln, beispielsweise Alkalimetallcarbonaten, Alkalimetallhydrogencarbonaten oder Alkalimetallhydroxiden, typischerweise Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid umgewandelt werden.

[0056] Die entstehenden freien Verbindungen können dann, falls gewünscht, in unterschiedliche Salze umgewandelt werden, wie dies zur Bildung der Salze aus den freien Verbindungen beschrieben ist.

[0057] Stereoisomerengemische, beispielsweise Gemische aus Diastereomeren, können in ihre entsprechenden Isomere auf eine an sich bekannte Weise geeigneter Trennverfahren getrennt werden. Diastereomerengemische können beispielsweise in ihre einzelnen Diastereomere durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie, Lösemittelverteilung und ähnliche Verfahren getrennt werden. Die Trennung kann entweder auf der Ebene der Ausgangsverbindung oder einer Verbindung der Formel I selbst stattfinden. Die Enantiomere können durch die Bildung von diastereomeren Salzen, beispielsweise durch Salzbildung mit einer enantiomerenreinen chiralen Säure oder durch Chromatographie, beispielsweise durch HPLC mittels chromatographischer Substrate mit chiralen Liganden getrennt werden.

Ausgangsmaterialien:

[0058] Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte sind in der Technik bekannt, im Handel erhältlich und/oder werden gemäß in der Technik bekannter Verfahren oder analog hierzu hergestellt.

[0059] Die Verbindungen der Formel II und der Formel III können beispielsweise synthetisiert werden, wie dies in der WO 98 25 929 A beschrieben ist, die hiermit eingeführt ist, oder wie dies in Analogie zu den Verfahren in den Beispielen beschrieben ist.

[0060] Die Verbindungen der Formel IV sind durch Umsetzung der jeweiligen Verbindungen der Formel II, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit $(R)_6Sn_2$ zugänglich, worin R für Niederalkyl, speziell Methyl oder n-Butyl steht, in Gegenwart einer geeigneten Stickstoffbase, beispielsweise Hünigs Base und in Gegenwart von einer katalytischen Menge (vorzugsweise etwa 0,1 Äquivalente) an $Pd(PPh_3)_4$ in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Toluol, bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise 30 bis $90^\circ C$, speziell 80 bis $85^\circ C$.

[0061] Die Iodide der Formel V sind bekannt und können gemäß Literaturverfahren hergestellt werden oder

sie sind im Handel erhältlich. Beispielsweise kann 2-Iod-6-methylpyridin gemäß E. Klei, J.H. Teuben, J. Organomet. Chem. 1981, 214, 53–64 erhalten werden, 2-Iod-5-methylpyridin gemäß T. Talik, Z. Talik, Roczn. Chem. 1968, 42, 2061–2076 und 2-Iod-4-methylpyridin gemäß T. Talik, Z. Talik, Roczn. Chem. 1968, 42, 2061–2076, Y. Yamamoto, A. Yanagi, Heterocycles 1981, 16, 1161–1164 oder A.R. Katritzky, N.F. Eweiss, P.L. Nie, JCS, Perkin Trans I 1979, 433–435. Die entsprechenden Hydroxymethylsubstituierten Verbindungen der Formel V sind beispielsweise durch Oxidation der Methylgruppen der oben erwähnten Iodide mit SeO_2 und einer anschließenden Reduktion, beispielsweise mit NaBH_4 oder DIBALH, des Aldehyds oder durch Oxidation der Methylgruppe unter Bildung der Säure (beispielsweise mit KMnO_4) und einer anschließenden Reduktion des Esters, beispielsweise mit DIBAL erhältlich.

[0062] Vorzugsweise können neue oder auch bekannte Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte gemäß oder analog zu in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt werden, worin die Mengen, Temperaturen und dergleichen der jeweiligen Reaktionen modifiziert werden können, beispielsweise durch die Variation im Bereich von $\pm 99\%$, vorzugsweise $\pm 25\%$ und es können andere geeignete Lösemittel und Reagenzien verwendet werden.

[0063] Die Erfindung betrifft auch alle neuen Zwischenprodukte, speziell jene, die in den Beispielen beschrieben sind.

Pharmazeutische Präparationen:

[0064] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Verwendung gegen eine proliferative Erkrankung, wie dies oben definiert ist, oder eine pharmazeutische Formulierung zur Behandlung einer solchen proliferativen Erkrankung, die eine erfindungsgemäße Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0065] Die Verbindungen der Formel I werden hierin später Wirkstoff genannt.

[0066] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen Wirkstoff nach obiger Definition zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung, speziell wie oben definiert, umfassen und die Herstellung von pharmazeutischen Präparationen für diese Behandlung.

[0067] Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Verabreichung an einen Warmblüter, speziell einen Menschen, zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung wie hierin vorher definiert, geeignet ist, welche eine Menge an Wirkstoff, die zur Behandlung der proliferativen Erkrankung wirksam ist, zusammen mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung sind jene zur enteralen, wie nasalen, rektalen oder oralen, vorzugsweise parenteralen, wie intramuskulären oder intravenösen Verabreichung an einen Warmblüter (Mensch oder Tier), die eine wirksame Dosis des pharmakologischen Wirkstoffs alleine oder zusammen mit einer signifikanten Menge eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers umfassen. Die Dosis des Wirkstoffs hängt von der Art des Warmblüters, dem Körpergewicht, dem Alter und dem einzelnen Zustand, den individuellen pharmakokinetischen Daten, der zu behandelnden Erkrankung und der Art der Verabreichung ab, wobei die Dosis eine der wie später definierten bevorzugten Dosen ist, die geeignet angepasst werden, wenn eine pädiatrische Behandlung beabsichtigt ist.

[0068] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten etwa 0,00002% bis etwa 95%, speziell (beispielsweise im Fall von Infusionsverdünnungen, die zur Verwendung bereit sind) 0,0001 bis 0,02% oder (beispielsweise im Fall von Infusionskonzentraten) etwa 0,1% bis etwa 95%, vorzugsweise etwa 20 bis etwa 90% des Wirkstoffs (jeweils auf Basis Gewicht pro Gewicht). Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können beispielsweise in Einheitsdosierungsform vorliegen, wie in Form von Ampullen, Gläschen, Zäpfchen, Dragees, Tabletten oder Kapseln.

[0069] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden auf eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Löse-, Lyophilisier-, Misch-, Granulier- oder Konfektionierverfahren.

[0070] Lösungen des Wirkstoffs und auch Suspensionen und speziell isotonische, wässrige Lösungen oder Suspensionen werden vorzugsweise verwendet, wobei es beispielsweise im Fall von lyophilisierten Zusammensetzungen, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, beispielsweise Mannit enthalten, für solche Lösungen oder Suspensionen möglich ist, sie vor der Verwendung

herzustellen. Die pharmazeutischen Präparationen können sterilisiert werden und/oder können Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer und sie werden auf eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Löse- oder Lyophilisierungsverfahren. Die erwähnten Lösungen oder Suspensionen können Viskositätserhöhende Substanzen enthalten, typischerweise Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Dextran, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

[0071] Suspensionen in Öl enthalten als Ölkomponente die pflanzlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Öle, die herkömmlich für Injektionszwecke verwendet werden. Als solche können speziell flüssige Fettsäureester erwähnt werden, die als Säurekomponente eine langkettige Fettsäure mit 8 bis 22, insbesondere 12 bis 22 Kohlenstoffatomen enthalten, beispielsweise Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachidinsäure, Behensäure oder entsprechende ungesättigte Säuren, beispielsweise Ölsäure, Elaidinsäure, Erucinsäure, Brasidinsäure oder Linolsäure, erforderlichenfalls unter Zugabe von Antioxidantien, beispielsweise Vitamin E, β -Carotin oder 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol. Die Alkoholkomponente dieser Fettsäureester hat maximal 6 Kohlenstoffatome und ist ein Mono- oder Polyhydroxy-, beispielsweise Mono-, Di- oder Trihydroxyalkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Pentanol oder die Isomere hiervon, aber insbesondere Glycol und Glycerin.

[0072] Die Injektions- oder Infusionszusammensetzungen werden auf herkömmliche Weise unter sterilen Bedingungen hergestellt, wobei dasselbe auch für die Einführung der Zusammensetzungen in Ampullen oder Gläschen und das Verschließen der Gefäße zutrifft.

[0073] Das pharmazeutisch annehmbare organische Lösemittel, das in einer erfindungsgemäßen Formulierung verwendet wird, kann aus jedem organischen Lösemittel ausgewählt werden, das in der Technik bekannt ist. Vorzugsweise wird das Lösemittel aus einem Alkohol, beispielsweise absolutem Ethanol oder Ethanol/Wassergemischen, bevorzugter 70% Ethanol, Polyethylenglycol 300, Polyethylenglycol 400, Propylenglycol oder N-Methylpyrrolidon, am bevorzugtesten Polypropylenglycol oder 70% Ethanol oder Polyethylenglycol 300 ausgewählt.

[0074] Der Wirkstoff kann vorzugsweise in der Formulierung in einer Konzentration von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/ml, bevorzugter etwa 0,1 bis etwa 100 mg/ml, noch bevorzugter etwa 1 bis etwa 10 mg/ml (speziell in Infusionskonzentraten) vorkommen.

[0075] Der Wirkstoff kann als Reinsubstanz oder als Gemisch mit einem anderen Wirkstoff verwendet werden. Wenn er in reiner Form verwendet wird, ist es bevorzugt, eine Konzentration des Wirkstoffs von 0,001 bis 100, bevorzugter 0,05 bis 50, noch bevorzugter 1 bis 10 mg/ml zu verwenden (diese Zahl bezieht sich speziell auf ein Infusionskonzentrat, das vor der Behandlung dementsprechend verdünnt wird, siehe später).

[0076] Solche Formulierungen werden bequemerweise in Gläschen oder Ampullen gelagert. Typischerweise werden die Gläschen oder Ampullen aus Glas hergestellt, beispielsweise Borsilikat- oder Sodakalkglas. Die Gläschen oder Ampullen können jedes Volumen aufweisen, das in der Technik herkömmlich verwendet wird, wobei sie vorzugsweise eine Größe aufweisen, die 0,5 bis 5 ml Formulierung aufnehmen kann. Die Formulierung ist für Lagerperioden von bis zu 12 bis 24 Monate bei Temperaturen von mindestens 2 bis 8°C stabil. Die Formulierungen müssen in einem wässrigen Medium verdünnt werden, das zur intravenösen Verabreichung geeignet ist, bevor die Formulierung des Wirkstoffs an einen Patienten verabreicht werden kann.

[0077] Die Infusionslösung muss vorzugsweise denselben oder im wesentlichen denselben osmotischen Druck aufweisen, wie die Körperflüssigkeit. Demnach enthält das wässrige Medium vorzugsweise ein isotenisches Mittel, das den Effekt hat, dass es den osmotischen Druck der Infusionslösung auf denselben oder im wesentlichen denselben der Körperflüssigkeit bringt.

[0078] Das isotonische Mittel kann aus allen in der Technik bekannten ausgewählt werden beispielsweise Mannit, Dextrose, Glucose und Natriumchlorid. Vorzugsweise ist das isotonische Mittel Glucose oder Natriumchlorid. Die isotonischen Mittel können in Mengen verwendet werden, die der Infusionslösung denselben oder im wesentlichen denselben osmotischen Druck wie den der Körperflüssigkeit verleihen. Die genauen erforderlichen Mengen können durch Routineversuche bestimmt werden und hängen von der Zusammensetzung der Infusionslösung und der Art des isotonischen Mittels ab. Die Auswahl eines bestimmten isotonischen Mittels wird in Hinblick auf die Eigenschaften des Wirkstoffs ausgeführt.

[0079] Die Konzentration des isotonischen Mittels im wässrigen Medium hängt von der Art des im einzelnen

verwendeten isotonischen Mittels ab. Wenn Glucose verwendet wird, wird sie vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 5% G/V, insbesondere 5% G/V verwendet werden. Wenn das isotonische Mittel Natriumchlorid ist, wird es vorzugsweise in Mengen bis zu 1% G/V, insbesondere 0,9% G/V verwendet.

[0080] Die Infusionsformulierung kann mit dem wässrigen Medium verdünnt werden. Die Menge an als Verdünnungsmittel verwendetem wässrigem Medium wird gemäß der gewünschten Konzentration des Wirkstoffs in der Infusionslösung ausgewählt. Vorzugsweise wird die Infusionslösung durch Mischen eines Gläschens oder einer Ampulle an Infusionskonzentrat, wie dies vorher erwähnt ist, mit einem wässrigen Medium hergestellt, wobei das Volumen mit dem wässrigen Medium auf 20 ml bis 200 ml, vorzugsweise etwa 50 und etwa 100 ml gebracht wird.

[0081] Infusionslösungen können andere Hilfsstoffe enthalten, die herkömmlich in intravenös zu verabreichenden Formulierungen verwendet werden. Hilfsstoffe umfassen Antioxidantien. Es können Infusionslösungen durch Mischen einer Ampulle oder eines Gläschens der Formulierung mit dem wässrigen Medium, beispielsweise einer 5% G/V Glucoselösung in WFI oder speziell 0,9% Natriumchloridlösung in einem geeigneten Behälter, beispielsweise einem Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche hergestellt werden. Die Infusionslösung wird, wenn sie einmal hergestellt wurde, vorzugsweise unmittelbar oder innerhalb einer kurzen Herstellzeit verwendet, beispielsweise innerhalb von 6 Stunden. Behälter, die die Infusionslösungen aufbewahren, können aus einem herkömmlichen Behälter ausgewählt werden, der nicht mit der Infusionslösung reagiert. Glasbehälter, die aus diesen den vorher erwähnten Glastypen hergestellt werden, sind geeignet, obwohl es bevorzugt ist, Plastikbehälter zu verwenden, beispielsweise Plastikinfusionsbeutel.

[0082] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters, speziell eines Menschen, der einer solchen Behandlung bedarf, speziell der Behandlung einer proliferativen Erkrankung, das die Verabreichung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an den Warmblüter, speziell einen Menschen in einer Menge umfasst, die für diese Behandlung ausreicht und insbesondere gegen diese proliferative Erkrankung wirksam ist.

[0083] Dosierungsformen können bequem intravenös mit einer Dosierung von 0,01 mg bis zu 100 mg/m² Wirkstoff, vorzugsweise 0,1 bis 20 mg/m² Wirkstoff verabreicht werden. Die exakte Dosis und die Dauer der Verabreichung hängt von der Schwere des Zustands, dem Zustand des Patienten und der Verabreichungsgeschwindigkeit ab. Die Dosis kann täglich oder vorzugsweise mit Intervallen von mehreren Tagen oder Wochen verabreicht werden, beispielsweise wöchentlich oder alle 3 Wochen. Da die Dosis intravenös verabreicht werden kann, kann die erhaltene Dosis und die Blutkonzentration genau auf der Grundlage bekannter in vivo und in vitro Techniken bestimmt werden.

[0084] Pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können durch die Kombination des Wirkstoffs mit festen Trägern, falls erwünscht Granulierung eines entstehenden Gemisches und Verarbeiten des Gemisches, falls dies gewünscht oder erforderlich ist, nach der Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten, Drageekernen oder Kapseln erhalten werden. Es ist auch für sie möglich, in Plastikträger eingearbeitet zu werden, die es den Wirkstoffen erlauben, zu diffundieren oder in abgemessenen Mengen freigesetzt zu werden.

[0085] Die Verbindungen der Erfindung können alleine oder in Kombination mit anderen pharmazeutisch aktiven Substanzen, beispielsweise mit anderen Chemotherapeutika, wie klassischen Cytostatika verwendet werden. Im Fall von Kombinationen mit anderen Chemotherapeutika wird eine fixierte Kombination von zwei oder mehreren Komponenten oder zwei oder mehreren unabhängigen Formulierungen (beispielsweise in einem Teilekit) wie oben beschrieben hergestellt oder die anderen Chemotherapeutika werden in Standardformulierungen verwendet, die vermarktet werden und dem Fachmann bekannt sind und die Verbindung der vorliegenden Erfindung und jedes andere Chemotherapeutikum werden in einem Intervall verabreicht, das eine gemeinsame, zusätzliche oder vorzugsweise synergistische Wirkung zur Tumorbehandlung erlaubt.

[0086] Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern ohne den Schutzzumfang der Erfindung zu beschränken.

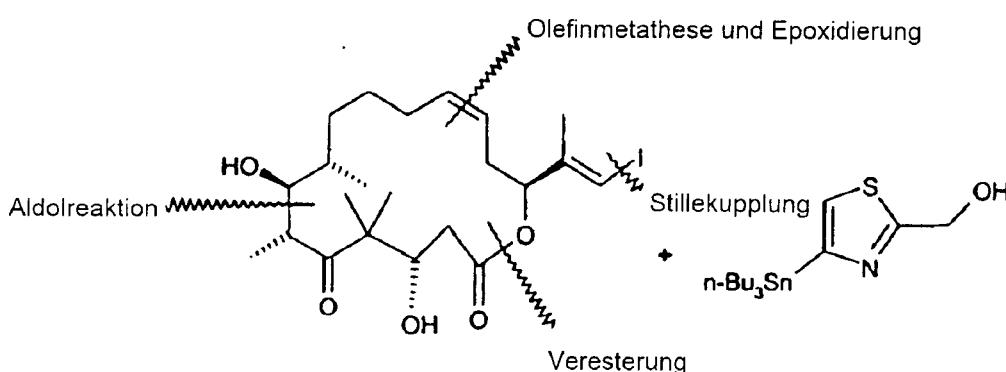
Ausgangsmaterialien:

Beispiel 1: Totalsynthese von Epothilon E und verwandten an den Seitenketten modifizierten Analoga durch eine Strategie, die auf der Stillekupplung basiert

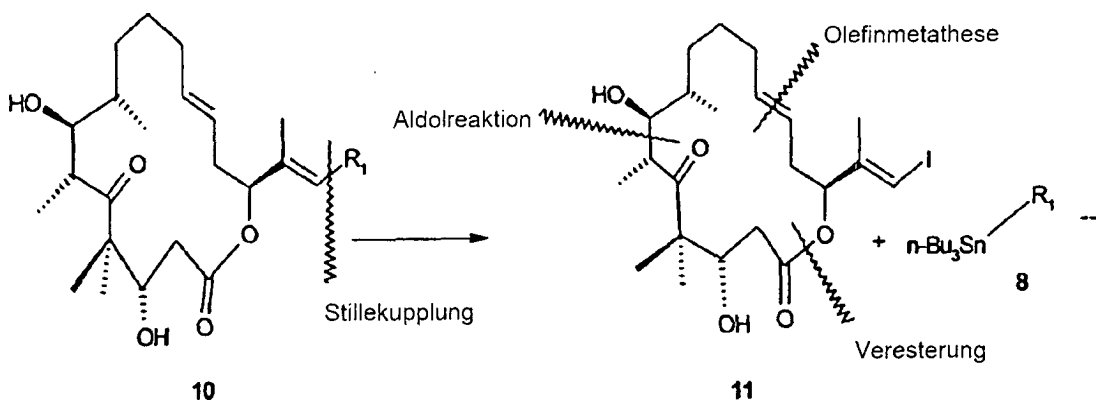
[0087] Die erste Totalsynthese von Epothilon E (3) wird durch eine Strategie erreicht, in der der Schlüsselschritt eine Stillekupplung (Stille et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508–524, Farina et al., *J. Org. React.* 1997, 50, 1–65) zwischen Vinyljodid 7 und dem Thiazolrest (8h, Schema 2a) ist. Das Makrolactonkernfragment 7, das durch eine Ringschlussolefinmetathese (RCM) hergestellt wird, wird zur Bereitstellung eines bequemen und flexiblen Zugangs zu einer Vielzahl an Seitenketten-modifizierten Epothilonanaloga (9) zur biologischen Evaluierung (Schema 2b) verwendet. Die RCM Reaktion, die für den Zugang zur Verbindung 7 verwendet wird, liefert auch ein trans-Makrolacton (11, Schema 2b), das als alternative Matrize für das Stillekuppelungsverfahren dient und liefert einen zusätzlichen Satz an Analoga 10.

Schema 2

a) Retrosynthetische Analyse und Strategie für die Gesamtsynthese von Epothilon E



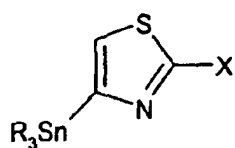
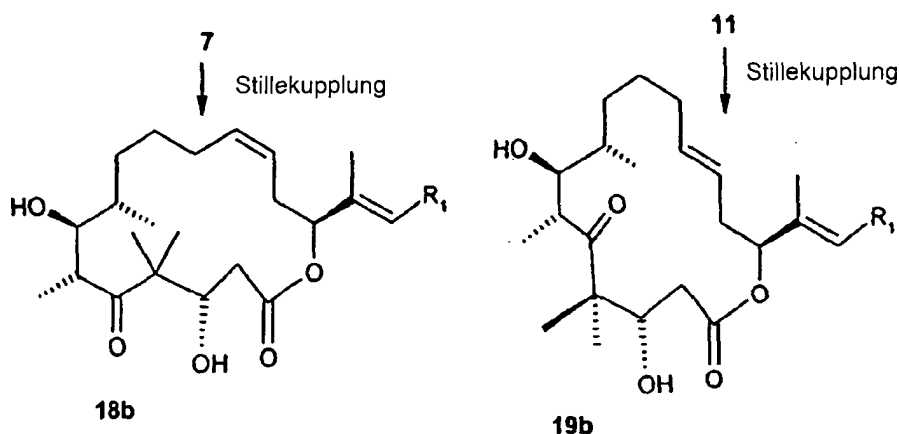
b) Seitenkettenanaloga von Epothilon C (9) und deren $\Delta^{12,13}$ trans-Isomer (10)



[0088] Die chemische Synthese der erforderlichen Vinyljodide 7 und 11 wird in WO 98 25 929 A beschrieben.

[0089] Die Stannankuppelungspartner, die in der Stillereaktion verwendet werden, sind in Schema 3 gezeigt.

Schema 3

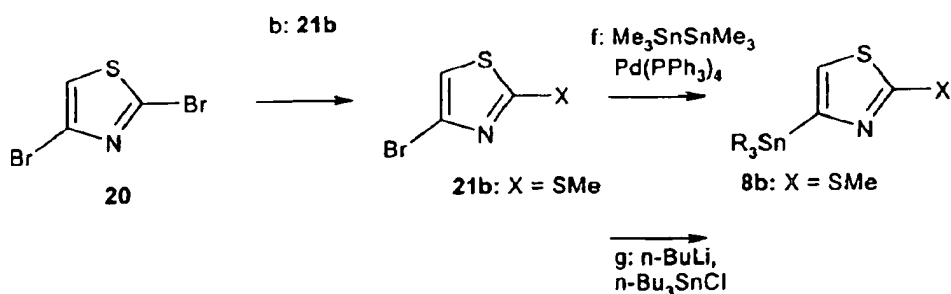


8b: X = SMe, R = Me

Stillekupplung: Verfahren A: 2,0 Äquivalente der Verbindung 8, 5 bis 10 Molprozent Pd(PPh₃)₄, Toluol, 90 bis 100°C, 15 bis 40 Minuten, 39 bis 88%, Verfahren B: 2,0 bis 2,2 Äquivalente der Verbindung 8, 20 bis 30 Molprozent Pd(MeCN)₂Cl₂, DMF, 25°C, 12 bis 33 Stunden, 49 bis 94%.

[0090] Die Kupplungspartner 8b machen 2,4-Dibromthiazol (20) über Monobromide 21 zugänglich, wie dies in dem Schema 4 beschrieben ist.

Schema 4



[0091] Herstellung von (A) Stannanen 8b. Reagenzien und Bedingungen: (b) 3,0 Äquivalente an NaSMe, EtOH, 25°C, 2 h, 92%, (d) 13 Äquivalente NaOH, EtOH, 25°C, 30 h, 91% (e) 13 Äquivalente NaOH, MeOH, 25°C, 16 h, 82%, (f) 5 bis 10 Äquivalente an Me₃SnSnMe₃, 5 bis 10 Molprozent an Pd(PPh₃)₄, Toluol, 80 bis 100°C, 0,5 bis 3 h, 81 bis 100%, (g) 1,1 Äquivalente an n-BuLi, 1,2 Äquivalente an n-Bu₃SnCl, -78°C bis 25°C, 30 Minuten, 98%

[0092] Das Sulfid 21b wird mit einer Ausbeute von 92% durch Austausch des 2-Bromsubstituenten der Verbindung 20 durch den Thiomethylrest mittels Natriumthiomethoxid (EtOH, 25°C) erhalten. Das Bromid (21b) wird dann in das gewünschte Trimethylstannan (8b) mit Hexamethylzinn unter Palladium-katalysierten Bedingungen umgewandelt [Pd(PPh₃)₄, Toluol, 80 bis 100°C].

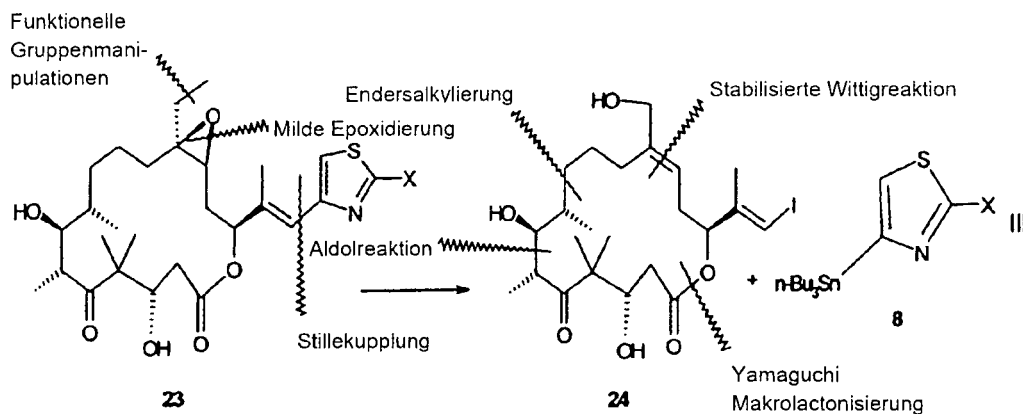
[0093] Mit den erforderlichen Komponenten werden die entscheidenden Stillekupplungen untersucht. Es erweisen sich zwei alternative Sätze an Reaktionsbedingungen als geeignet (Schema 3). Das Verfahren A umfasst das Erhitzen einer Toluollösung des gewünschten Vinyljodids (7 oder 11) mit dem geeigneten Stannan 8 in Gegenwart von katalytischen Mengen an Pd(PPh₃)₄ bei 80 bis 100°C für 15 bis 40 Minuten. Dieses Protokoll wird zur Kupplung von Stannan 8b verwendet.

[0094] Die Totalsynthese wird durch die Epoxidierung mit in situ erzeugter Methylperoxycarboximidinsäure

(H_2O_2 , KHCO_3 , MeCN, MeOH, 25°C , Chaudhuri et al, J. Org. Chem. 1982, 47, 5196–5198) unter Bildung von Epothilon E (3) (66% basierend auf 50% Konversion) vervollständigt, das identische physikalische Eigenschaften (^1H NMR, $[\alpha]_D$) zu denen in der Technik veröffentlichten aufweist.

[0095] Der Stillekupplungsansatz wird dann ausgedehnt, um einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl an Seitenketten-modifizierten Analoga von Epothilon B (2) sowohl am C-26 als auch der Seitenkette bereitzustellen. Die retrosynthetische Analyse der Epothilonanaloga, die diese dualen Modifikationen besitzen, ist in Schema 6b gezeigt und erfordert die Herstellung des entscheidenden Vinyljodidkernfragments 24. Eine Makrolactonisierungsstrategie, die zu der ähnlich ist, die in der Synthese von Epothilon B und einer Vielzahl an Epothilonanaloga verwendet wird, dürfte für diese Aufgabe am geeignetsten sein.

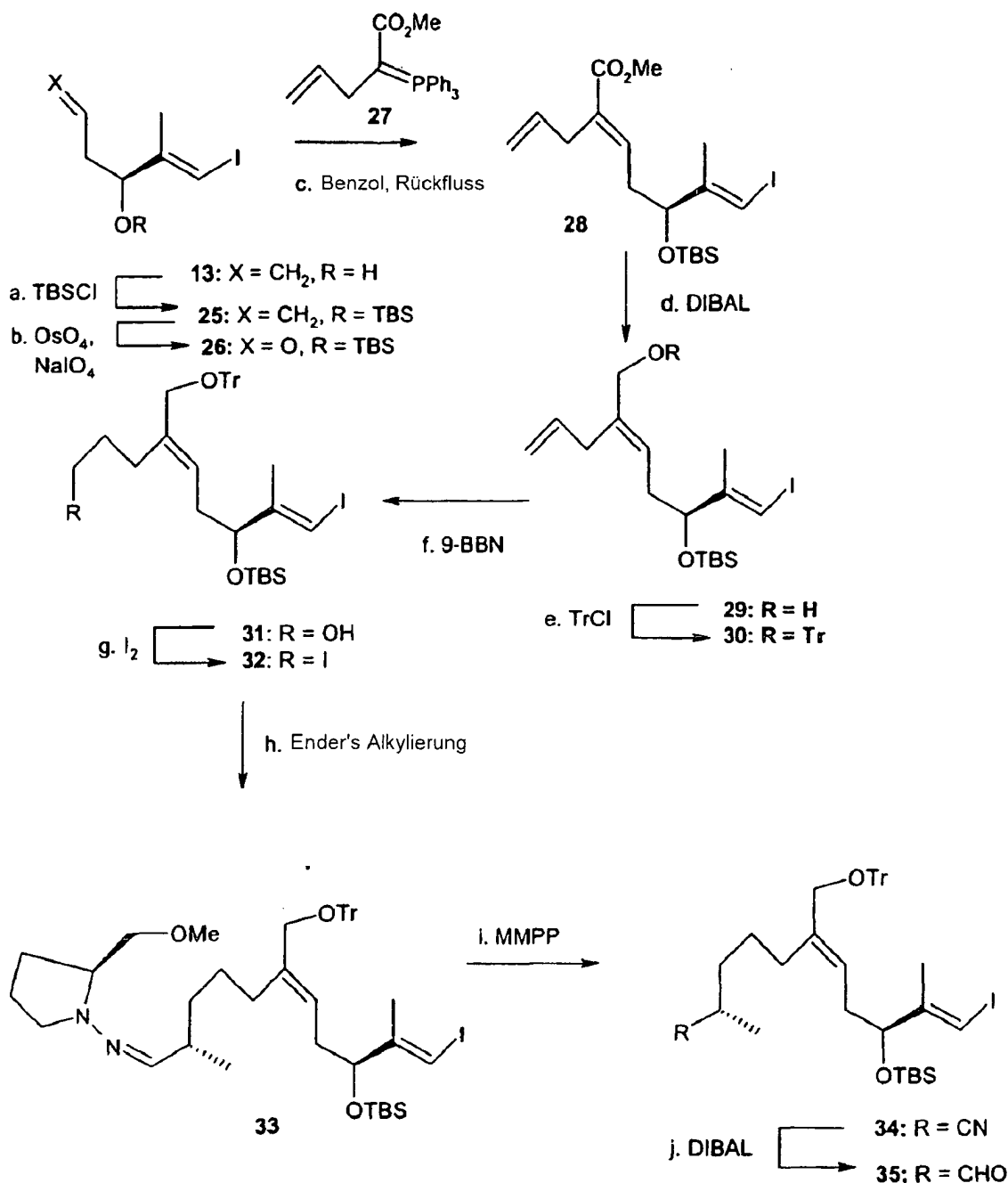
Schema 6b



Erläuterung einer retrosynthetischen Analyse von Epothilonanaloga, die modifizierte C-26 und Seitenkettenreste besitzen.

[0096] Die Synthese beginnt mit dem Vinyljodid 13 (Schema 7), das zur Herstellung von Epothilon E und verwandten Analoga verwendet wird (Schema 3).

Schema 7



[0097] Stereoselektive Synthese von Aldehyd 35. Reagenzien und Bedingungen: (a) 1,7 Äquivalente TBSCl, 2,8 Äquivalente Imidazol, DMF, 0 bis 25°C, 7 h, 84%, (b) i. 1,0 Molprozent OsO₄, 1,1 Äquivalente NMO, THF:t-BuOH:H₂O (5:5:1), 0 bis 25°C, 13 h, 89%, ii. 6,0 Äquivalente NaIO₄, MeOH:H₂O (2:1), 0°C, 30 Minuten, 92%, (c) 2,4 Äquivalente 27, benzol, Rückfluss, 1,2 h, 98%, (d) 3,0 Äquivalente DIBAL, THF, -78°C, 2,5 h, 100%, (e) 1,4 Äquivalente an TrCl, 1,7 Äquivalente an 4-DMAP, DMF, 80°C, 21 h, 95% (f) 1,4 Äquivalente an 9-BBN, THF, 0°C, 9 h, dann 3 N wässrige NaOH und 30% H₂O₂, 0°C, 1 h, 95%, (g) 2,6 Äquivalente an I₂, 5,0 Äquivalente an Imidazol, 2,5 Äquivalente an Ph₃P, Et₂O:MeCN (3:1), 0°C, 45 Minuten, 97% (h) 1,3 Äquivalente des SAMP Hydrazons von Propionaldehyd, 1,4 Äquivalente an LDA, THF, 0°C, 16 h, dann -100°C und Zugabe von 1,0 Äquivalente der Verbindung 32 in THF, -100°C bis -20°C, 20 h, 71%, (i) 2,5 Äquivalente an MMPP, MeOH:Phosphatpuffer pH 7 (1:1), 0°C, 3,5 h, 89% (j) 3,0 Äquivalente an DIBAL, Toluol, -78°C, 1 h, 89%. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, SAMP = (S)-(-)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin, MMPP = Monoperoxyphthalsäure, Magnesiumsalz.

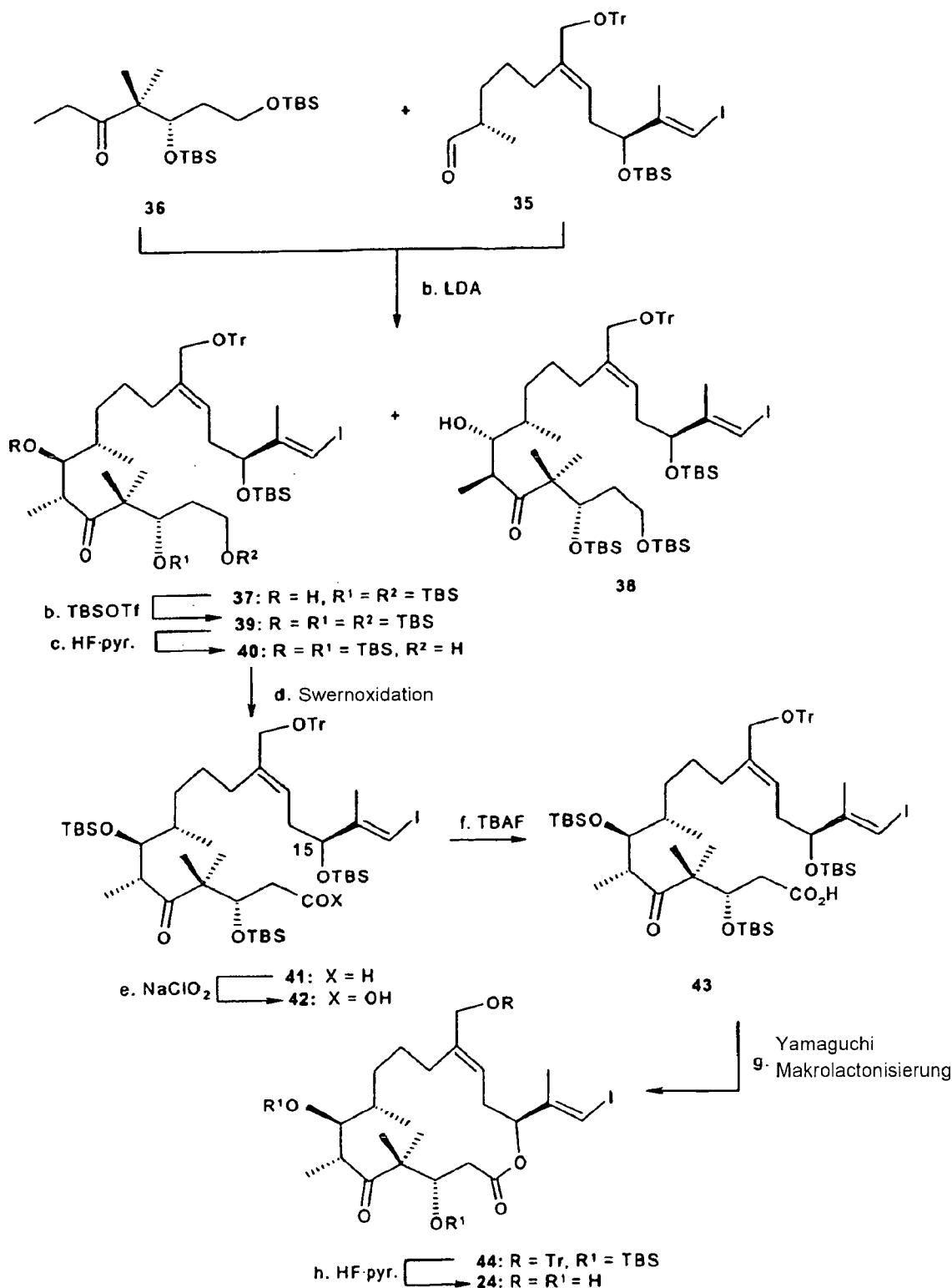
[0098] Der Schutz der allylischen Hydroxylgruppe (TBSCl, Imidazol, DMF, 0 bis 25°C) ergibt den Silylether 25 (84%), der in das Aldehyd 26 durch eine Zweistufendihydroxylierungs-Glykolspaltungssequenz umgewandelt

wird (OsO_4 , NMO, THF/*t*-BuOH/ H_2O , 0 bis 25°C , dann NaIO_4 , MeOH/ H_2O , 0°C , 82 für 2 Schritte). Eine stereokontrollierte Wittigreaktion mit dem stabilisierten Ylid 27 (Benzol, Rückfluss, Marshall et al., J. Org. Chem. 1986, 51, 1735–1741, Bestmann et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1965, 4, 645–660) ergibt den Ester 28 als einzelnes geometrisches Isomer mit einer Ausbeute von 98%. Die Reduktion der letzteren Verbindung (DIBAL, THF, -78°C) ergibt den Alkohol 29, der als Triphenylmethylderivat (Tritylderivat) 30 geschützt wird (TrCl, 4-DMAP, DMF, 70°C , 95%).

[0099] Die Herstellung des terminalen Olefins wird dann durch selektive Hydroborierung – Oxidation unter Bildung des Alkohols 31 (9-BBN, THF, 0°C , dann NaOH, H_2O_2 , 0°C) erreicht, der weiter in das Diiodid 32 (I_2 , Imidazol, Ph_3P , 0°C) mit einer Gesamtausbeute von 92% umgewandelt wird. Die Einführung des C8 Stereozentrums wird dann mittels eines Ender Alkylierungsprotokolls (SMAP Hydrazon von Propionaldehyd, LDA, THF, 0°C , dann -100°C und Zugabe der Verbindung 32 in THF, Enders et al. Asymmetric Synthesis 1984, Herausgeber J.D. Morrison, Academic Press, Orlando, Band 3, Seiten 275–339, mit Dank an Prof. Enders für eine großzügige Spende an SAMP) erreicht, was zur Bildung des SMAP Hydrazons 33 mit einer Ausbeute von 71% führt. Die Umwandlung zum Nitril 34 (MMPP, MeOH/Phosphatpuffer pH 7, 0°C , 89%) und die folgende Reduktion (DIBAL, Toluol, -78°C) ergibt das gewünschte Aldehyd 35 mit einer Ausbeute von 88%.

[0100] Die Transformation des Aldehyds 35 zum gewünschten Epithilonmakrocycluskern 24 wird in Schema 8 zusammengefasst.

Schema 8



[0101] Stereoselektive Synthese von Vinylidid 24. Reagenzien und Bedingungen: (a) 1,45 Äquivalente an LDA, THF, -78°C , dann 1,4 Äquivalente an Verbindung 36 in THF, -78°C , 1,5 h, dann -40°C , 0,5 h, dann 1,0 Äquivalente der Verbindung 35 in THF bei -78°C (66% kombinierte Ausbeute, Verhältnis von etwa 1,5:1 an Verbindung 37:Verbindung 38), (b) 3,2 Äquivalente an TBSOTf, 4,3 Äquivalente an 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -20°C bis 0°C , 2,5 h, 90%, (c) HF \times Pyr in Pyridin, THF, 0°C , 3 h, 84%, (d) 2,0 Äquivalente an $(\text{COCl})_2$, 4,0 Äquivalente an DMSO, 6,0 Äquivalente an Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C bis 0°C , 1,5 h, 98% (e) 5,0 Äquivalente an NaClO_2 , 75 Äquivalente an 2-Methyl-2-buten, 2,5 Äquivalente an NaH_2PO_4 , t-BuOH:H₂O (4,5:1), 25°C , 40 Minuten, 100%, (f) 6,0 Äquivalente an TBAF, THF, 0 bis 25°C , 19 h, 95%, (g) 6,0 Äquivalente an Et_3N , 2,4 Äquivalente an 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, THF, 0°C , 1,5 h, dann Zugabe einer Lösung aus 2,2 Äquivalenten an 4-DMAP in Toluol

(0,005 M basierend auf Verbindung 43), 75°C, 2,5 h, 84%, (h) 25% V/V HF × Pyr in THF 0 bis 25°C, 15 h, 86%. TBAF = tetra-n-Butylammoniumfluorid.

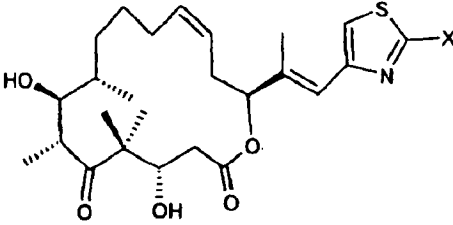
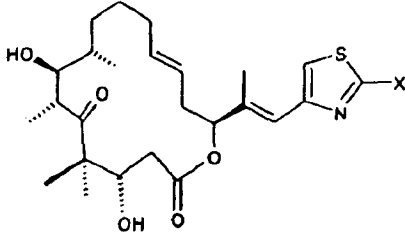
[0102] Die Aldolreaktion des Ketons 36, das vorher in der Synthese von Epothilon B und verwandten Analoga verwendet wurde (LDA, THF, -78°C bis -40°C) und des Aldehyds 35 ergibt die Alkohole 37 und 38 mit einer Gesamtausbeute von 66% mit einer leichten Selektivität für das gewünschte 6R,7S-Diastereoisomer (37). Die Abtrennung und Silylierung (TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -20°C bis 0°C) des korrekten Aldolprodukts 37 liefert den Trissilylether 39 in einer Ausbeute von 90%. Eine selektive Entfernung der primären Silyletherschutzgruppe (HF × Pyr in Pyridin/THF, 0°C) ergibt den Alkohol 40 (84%), der zur Säure 42 über den Aldehyd 41 durch ein Zweistufenverfahren oxidiert wird [Swern, dann NaClO₂, 2-Methyl-2-buten, NaH₂PO₄, t-BuOH/H₂O, 25°C, 98% für zwei Schritte). Die Entfernung der C15 Siliconschutzgruppe (TBAF, THF, 0 bis 25°C) liefert die Hydroxysäure 43 (95%) und legt den Grundstein für den Makrolactonisierungsprozess. Dieser Schlüsselschritt wird unter Yamagushi-Bedingungen (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, dann Zugabe von 4-DMAP in Toluol, 0,005 M, 75°C, Inanaga et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989, Mulzer et al., Synthesis 1992, 215–228, Nicolaou et al. Chem. Eur. J. 1996, 2, 847–868) unter Bildung des geschützten Epothilonkerns 44 mit einer Ausbeute von 84% erreicht. Die vollkommene Schutzgruppenabspaltung (HF × Pyr, THF, 0 bis 25°C, 86%) vervollständigt die Synthese des Schlüsselvinylodidzwischenprodukts 24.

[0103] Mit dem Zwischenprodukt 24 in Händen wird dann das Stillekupplungsprotokoll verwendet, um den gewünschten heterocyclischen Rest anzufügen.

[0104] Die in diesem Beispiel beschriebene Chemie beruht auf einem Stillekupplungsansatz zur Konstruktion einer Reihe an Epothilonanaloga mit einer Diversität an der Seitenkette oder sowohl an der Seitenkette als auch C26 Stelle ausgehend von einem gemeinsamen makrocyclischen Zwischenprodukt.

Beispiel 2: Formeln der erfindungsgemäßen Verbindungen

Tabelle: Formeln der erfindungsgemäßen Verbindung:

Eintrag	Verbindung
4	 <p style="text-align: center;">18b: X = SMe</p>
8	 <p style="text-align: center;">19b: X = SMe</p>

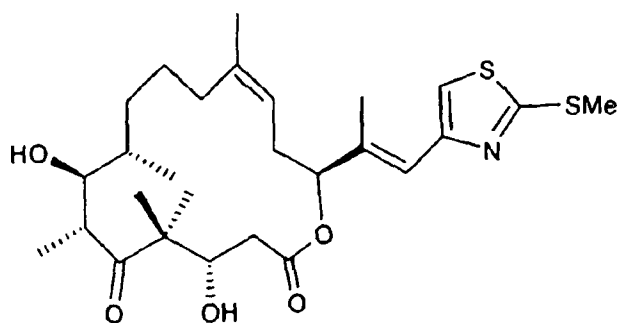
Beispiel 3: Biologische Ergebnisse

[0105] Gemäß den oben beschriebenen Verfahren (Hemmung der Tubulindepolymerisation durch eine Verbindung der Formel I wird mittels Mikrotubuli aus dem Schweinehirn im Vergleich zu 25 µM Epothilon B) sind die Zelltests analog zu denen, die oben für KB-31 Zellen beschrieben sind.

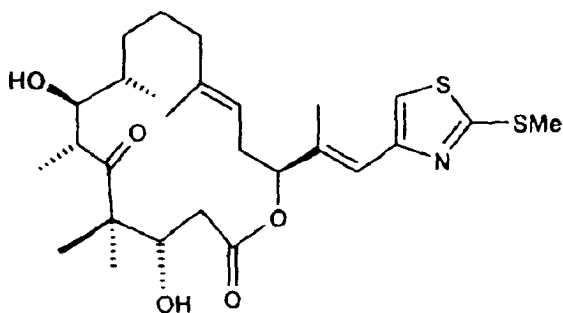
Beispiel 4: Weitere Verbindungen der Formel I

[0106] Analog zu den oben und später beschriebenen Verfahren werden die unter die Formel I fallenden Verbindungen hergestellt, die die folgenden Formeln aufweisen:

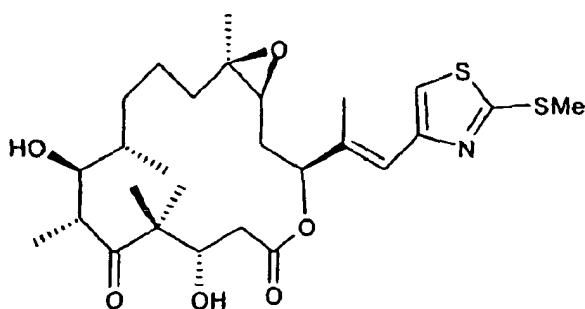
Beispiel 4 (i)



Beispiel 4 (ii)



Beispiel 4 (ix)



Syntheseprotokolle

[0107] Allgemein: Alle Reaktionen werden unter Argonatmosphäre mit trockenen, frisch destillierten Lösemitteln unter wasserfreien Bedingungen ausgeführt, falls nichts anderes angegeben ist. Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Ether) werden aus Natriumbenzophenon und Dichlormethan (CH_2Cl_2), Benzol (PhH) und Toluol aus Calciumhydrid destilliert. Wasserfreie Lösemittel werden auch erhalten, indem man sie durch im Handel erhältliche aktivierte Aluminiumoxidsäulen gibt. Ausbeuten beziehen sich auf chromatographisch und spektroskopisch (^1H NMR) homogene Materialien, falls nichts anderes angegeben ist. Alle Lösungen, die in den Aufbereitungsverfahren verwendet werden, sind gesättigt, falls nichts anderes angegeben ist. Alle Reagenzien werden in der höchsten im Handel erhältlichen Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet, falls nichts anderes angegeben ist. Alle Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie auf 0,25 mm E. Merck Silicagelplatten (60F-254) mittels UV Licht als visualisierendes Mittel und 7% ethanolischer Phosphomolybdänsäure oder p-Anisaldehydlösung und Hitze als Entwicklungsmittel verfolgt. E. Merck Silicagel (60, Partikelgröße 0,040–0,063 mm) wird für eine Blitzsäulenchromatographie verwendet. Präparative Dünnschicht-

chromatographietrennungen werden auf 0,25, 0,50 oder 1 mm E. Merck Silicagelplatten (60F-254) ausgeführt. Die NMR Spektren werden auf Bruker DRX-600, AMX-500, AMX-400 oder AC-250 Geräten und mittels restlichem nicht-deutertem Lösemittel als interne Referenz aufgezeichnet. Die folgenden Abkürzungen werden verwendet, um die Multiplizitäten zu erklären: s für Singulett, d für Duplett, t für Triplett, q für Quartett, m für Multiplett, Bande für mehrere überlappende Signale und b für breit. Die IR Spektren werden auf einem Perkin-Elmer FT-IR Spektrometer der 1600 Reihe aufgezeichnet. Optische Drehungen werden auf einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter aufgezeichnet. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) werden auf einem VG ZAB-ZSE Massenspektrometer unter Bedingungen schnellen Atombeschusses (FAB) aufgezeichnet.

cis-Macrolactondiol 7 wie in Schema 3 gezeigt

[0108] Zu einer Lösung des Iodids 16 (305 mg, 0,491 mmol) in THF (8,2 ml, 0,06 M) bei 25°C wird HF × Pyr (2,7 ml) gegeben und die entstehende Lösung wird bei derselben Temperatur für 27 h gerührt. Die Reaktion wird dann durch die vorsichtige Zugabe zu einem Gemisch aus gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (100 ml) und EtOAc (100 ml) gestoppt und das entstehende Zweiphasengemisch wird bei 25°C für 2 h gerührt. Die Extrakte werden dann getrennt und die organische Phase wird mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Eine Reinigung durch Blitzsäulenchromatographie (Silicagel, 20 bis 50% EtOAc in Hexan) ergibt das Diol 7 (208 mg, 84%). R_f = 0,21 (Silicagel, 25% EtOAc in Hexan) $[\alpha]_D^{22} = -53,1$ (c 1,37, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{\max} 3499 (br), 2930, 1732, 1688, 1469, 1379, 1259, 1149, 1093, 1048, 1006, 732 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H, ICH-C(CH₃)), 5,44 (ddd, J = 10,5, 10,5, 4,5 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 5,34 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H, CHOCO), 5,32 (ddd, J = 10,5, 10,5, 5,5 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 4,07 (ddd, J = 11,0, 6,0, 3,0 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,73 (ddd, J = 2,5, 2,5, 2,5 Hz, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,10 (qd, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H, CH₃CH(C-O)), 2,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H, CH(CH₃)CHOHCH(CH₃)), 2,66 (ddd, J = 15,0, 9,5, 9,5 Hz, 1H, -CHCH₂CHO), 2,51 (dd, J = 15,5, 11,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,42 (dd, J = 15,5, 3,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H, (CH₃)₂CHOH), 2,21–2,12 (m, 2H), 2,05–1,97 (m, 1H), 1,88 (s, 3H, ICH-CCH₃), 1,76–1,70 (m, 1H), 1,70–1,62 (m, 1H), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH(C-O)), 1,10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,35–1,05 (m, 3H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂), HRMS (FAB), berechnet für C₂₂H₃₅I O₅ (M + Cs⁺) 639,0584, gefunden 639,0557.

trans-Macrolactondiol 11 wie in Schema 3 gezeigt

[0109] Eine Lösung des Iodids 17 (194 mg, 0,313 mmol) in THF (5,2 ml, 0,06 M) wird mit HF × Pyr. (1,7 ml) gemäß dem für die Herstellung des Diols 7 beschriebenen Verfahren behandelt, um nach einer Blitzchromatographie (Silicagel, 20 bis 50% EtOAc in Hexan) das Diol 11 (134 mg, 85%) zu erhalten. R_f = 0,16 (Silicagel, 25% EtOAc in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -20,0$ (c 1,15, CHCl₃), IR (Film) ν_{\max} 3478, 2930, 1732, 1693 cm⁻¹,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ICH-CCH₃), 5,35 (ddd, J = 14,5, 7,0, 7,0 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 5,24 (ddd, J = 14,5, 7,0, 7,0 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 5,17 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H, CHOCO), 4,41 (dd, J = 8,0, 3,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OTBS)), 3,85 (bs, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,38 (bs, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,18 (qd, J = 7,0, 6,5 Hz, 1H, CH₃CH(C-O)), 2,68–2,34 (m, 4H), 2,44 (s, 3H, CH₃Ar), 2,19–2,11 (m, 1H), 1,96 (s, 3H, CH₃C-CH), 1,99–1,93 (m, 1H), 1,67–1,52 (m, 2H), 1,48–1,42 (m, 1H), 1,31–0,99 (m, 2H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH(C-O)), 1,14 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,09 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂), 0,84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0,08 (s, 3H, SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), -0,01 (s, 3H, SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₂₂H₃₅I O₅ (M + Cs⁺) 639,0584, gefunden 639,0606.

2-Thiomethyl-4-bromthiazol 21 b wie in Schema 4 gezeigt

[0110] 2,4-Dibromthiazol 20 (82 mg, 0,34 mmol, 1,0 Äquivalente) wird in Ethanol (2,3 ml, 0,15 M) gelöst und mit Natriumthiomethoxid (75 mg, 1,02 mmol, 3,0 Äquivalente) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei 25°C für 2 h gerührt, wobei während dieser Zeit die Vollständigkeit der Reaktion gemäß ¹H NMR nachgewiesen wird. Das Gemisch wird in Wasser (5 ml) gegossen und mit Ether (2 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen werden getrocknet (MgSO₄), die Lösemittel werden verdampft und der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (Silicagel, 5% EtOAc in Hexan) gereinigt, um 2-Thiomethyl-4-bromthiazol 21 b (77 mg, 92%) zu erhalten. R_f = 0,58 (Silicagel, 10% EtOAc in Hexan), IR (Film) ν_{\max} 3118, 2926, 1459, 1430, 1388, 1242, 1040, 966, 876, 818 cm⁻¹,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (s, 1H, ArH), 2,69 (s, 3H, SCH₃), GC/MS (EI), berechnet für C₄H₄BrNS₂ (M⁺) 209/211, gefunden 209/211,

2-Thiomethyl-4-trimethylstannylthiazol 8b wie in Schema 3 gezeigt

[0111] Zu einer Lösung des Bromthiazols 21b (51 mg, 0,24 mmol, 1,0 Äquivalente), in entgastem Toluol (4,9 ml, 0,1 M) entgast ist, wird Hexamethyldizinn (498 µl, 2,4 mmol, 10 Äquivalente) und Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol, 0,05 Äquivalente) gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 80°C für 3 h erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 25°C gekühlt und ergibt nach einer Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 5% Et₃N in Hexan) das Stannan 8b (71 mg, 100%). R_f = 0,67 (Silicagel, vorbehandelt mit Et₃N, 10% EtOAc) IR (Film) ν_{max} 2981, 2924, 1382, 1030, 772 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H, ArH), 2,70 (s, 3H, SCH₃), 0,32 (s, 9H, Sn(CH₃)₃), HRMS (FAB), berechnet für C₇H₁₃NS₂Sn (M + H⁺) 295,9588, gefunden 295,9576,

Epothilon E (3) wie in Schema 2 und 3 gezeigt

[0112] Zu einer Lösung des Lactons 18h (10,0 mg, 0,020 mmol, 1,0 Äquivalente) in Methanol (600 µl, 0,03 M) wird Acetonitril (32 µl, 0,606 mmol, 30 Äquivalente), KHCO₃ (10 mg, 0,102 mmol, 5 Äquivalente) und Wasserstoffperoxid (27 µl, 35% G/G in Wasser, 0,303 mmol, 15 Äquivalente) gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 25°C für 3 h gerührt. Zusätzliches Acetonitril (32 µl, 0,606 mmol, 30 Äquivalente), KHCO₃ (10 mg, 0,102 mmol, 5 Äquivalente) und Wasserstoffperoxid (27 µl, 35% G/G in Wasser, 0,303 mmol, 15 Äquivalente) werden dann zugegeben und das Rühren wird für weitere 3 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann direkt durch ein kurzes Kissen aus Silicagel gegeben, mit Ether eluiert und das Filtrat wird unter verringertem Druck konzentriert. Eine präparative Dünnschichtchromatographie (250 mm Silicagelplatte, 50% EtOAc in Hexan) ergibt nicht umgesetztes Ausgangsmaterial 18h (5,0 mg, 50%) und Epothilon E (3) (3,4 mg, 33%). R_f = 0,56 (Silicagel, 66% EtOAc in Hexan), [α]_D²² = -27,5 (c 0,20, CHCl₃), IR (Film) ν_{max} 3413, 2928, 2867, 1731, 1689, 1462, 1375, 1257, 1152, 1061, 978, 756 cm⁻¹, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (s, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, CH-CCH₃), 5,46 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H, CHOCO), 4,94 (d, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂OH), 4,16–4,12 (m, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,82–3,78 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,66 (bs, 1H, OH), 3,23 (qd, J = 6,8, 5,2 Hz, 1H, CH₃CH(C-O)), 3,04 (ddd, J = 8,1, 4,5, 4,5 Hz, 1H, CH₂CH(O)CHCH₂), 2,91 (ddd, J = 7,3, 4,5, 4,1 Hz, 1H, CH₂CH(O)CHCH₂), 2,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H, CH₂OH), 2,55 (dd, J = 14,7, 10,4 Hz, 1H, CH₂COO), 2,48 (bs, 1H, OH), 2,45 (dd, J = 14,7, 3,2 Hz, 1H, CH₂COO), 2,14–2,07 (m, 1H, CH₂CH(O)CHCH₂), 2,11 (s, 3H, CH-CCH₃), 1,91 (ddd, J = 15,1, 8,1, 8,1 Hz, 1H, CH₂CH(O)CHCH₂), 1,78–1,66 (m, 2H, CH₂CH(O)CHCH₂), 1,52–1,38 (m, 5H), 1,36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,18 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃CH(C-O)), 1,10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂), HRMS (FAB), berechnet für C₂₆H₃₉NO₇S (M + H⁺) 510,2525, gefunden 510,2539,

cis-Macrolacton 18b wie in Schema 3 gezeigt

[0113] Eine Lösung aus Vinylidid 7 (9,2 mg, 0,018 mmol, 1,0 Äquivalente), Stannan 8b (10,7 mg, 0,036 mmol, 2,0 Äquivalente) und Pd(PPh₃)₄ (2,1 mg, 0,0018 mmol, 0,1 Äquivalente) in entgastem Toluol (180 µl, 0,1 M) wird bei 100°C für 40 min erhitzt, gemäß dem für die Synthese von Lacton 18h beschriebenen Verfahren, wobei nach einer präparativen Dünnschichtchromatographie (250 mm Silicagelplatte, 75% Ether in Hexan) das Macrolacton 18b (4,1 mg, 44%) erhalten wird. R_f = 0,50 (Silicagel, 50% EtOAc in Hexan), [α]_D²² = -38,6 (c 0,21, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3444, 2925, 1732, 1682, 1259, 1037, 756 cm⁻¹, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (s, 1H, CH-C(CH₃)), 6,52 (bs, 1H, ArH), 5,45 (ddd, J = 10,5, 10,5, 4,0 Hz, 2H, CH-CHCH₂), 5,39 (ddd, J = 10,5, 10,5, 4,0 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 5,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CHOCO), 4,20 (ddd, J = 11,0, 5,5, 2,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,75–3,73 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,13 (qd, J = 6,5, 2,0 Hz, 1H, CH₃CH(C-O)), 2,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H, CHOH(CHCH₃)), 2,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 2,71 (ddd, J = 15,0, 10,0, 10,0 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 2,70 (s, 3H, SCH₃), 2,51 (dd, J = 15,5, 11,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,30 (dd, J = 15,0, 2,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,28–2,16 (m, 2H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3H, CH-CCH₃), 2,06–1,98 (m, 1H), 1,79–1,60 (m, 2H), 1,40–1,06 (m, 3H), 1,33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH(C-O)), 1,09 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂), HRMS (FAB), berechnet für C₂₆H₃₉NO₅S₂ (M + Cs⁺) 642,1324, gefunden 642,1345,

trans-Macrolacton 19b wie in Schema 3 gezeigt

[0114] Eine Lösung des Vinylidids 11 (6,9 mg, 0,014 mmol, 1,0 Äquivalente), Stannan 8b (8,2 mg, 0,028 mmol, 2,0 Äquivalente) und Pd(PPh₃)₄ (1,6 mg, 0,0014 mmol, 0,1 Äquivalente) in entgastem Toluol (140 µl, 0,1 M) wird bei 100°C für 40 min erhitzt, gemäß dem für die Synthese von Lacton 18h beschriebenen Verfahren, wobei nach einer präparativen Dünnschichtchromatographie (250 mm Silicagelplatte, 75% Ether in Hexan) das Macrolacton 19b (5,0 mg, 72%) erhalten wird. R_f = 0,47 (Silicagel, 50% EtOAc in Hexan), [α]_D²² = -32,9 (c 0,35, CHCl₃), IR (Film) ν_{max} 3488, 2928, 1728, 1692, 1259, 1036, 800, 757 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (s, 1H, ArH), 6,48 (s, 1H, CH-CCH₃), 5,53 (ddd, J = 15,0, 7,5, 7,5 Hz, 1H,

CH-CHCH₂), 5,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CHOCO), 5,39 (ddd, J = 15,0, 7,5, 7,5 Hz, 1H, CH-CHCH₂), 4,12 (ddd, J = 11,0, 2,5, 2,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCHOH), 3,77–3,74 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,24 (m, 1H, CH-CHCH₂), 3,07 (m, 1H, CH₃CH(C-O)), 2,70 (s, 3H, SCH₃), 2,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H, CHOH(CHCH₃)), 2,59–2,44 (m, 5H), 2,19–2,12 (m, 1H), 2,13 (s, 3H, CH-CCH₃), 2,02–1,94 (m, 1H), 1,70–1,55 (m, 2H), 1,48–1,41 (m, 1H), 1,29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH(C-O)), 1,08 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂), HRMS (FAB), berechnet für C₂₆H₃₉NO₅S₂ (M + Cs⁺) 642,1324, gefunden 642,1298,

Silylether 25 wie in Schema 7 gezeigt

[0115] Zu einer Lösung des Alkohols 13 (12,96 g, 54,4 mmol, 1,0 Äquivalente) in DMF (180 ml, 0,3 M) bei 0°C wird Imidazol (10,2 g, 150,0 mmol, 2,8 Äquivalente) gefolgt von tert-Butyldimethylchlorsilan (13,5 g, 89,8 mmol, 1,7 Äquivalente) gegeben. Nach dem Erwärmen auf 25°C für 7 h wird das Lösemittel unter verringertem Druck entfernt und das entstehende Öl wird zwischen Ether (200 ml) und gesättigtem wässrigem NH₄Cl (200 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (550 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 0 bis 5% EtOAc in Hexan) ergibt den Silylether 25 als Öl (16,03 g, 84%). R_f = 0,48 (Hexan), [α]_D²² = -17,5 (c 1,65, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 2954, 2928, 2857, 1472, 1361, 1278, 1252, 1082, 914, 836, 776, 677 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,15 (s, 1H, CH-CCH₃), 5,74–5,66 (m, 1H, CH-CH₂), 5,03 (bm, 1H, CH-CH₂), 5,01 (s, 1H, CH-CH₂), 4,16 (dd, J = 6,5, 6,5 Hz, 1H, CHOH), 2,25 (m, 1H, CH₂-CHCH₂), 1,77 (s, 3H, CH-CCH₃), 0,88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂),

Aldehyd 26 wie in Schema 7 gezeigt

[0116] Zu einer Lösung des Olefins 25 (16,0 g, 45,3 mmol, 1,0 Äquivalente) in einem Gemisch aus THF (206 ml), t-BuOH (206 ml) und H₂O (41 ml) bei 0°C wird 4-Methylmorpholin-n-oxid (NMO) (5,84 g, 49,8 mmol, 1,1 Äquivalente) gefolgt von OsO₄ (5,2 ml, 2,5% G/Vin t-BuOH, 0,453 mmol, 0,01 Äquivalente) gegeben. Das Gemisch wird für 13 h bei 25°C kräftig gerührt und dann mit gesättigtem wässrigem Na₂SO₃ (125 ml) gestoppt. Die entstehende Lösung wird für 2 h gerührt und dann zwischen EtOAc (150 ml) und Wasser (150 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und die Lösemittel werden unter verringertem Druck entfernt. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 50 bis 90% Ether in Hexan) ergibt das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial (1,0 g, 6%) und die gewünschten Diole als ca 1:1 Gemisch der Diastereoisomere (15,5 g, 89%). R_f = 0,44 (Silicagel, 50% EtOAc in Hexan), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3387, 2952, 2928, 1252, 1080, 837, 777 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,28 und 6,26 (Singulets, 1H total, CH-CCH₃), 4,47–4,42 (m, 1H, CHOSi), 3,86–3,76 (m, 1H, CHOH), 3,61–3,55 und 3,49–3,39 (m, 2H gesamt, CH₂OH), 3,33 und 3,15 (2 Dupletts, J = 2,0 und 3,5 Hz, 1H gesamt, CHOH), 2,46 und 2,45 (Triplets, J = 5,5 und 5,5 Hz, CH₂OH), 1,78 und 1,76 (Singulets, 3H total), 1,63–1,60 und 1,58–1,53 (m, 2H gesamt, CH₂), 0,88 und 0,87 (Singulets, 9H gesamt, SiC(CH₃)₃), 0,08 und 0,07 (Singulets, 3H total, Si(CH₃)₂), 0,01 und 0,00 (Singulets, 3H total, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₁₃H₂₇O₃Si (M + Na⁺) 409,0672 gefunden 409,0662,

[0117] Die Diole (die wie oben beschrieben erhalten werden) (23,3 g, 60,2 mmol, 1,0 Äquivalente) werden in einem Gemisch aus MeOH (400 ml) und Wasser (200 ml) gelöst und die Lösung wird auf 0°C gekühlt. NaIO₄ (77,2 g, 361,1 mmol, 6,0 Äquivalente) wird dann portionsweise über 5 min zugegeben und die entstehende Aufschlammung wird für 30 min bei 25°C kräftig gerührt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird das Gemisch zwischen CH₂Cl₂ (500 ml) und Wasser (500 ml) aufgeteilt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (500 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (1 l) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 17 bis 50% Ether in Hexan) ergibt das Aldehyd 26 als Öl (19,6 g, 92%). R_f = 0,35 (Silicagel, 20% Ether in Hexan), [α]_D²² = -34,1 (c 2,8, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 2954, 2928, 2885, 2856, 1728, 1471, 1279, 1254, 1091, 838, 777, 677 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,73 (dd, J = 2,5, 2,5 Hz, 1H, CHO), 6,34 (s, 1H, CH-CCH₃), 4,70 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H, CHOSi), 2,68 (ddd, J = 16,0, 8,3, 2,5 Hz, 1H, (CHO)CH₂), 2,44 (ddd, J = 16,0, 4,0, 2,5 Hz, 1H, (CHO)CH₂), 1,80 (s, 3H, CH-CCH₃), 0,85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₁₂H₂₃IO₂Si (M + Na⁺) 377,0410 gefunden 377,0402,

Methylester 28 wie in Schema 7 gezeigt

[0118] Ein Gemisch aus Aldehyd 26 (19,6 g, 55,2 mmol, 1,0 Äquivalente) und stabilisiertem Ylid 27 (50,2 g, 134,0 mmol, 2,4 Äquivalente) [hergestellt aus 4-Brom-1-buten durch: (i) Phosphoniumsalzbildung, (ii) Anionenbildung mit KHMDS und (iii) Stoppen mit MeOC(O)Cl] (siehe J. A. Marshall et al, J. Org. Chem. 51, 1735–1741

(1986) und H. J. Bestmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1965, 645–660) in Benzol (550 ml, 0,1 M) wird am Rückfluss für 1,5 h erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 25°C wird das Gemisch filtriert und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 9 bis 17% Ether in Hexan) ergibt den Methylester 28 (24,5 g, 98%). $R_f = 0,37$ (Silicagel, 20% Ether in Hexan), $[\alpha]_{22}^D = -7,25$ (c 1,6, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3078, 2952, 2920, 2856, 1720, 1462, 1434, 1276, 1253, 1208, 1084, 836, 776, 672 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H, CH-COOCH_3), 6,22 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,83–5,75 (m, 1H, CH-CH_2), 4,99–4,98 (m, 1H, CH-CH_2), 4,96 (m, 1H, CH-CH_2), 4,22 (dd, $J = 7,5, 5,1$ Hz, 1H, CHOSi), 3,72 (s, 3H, COOCH_3), 3,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$), 2,40 (ddd, $J = 15,0, 7,5, 7,5$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,33 (ddd, $J = 15,0, 7,5, 5,1$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 1,77 (s, 3H, CH-CCH_3), 0,85 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), $-0,02$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{IO}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 583,0142 gefunden 583,0159.

Allylalkohol 29 wie in Schema 7 gezeigt

[0119] Der Methylester 28 (24,5 g, 54,3 mmol, 1,0 Äquivalente) wird in THF (280 ml) gelöst und dann wird die Lösung auf -78°C gekühlt. DIBAL (163,0 ml, 1 M in CH_2Cl_2 , 163,0 mmol, 3,0 Äquivalente) wird tropfenweise bei -78°C über 50 min zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für weitere 80 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigtem wässrigem Natrium-Kaliumtartrat (150 ml) gestoppt und das entstehende Gemisch kann sich über 16 h auf 25°C erwärmen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Ether (3 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (650 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 17 bis 50% Ether in Hexan) ergibt den Alkohol 29 (22,9 g, 100%). $R_f = 0,11$ (Silicagel, 20% Ether in Hexan), $[\alpha]_{22}^D = -7,25$ (c 1,6, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3346, 3078, 2954, 2928, 2857, 1637, 1471, 1361, 1276, 1252, 1078, 1005, 836, 775, 674, 558 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6,16 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,81–5,73 (m, 1H, CH-CH_2), 5,45 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H, $\text{CH-CCH}_2\text{OH}$), 5,03 (m, 2H, CH-CH_2), 4,16 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H, CHOSi), 4,02 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, CH_2OH), 2,85 (dd, $J = 15,0, 5,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH-CH}_2$), 2,84 (dd, $J = 15,0, 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH-CH}_2$), 2,27 (ddd, $J = 15,0, 6,5, 6,5$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,25 (ddd, $J = 15,0, 6,5, 6,5$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 1,78 (s, 3H, CH-CCH_3), 0,88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), $-0,02$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{IO}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 555,0192 gefunden 555,0177,

Triphenylmethylether 30 wie in Schema 7 gezeigt

[0120] Der Alkohol 29 (23,5 g, 55,7 mmol, 1,0 Äquivalente) wird in DMF (300 ml, 0,15 M) gelöst und 4-DMAP (11,3 g, 92,5 mmol, 1,7 Äquivalente) und Tritylchlorid (22,1 g, 79,3 mmol, 1,4 Äquivalente) werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 80°C für 21 h gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der entstehende Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie unter Bildung des gewünschten Ethers 30 als Öl (35,3 g, 95%) gereinigt. $R_f = 0,88$ (Silicagel, 20% Ether in Hexan), $[\alpha]_{22}^D = -0,74$ (c 0,3, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3058, 2927, 2854, 1488, 1470, 1448, 1250, 1082, 836, 702, 632 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHCl_3) δ 7,45–7,43 (m, 5H, Ph), 7,32–7,21 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,61 (m, 2H, CH-CH_2 , CH-CH_2), 4,87 (m, 2H, CH-CH_2 , $\text{CH}(\text{C})\text{CH}_2\text{OTr}$), 4,19 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CHOSi), 3,46 (s, 2H, CH_2OTr), 2,78 (dd, $J = 15,4, 6,7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH-CH}_2$), 2,73 (dd, $J = 15,4, 6,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH-CH}_2$), 2,33 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,31 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 1,80 (s, 3H, CH-CCH_3), 0,87 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{IO}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 797,1288 gefunden 797,1309,

Alkohol 31 wie in Schema 7 gezeigt

[0121] Das Olefin 30 (35,3 g, 53,1 mmol, 1,0 Äquivalente) wird in THF (53 ml, 1,0 M) gelöst und die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Dann wird 9-BBn (149 ml, 0,5 M in THF, 74,5 mmol, 1,4 Äquivalente) tropfenweise über 1,5 h zugegeben und das entstehende Gemisch wird für 9 h bei 0°C gerührt. Wässriges NaOH (106 ml einer 3 N Lösung 319,0 mmol, 6,0 Äquivalente) wird zugegeben, gefolgt von wässrigem H_2O_2 (32 ml, 30% G/G in Wasser 319,0 mmol, 6,0 Äquivalente). Das Rühren wird für 1 h bei 0°C fortgesetzt, wonach das Reaktionsgemisch mit Ether (500 ml) und Wasser (500 ml) verdünnt wird. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Ether (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (1 l) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 9 bis 15% Ether in Hexan) ergibt den primären Alkohol 31 (34,6 g, 95%). $R_f = 0,54$ (Silicagel, 60% Ether in Hexan), $[\alpha]_{22}^D = -3,5$ (c 0,2, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3380, 3058, 3032, 2926, 2855, 1489, 1449, 1278, 1251, 1078, 835, 706, 632 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47–7,45 (m, 5H, Ph), 7,32–7,22 (m, 10H, Ph), 6,22 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,58 (dd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H, C-CHCH_2), 4,22 (dd, $J = 6,8, 6,0$ Hz, 1H, CHOSi), 3,52 (bm, 2H, CH_2OH), 3,50 (s, 2H, CH_2OTr), 2,33 (dd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi),

2,28 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1,82 (s, 3H, CH-CCH_3), 1,46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 0,90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{IO}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 815,1394 gefunden 815,1430,

Iodid 32 wie in Schema 7 gezeigt

[0122] Eine Lösung des Alkohols 31 (34,6 g, 50,73 mmol, 1,0 Äquivalente) in einem Gemisch aus Ether (380 ml) und MeCN (127 ml) wird auf 0°C gekühlt. Imidazol (17,3 g, 253,7 mmol, 5,0 Äquivalente) und PPh_3 (33,3 g, 126,8 mmol, 2,5 Äquivalente) werden dann zugegeben und das Gemisch wird gerührt, bis alle Feststoffe gelöst sind. Iod (33,5 g, 131,9 mmol, 2,6 Äquivalente) wird zugegeben und das Gemisch wird für 45 min bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 ml) gestoppt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dann mit Ether (2×250 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (750 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck konzentriert. Ein Blitssäulenchromatographie (Silicagel, 5 bis 9% Ether in Hexan) ergibt das Iodid 32 (39,2 g, 97%). $R_f = 0,88$ (Silicagel, 60% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -2,9$ (c 2,6, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3057, 2926, 2855, 1481, 1448, 1251, 1083, 939, 836, 774, 706, 632 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,49–7,45 (m, 5H, Ph), 7,33–7,23 (m, 10H, Ph), 6,23 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,67 (dd, $J = 7,2, 7,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}$), 4,22 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CHOSi), 3,51 (s, 2H, CH_2OTr), 3,07 (dd, $J = 7,1, 7,0$ Hz, 2H, CH_2I), 2,34 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,25 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, CH_2CHOSi), 2,13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 1,84 (s, 3H, CH-CCH_3), 1,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 0,90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 925,0411 gefunden 925,0450,

Hydrazon 33 wie in Schema 7 gezeigt

[0123] Diisopropylamin (5,0 ml, 35,28 mmol, 1,4 Äquivalente) wird zu einer Lösung aus $n\text{-BuLi}$ (22,0 ml, 1,6 M in Hexan, 35,28 mmol, 1,4 Äquivalente) in 32 ml THF bei 0°C gegeben und für 1 h gerührt. Das SAMP Hydrazon des Propionaldehyds (5,6 g, 32,76 mmol, 1,3 Äquivalente) in THF (16 ml) wird zu der frisch hergestellten Lösung aus LDA bei 0°C gegeben. Nach dem Rühren bei dieser Temperatur für 16 h wird die entstehende gelbe Lösung auf -100°C gekühlt und eine Lösung des Iodids 32 (20,0 g, 25,23 mmol, 1,0 Äquivalente) in THF (32 ml) wird tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h zugegeben. Das Gemisch kann sich über 20 h auf -20°C erwärmen und wird dann in gesättigtes wässriges NH_4Cl (50 ml) gegossen und mit Ether (3×100 ml) extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wird getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft. Eine Reinigung durch Blitssäulenchromatographie auf Silicagel (5 bis 50% Ether in Hexan) ergibt das Hydrazon 33 (15,0 g, 71%) als gelbes Öl. $R_f = 0,63$ (Silicagel, 40% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -22,7$ (c 0,2, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3057, 2927, 2854, 1489, 1448, 1251, 1078, 940, 836, 775, 706, 668, 632 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHCl_3) δ 7,46–7,44 (m, 5H, Ph), 7,31–7,21 (m, 10H, Ph), 6,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, N-CH), 6,21 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,50 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}$), 4,20 (dd, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 1H, CHOSi), 3,54 (dd, $J = 9,2, 3,5$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3,45 (s, 2H, CH_2OTr), 3,41 (dd, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3,37 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,32–3,30 (m, 2H, CH_2N), 2,60–2,55 (m, 1H), 2,34–2,20 (m, 3H), 2,04–1,95 (m, 1H), 1,98–1,73 (m, 5H), 1,82 (s, 3H, CH-CCH_3), 1,38–1,21 (m, 4H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 0,89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{IN}_2\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 967,2707 gefunden 967,2740.

Nitril 34 wie in Schema 7 gezeigt

[0124] Monoperoxyphthalsäuremagnesiumsalz ($\text{MMPP} \times 6\text{H}_2\text{O}$, 80%, 52,4 g, 84,8 mmol, 2,5 Äquivalente) wird portionsweise über 10 min zu einer schnell gerührten Lösung des Hydrazons 33 (28,3 g, 33,9 mmol, 1,0 Äquivalente) in einem Gemisch aus MeOH (283 ml), THF (100 ml) und pH 7 Phosphatpuffer (283 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wird bei 0°C für 1,5 h gerührt und dann wird weiteres THF (120 ml) in zwei Portionen über 30 min zugegeben, um das Ausgangsmaterial zu lösen. Nach dem Rühren für weitere 1,5 h wird das Reaktionsgemisch in eine gesättigte wässrige Lösung aus NaHCO_3 (750 ml) gegossen und das Produkt wird mit Ether (750 ml) und dann EtOAc (2×750 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (1 l) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck konzentriert. Ein Blitssäulenchromatographie (Silicagel, 9 bis 20% Ether in Hexan) ergibt das Nitril 34 als farbloses Öl (21,8 g, 89%). $R_f = 0,44$ (Silicagel, 20% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = +2,9$ (c 1,2, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3057, 2928, 2855, 2238, 1490, 1448, 1252, 1081, 836, 775, 707, 632 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47–7,45 (m, 5H, Ph), 7,33–7,23 (m, 10H, Ph), 6,22 (s, 1H, CH-CCH_3), 5,56 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}$), 4,21 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CHOSi), 3,49 (s, 2H, CH_2OTr), 2,48 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2,29 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,24 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,07 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{C})\text{CH}_2\text{OTr}$), 1,82 (s, 3H, CH-CCH_3), 1,58–1,23 (m, 4H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0,90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$),

0,0 (s, 3H, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₃₉H₅₀INO₂Si (M + Cs⁺), 852,1710 gefunden 852,1738,

Aldehyd 35 wie in Schema 7 gezeigt

[0125] Das Nitril 34 (7,01 g, 9,74 mmol, 1,0 Äquivalente) wird in Toluol (195 ml, 0,05 M) gelöst und auf -78°C gekühlt. DIBAL (29,2 ml, 1,0 M in Toluol, 29,2 mmol, 3,0 Äquivalente) wird tropfenweise bei -78°C über 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C gerührt, bis die Vollständigkeit durch TLC (1 h) gezeigt wird. Methanol (10 ml) und HCl (10 ml, 1,0 N in Wasser) werden nacheinander zugegeben und das entstehende Gemisch wird über 1 h auf 0°C gebracht. Ether (250 ml) und Wasser (250 ml) werden zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether (2 × 250 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitzsäulenchromatographie (Silicagel, 17 bis 33% Ether in Hexan) ergibt das Aldehyd 35 als Öl (6,18 g, 88%). R_f = 0,51 (Silicagel, 20% Ether in Hexan), [α]_D²² = +2,0 (c 0,3, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3057, 2927, 2855, 1726, 1490, 1448, 1251, 1081, 836, 775, 707, 632 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H, CHO), 7,46–7,45 (m, 5H, Ph), 7,32–7,22 (m, 10H, Ph), 6,20 (s, 1H, CH-CCH₃), 5,54 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H, CH₂C-CH), 4,20 (dd, J = 6,5, 6,0 Hz, 1H, CHOSi), 3,47 (s, 2H, CH₂OTr), 2,34–2,20 (m, 3H, CH₂CHOSi und CH(CH₃)), 2,04 (m, 2H, CH₂(C)CH₂OTr), 1,82 (s, 3H, CH-CCH₃), 1,66 (m, 1H), 1,30–1,19 (m, 3H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CHCH₃), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,00 (s, 3H, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₃₉H₅₁IO₃Si (M + Cs⁺), 855,1707 gefunden 855,1672,

Trissilylether 37 und 38 wie in Schema 8 gezeigt

[0126] Eine Lösung des Ketons 36 (siehe K. C. Nicolaou et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 7974–91 (1997) (1,20 g, 2,99 mmol, 1,4 Äquivalente) in THF (4,3 ml) wird tropfenweise über 5 min zu einer frisch hergestellten Lösung aus LDA [Diisopropylamin (424 µl, 3,03 mmol, 1,45 Äquivalente) wird zu n-BuLi (2,00 ml, 1,52 M in Hexan, 3,04 mmol, 1,45 Äquivalente) bei 0°C gegeben und nach 5 min wird THF (4,3 ml) zugegeben] bei -78°C gegeben. Nach dem Rühren für 1,5 h bei -78°C kann sich die Lösung auf -40°C über einen Zeitraum von 30 min erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird dann auf -78°C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds 35 (1,51 g, 2,09 mmol, 1,0 Äquivalente) in THF (12,5 ml) wird tropfenweise über 15 min zugegeben. Das entstehende Gemisch wird für 1 h bei -78°C gerührt und dann durch die tropfenweise Zugabe von gesättigtem wässrigem AcOH (3,1 ml, einer 1 M Lösung in THF, 3,10 mmol, 1,5 Äquivalente) gestoppt. Das Gemisch wird dann auf 25°C erwärmt und zwischen Ether (25 ml) und gesättigtem wässrigem NH₄Cl (25 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 × 25 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO₄) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitzsäulenchromatographie (Silicagel, 4 bis 20% Ether in Hexan) ergibt das nicht umgesetzte Keton (502 mg, 42%), nicht erwünschtes Aldolprodukt 38 (705 mg, 27%) und ein Gemisch des gewünschten Aldolprodukts 37 und nicht umgesetztes Aldehyd 35 [1,136 g (ca 9:1 Verhältnis von 37:35 gemäß ¹H NMR) (beispielsweise 39% Ausbeute der Verbindung 37). Dieses Gemisch wird direkt im nächsten Schritt verwendet. Verbindung 37: (Hauptanteil) (wird als farbloses Öl aus einem Gemisch das die Verbindung 35 enthält durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel, (10 bis 17%) EtOAc in Hexan erhalten). R_f = 0,22 (Silicagel, 10% Ether in Hexan), [α]_D²² = -20,0 (c 0,3, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3486, 2954, 2928, 2856, 1682, 1472, 1448, 1253, 1090, 994, 836, 775, 706, 668, 632 cm⁻¹, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,45–7,43 (m, 5H, Ph), 7,30–7,19 (m, 10H, Ph) 6,19 (s 1H, CH-CCH₃), 5,51 (dd, J = 7,0, 6,9 Hz, 1H, C-CHCH₂), 4,18 (dd, J = 6,3, 6,2 Hz, 1H, CHOSi), 3,88 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H, CHOSi), 3,65 (m, 1H, CH₂OSi), 3,59 (m, 1H, CH₂OSi), 3,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H, CH₂OTr), 3,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H, CH₂OTr), 3,27 (m, 1H, CH₃CH(C-O)), 3,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H, CHOH), 2,32–2,18 (m, 2H, C-CHCH₂CHOSi) 2,00 (m, 2H, CH₂(C)CH₂OTr), 1,80 (s, 3H, CH-C(CH₃)), 1,66 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,27 (m, 1H, CH(CH₃)), 1,19 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,07 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,10 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), -0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₆₀H₉₇IO₆Si₃ (M + Cs⁺), 1257,4692 gefunden 1257,4639. Verbindung 38: (Nebenanteil) Farbloses Öl, R_f = 0,38 (Silicagel, 20% Ether in Hexan), [α]_D²² = -11,9 (c 2,9, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3501, 2954, 2930, 2856, 1682, 1469, 1254, 1088, 836, 776, 705, 670 cm⁻¹, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46–7,44 (m, 5H, Ph), 7,31–7,21 (m, 10H, Ph), 6,21 (s, 1H, CH-CCH₃), 5,52 (dd, J = 7,0, 6,9 Hz, 1H, C-CHCH₂), 4,20 (dd, J = 6,5, 6,5 Hz, 1H, CHOSi), 3,88 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H, CHOSi), 3,67 (m, 1H, CH₂OSi), 3,60 (m, 1H, CH₂OSi), 3,46 (s, 2H, CH₂OTr), 3,30–3,21 (m, 2H, CHOH, CH₃CH(C-O)), 2,30–2,25 (m, 2H, C-CHCH₂CHOSi), 2,05–1,93 (m, 2H, CH₂(C)CH₂OTr-CH), 1,81 (s, 3H, CH-C(CH₃)), 1,63 (m, 1H, CH(CH₃)), 1,45 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,05 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,92 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,88 (verborgenes d, 3H, CH(CH₃)), 0,88 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0,11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₆₀H₉₇IO₆Si₃ (M + Cs⁺), 1257,4692 gefunden 1257,4749,

Tetrasilylether 39 wie in Schema 8 gezeigt

[0127] Der Alkohol 37 (1,136 g eines 9:1 Gemisches mit dem Aldehyd 35, 0,933 mmol, 1,0 Äquivalente) wird in CH_2Cl_2 (5,0 ml) gelöst, auf -20°C gekühlt und mit 2,6-Lutidin (470 μl , 4,04 mmol, 4,3 Äquivalente) und tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (695 μl , 3,03 mmol, 3,2 Äquivalente) behandelt. Das Gemisch wird dann für 2,5 h unter langsamem Erwärmen auf 0°C gerührt. Die Reaktion wird dann mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 (25 ml) gestoppt und die wässrige Phase wird mit Ether (3×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck konzentriert. Ein Blitzsäulenchromatographie (Silicagel, 4 bis 9% Ether in Hexan) ergibt den Tetrasilylether 39 als farbloses Öl (1,04 g, 90%). $R_f = 0,91$ (Silicagel, 20% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -16,8$ (c 0,7, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3058, 2951, 2856, 1693, 1471, 1253, 1079, 1004, 836, 706 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,46–7,43 (m, 5H, Ph), 7,29–7,19 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH-C CH_3), 5,49 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H, C-CH CH_2), 4,18 (dd, J = 6,3, 6,1 Hz, 1H, CHOSi), 3,85 (dd, J = 7,6, 2,5 Hz, 1H, CHOSi), 3,70 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H, CHOSi), 3,67 (ddd, J = 9,6, 4,8, 4,8 Hz, 1H, CH_2OSi), 3,59 (ddd, J = 9,7, 7,9, 7,9 Hz, 1H, CH_2OSi), 3,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H, CH_2OTr), 3,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H, CH_2OTr), 3,08 (qd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C-O})$), 2,27 (ddd, J = 14,4, 7,2, 7,2 Hz, 1H, C-CH CH_2CHOSi), 2,23 (ddd, J = 14,5, 6,2, 6,2 Hz, 1H, C-CH CH_2CHOSi), 1,97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OTr})\text{-CH}$), 1,79 (s, 3H, CH-C(CH_3)), 1,57 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 1,17 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH(CH_3)), 0,95 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,87 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,86 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,09 bis $-0,03$ (m, 24H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{66}\text{H}_{111}\text{O}_6\text{Si}_4$ (M + Cs^+), 1371,5557 gefunden 1371,5523,

Alkohol 40 wie in Schema 8 gezeigt

[0128] Zu einer Lösung aus tetra-Silylether 39 (180 mg, 0,145 mmol) in THF (1,5 ml) bei 0°C wird HF \times Pyr. in Pyridin/THF Gemisch (hergestellt aus einer Stammlösung die 420 μl HF \times Pyridin, 1,14 ml Pyridin und 2,00 ml THF enthält) (1,5 ml) gegeben und die entstehende Lösung wird für 2 h bei 0°C gerührt. Weiteres HF \times Pyr in Pyridin/THF Gemisch (0,5 ml) wird dann zugegeben und das Rühren wird für weitere 1 h bei 0°C fortgesetzt. Die Reaktion wird durch die vorsichtige Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO_3 gestoppt und das Produkt wird mit EtOAc (3×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitzchromatographie (Silicagel 30% Ether in Hexan) ergibt den Alkohol 40 als blassgelbes Öl (137 mg, 84%). $R_f = 0,36$ (Silicagel, 40% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -26,0$ (c 0,3, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3422, 2928, 2855, 1690, 1490, 1471, 1448, 1360, 1252, 1086, 1004, 986, 836, 774, 706 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,44–7,42 (m, 5H, Ph), 7,29–7,20 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH-C CH_3), 5,49 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H, C-CH CH_2), 4,17 (dd, J = 6,2, 6,0 Hz, 1H, CHOSi), 4,03 (dd, J = 6,6, 3,7 Hz, 1H, CHOSi), 3,73 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H, CHOSi), 3,65 (2H, CH_2OH), 3,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H, CH_2OTr), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 1H, CH_2OTr), 3,06 (qd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C-O})$), 2,28 (ddd, J = 14,7, 7,3, 7,3 Hz, 1H, C-CH CH_2CHOSi), 2,22 (ddd, J = 14,7, 6,3, 6,3 Hz, 1H, C-CH CH_2CHOSi), 1,98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OTr})\text{-CH}$), 1,79 (s, 3H, CH-C(CH_3)), 1,56 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,18 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH(CH_3)), 0,97 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,87 (3 Singulets, 27H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH(CH_3)), 0,10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $\text{C}_{60}\text{H}_{97}\text{O}_6\text{Si}_3$ (M + Cs^+), 1257,4692 gefunden 1257,4780.

Aldehyd 41 wie in Schema 8 gezeigt

[0129] Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (150 μl , 1,72 mmol, 2,0 Äquivalente) in CH_2Cl_2 (10 ml) bei -78°C wird tropfenweise DMSO (247 μl , 3,48 mmol, 4,0 Äquivalente) gegeben. Nach dem Rühren für 10 min bei -78°C wird eine Lösung aus Alkohol 40 (960 mg, 0,853 mmol, 1,0 Äquivalente) in CH_2Cl_2 (10 ml) tropfenweise zugegeben. Die entstehende Lösung wird bei -78°C für 1 h gerührt und dann wird Et_3N (714 μl , 5,12 mmol, 6,0 Äquivalente) zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich über 30 min auf 25°C erwärmen. Wasser (30 ml) wird zugegeben und das Produkt wird mit Ether (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und dann unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitzsäulenchromatographie (Silicagel, 17 bis 50% Ether in Hexan) ergibt den Aldehyd 41 als farbloses Öl (943 mg, 98%). $R_f = 0,74$ (Silicagel, 40% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -10,8$ (c 0,1, CHCl_3), IR (Dünnschicht) ν_{max} 2928, 2855, 1728, 1690, 1471, 1448, 1260, 1252, 1085, 987, 836, 774, 706 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H, CHO), 7,44–7,42 (m, 5H, Ph), 7,29–7,20 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH-C CH_3), 5,49 (dd, J = 7,0, 6,8 Hz, 1H, C-CH CH_2), 4,44 (dd, J = 6,3, 5,0 Hz, 1H, CHOSi), 4,18 (dd, J = 6,9, 6,4 Hz, 1H, CHOSi), 3,70 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H, CHOSi), 3,45 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CH_2OTr), 3,42 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CH_2OTr), 3,05 (qd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C-O})$), 2,49 (ddd, J = 17,0, 4,5, 1,4 Hz, CH_2CHO), 2,38 (ddd, J = 17,0, 5,4, 2,8 Hz, 1H, CH_2CHO), 2,27 (ddd, J = 14,0, 7,1, 7,1 Hz, 1H, C-CH CH_2CHOSi), 2,23 (ddd, J = 14,5, 6,5, 6,5 Hz, 1H, C-CH CH_2CHOSi), 1,98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OTr})\text{-CH}$), 1,79 (s, 3H, CH-C(CH_3)), 1,27 (m, 4H), 1,19 (s, 3H,

$C(CH_3)_2$, 1,12 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)$), 0,98 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0,87 (s, 27H, $Si(CH_3)_3$), 0,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, $CH(CH_3)$), 0,07 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,04 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,03 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,03 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,00 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $C_{60}H_{95}IO_6Si_3$ ($M + Cs^+$), 1255,4536 gefunden 1255,4561,

Carbonsäure 42 wie in Schema 8 gezeigt

[0130] Zu einer Lösung des Aldehyds 41 (943 mg, 0,839 mmol, 1,0 Äquivalente) in *t*-BuOH (38,5 ml) und H_2O (8,4 ml) wird 2-Methyl-2-buten (31,5 ml, 2 M in THF, 63,0 mmol, 75 Äquivalente) und NaH_2PO_4 (250 mg, 2,08 mmol, 2,5 Äquivalente) gefolgt von $NaClO_2$ (380 mg, 4,20 mmol, 5,0 Äquivalente) gegeben und das entstehende Gemisch wird bei 25°C für 40 min gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden dann unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird zwischen EtOAc (40 ml) und Kochsalzlösung (40 ml) aufgeteilt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dann mit EtOAc (3 × 40 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ($MgSO_4$) und dann unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitssäulenchromatographie (Silicagel, 60% Ether in Hexan) ergibt die Carbonsäure 42 als Öl (956 mg, 100%), $R_f = 0,47$ (Silicagel, 40% Ether in Hexan), $[\alpha]_D^{22} = -19,6$ (c 0,2, $CHCl_3$), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3389, 2930, 2856, 1711, 1469, 1254, 1085, 988, 835, 775, 705 cm^{-1} , 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44–7,43 (m, 5H, Ph), 7,29–7,20 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, $CH-CCH_3$), 5,49 (dd, $J = 7,3, 7,1$ Hz, 1H, $C-CHCH_2$), 4,34 (dd, $J = 6,4, 3,3$ Hz, 1H, $CHO-Si$), 4,18 (dd, $J = 6,2, 6,2$ Hz, 1H, $CHOSi$), 3,72 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H, $CHOSi$), 3,45 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,41 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,07 (qd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H, $CH_3CH(C-O)$), 2,46 (dd, $J = 16,3, 3,1$ Hz, 1H, CH_2CO_2H), 2,32–2,18 (m, 3H, CH_2CO_2H und $C-CHCH_2CHOSi$), 1,97 (m, 2H, $CH_2C(CH_2OTr)-CH$), 1,80 (s, 3H, $CH-C(CH_3)$), 1,31–1,19 (m, 5H), 1,19 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, $CH(CH_3)$), 0,99 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0,87 (s, 27H, $Si(CH_3)_3$), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)$), 0,07 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,04 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,04 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,03 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,00 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $C_{60}H_{95}IO_7Si_3$ ($M + Cs^+$), 1271,4485 gefunden 1271,4550.

Hydroxysäure 43 wie in Schema 8 gezeigt

[0131] Eine Lösung der Carbonsäure 42 (956 mg, 0,839 mmol, 1,0 Äquivalente) in THF (17 ml) bei 0°C wird mit TBAF (5,0 ml, 1,0 M in THF, 5,00 mmol, 6,0 Äquivalente) behandelt und das Gemisch kann sich über 19 h auf 25°C erwärmen. Die Reaktion wird dann durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NH_4Cl (40 ml) gestoppt und das Produkt wird mit EtOAc (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ($MgSO_4$) und unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitssäulenchromatographie (Silicagel, 5% MeOH in CH_2Cl_2) ergibt die Hydroxysäure 43 als gelbes Öl (817 mg, 95%). $R_f = 0,27$ (Silicagel, 5% MeOH in CH_2Cl_2), $[\alpha]_D^{22} = -11,4$ (c 0,2, $CHCl_3$), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3364, 3057, 2938, 2856, 1712, 1694, 1469, 1254, 1086, 1053, 988, 836, 776, 734, 705 cm^{-1} , 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43–7,42 (m, 5H, Ph), 7,30–7,21 (m, 10H, Ph), 6,32 (s, 1H, $CH-CCH_3$), 5,46 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H, $C-CHCH_2$), 4,35 (dd, $J = 6,3, 3,2$ Hz, 1H, $CHOH$), 4,21 (dd, $J = 6,4, 6,3$ Hz, 1H, $CHOSi$), 3,73 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H, $CHOSi$), 3,52 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,48 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,06 (m, 2H, $CH_3CH(C-O)$ und OH), 2,45 (dd, $J = 16,4, 3,0$ Hz, 1H, CH_2CO_2H), 2,35 (m, 2H, $C-CHCH_2CHOH$), 2,29 (dd, $J = 16,4, 6,5$ Hz, 1H, CH_2CO_2H), 2,07–1,94 (m, 2H, $CH_2C(CH_2OTr)-CH$), 1,85 (s, 3H, $CH-C(CH_3)$), 1,71 (m, 1H), 1,39 (m, 1H, $CH(CH_3)$), 1,27 (m, 3H), 1,18 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,02 (verborgenes d, 3H, $CH(CH_3)$), 1,02 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0,87 (s, 18H, $Si(CH_3)_3$), 0,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)$), 0,09 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,07 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,04 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), HRMS (FAB), berechnet für $C_{54}H_{81}IO_7Si_2$ ($M + Cs^+$), 1157,3620 gefunden 1157,3669,

Macrolacton 44 wie in Schema 8 gezeigt

[0132] Zu einer Lösung des Hydroxysäure 43 (1,06 g, 1,04 mmol, 1,0 Äquivalente) in THF (15 ml, 0,07 M) werden Et_3N (870 μ l, 0,24 mmol, 6,0 Äquivalente) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (390 μ l, 2,50 mmol, 2,4 Äquivalente) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 1,5 h gerührt und wird dann langsam über einen Zeitraum von 2 h mittels einer Spritzenpumpe zu einer Lösung aus 4-DMAP (280 mg, 2,29 mmol, 2,2 Äquivalente) in Toluol (208 ml, 0,005 M basierend auf der Verbindung 43) bei 75°C gegeben. Das Gemisch wird bei dieser Temperatur für weitere 0,5 h gerührt und wird dann unter verringertem Druck konzentriert. Der entstehende Rückstand wird durch ein Kissen aus Silicagel unter Elution mit 50% Ether in Hexan eluiert. Eine Blitssäulenchromatographie (Silicagel, 17% Ether in Hexan) ergibt das Macrolacton 44 als farblosen Schaum (877 mg, 84%). $R_f = 0,19$ (10% Ether in Hexan, $[\alpha]_D^{22} = -7,4$ (c 0,2, $CHCl_3$), IR (Dünnschicht) ν_{max} 2929, 2855, 1742, 1695, 1468, 1381, 1253, 1156, 1065, 985, 834, 774, 733, 706 cm^{-1} , 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44–7,42 (m, 5H, Ph), 7,29–7,20 (m, 10H, Ph), 6,39 (s, 1H, $CH-CCH_3$), 5,51 (dd, $J = 9,5, 6,8$ Hz, 1H, $C-CHCH_2$), 5,07 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, $CHOCO$), 4,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, $CHOSi$), 3,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, $CHOSi$), 3,46 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,42 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, CH_2OTr), 2,95 (dq, $J = 8,7, 7,0$ Hz, 1H, $CH_3CH(C-O)$), 2,72 (m, 2H,

C-CHCH₂CHO und CH₂COO), 2,54 (dd, J = 16,2, 9,7 Hz, 1H, CH₂COO), 2,29 (m, 1H, C-CHCH₂CHO), 2,12 (dd, J = 14,3, 5,1 Hz, 1H, CH₂C(CH₂OTr)-CH), 1,98 (m, CH₂C(CH₂OTr)-CH), 1,88 (s, 3H, CH-C(CH₃)), 1,44–1,23 (m, 5H), 1,18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,92 ((s, 9H, Si(CH₃)₃), 0,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,72 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0,08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0,32 (s, 3H, Si(CH₃)₂), HRMS (FAB), berechnet für C₅₄H₇₉IO₆Si₂ (M + Cs⁺), 1139,3514 gefunden 1139,3459,

Triol 24 wie in Schema 8 gezeigt

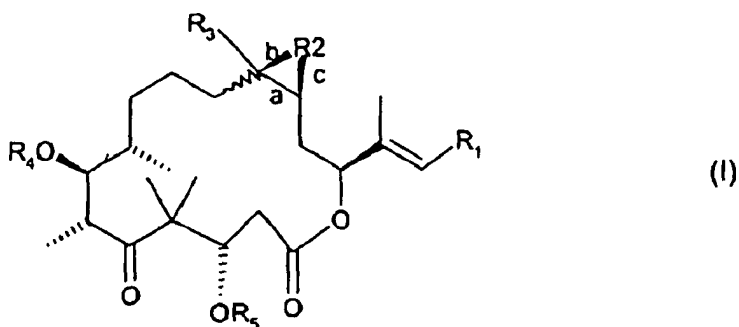
[0133] Zu einer Lösung des Macrolactons 44 (608 mg, 0,604 mmol, 1,0 Äquivalente) in THF (45 ml) bei 0°C wird HF × Pyr. (15 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch kann sich über 15 h auf 25°C erwärmen und wird dann auf 0°C gekühlt und durch die vorsichtige Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (50 ml) gestoppt. Das Produkt wird dann mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO₄) und dann unter verringertem Druck konzentriert. Eine Blitsäulenchromatographie (Silicagel, 60% EtOAc in Hexan) ergibt das Triol 24 als farblosen Schaum (280 mg, 86%). R_f = 0,32 (Silicagel, 60% EtOAc in Hexan, [α]_D²² = -32,1 (c 0,2, CHCl₃), IR (Dünnschicht) ν_{max} 3413, 2923, 2857, 1731, 1686, 1461, 1379, 1259, 1148, 1046, 737 cm⁻¹, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H, CH-CCH₃), 5,38 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1H, C-CHCH₂), 5,29 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H, CHOCO), 4,08 (m, 1H, CHOH), 4,06 (d, J = 13,0 Hz, 1H, CH₂OH), 4,00 (d, J = 13,0 Hz, 1H, CH₂OH), 3,69 (dd, J = 3,5, 3,4 Hz, 1H, CHOH), 3,12 (qd, J = 6,9, 3,1 Hz, 1H, CH₃CH(C-O)), 2,76 (bs, 1H, OH), 2,67 (ddd, J = 15,0, 9,7, 9,7 Hz, 1H, C-CHCH₂CHO), 2,45 (dd, J = 15,4, 10,6 Hz, 1H, CH₂COO), 2,38 (bs, 1H, OH), 2,33 (dd, J = 15,4, 3,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,21 (m, 2H, CH₂C(CH₂OH)-CH), 2,06 (m, 1H, C-CHCH₂CHO), 1,87 (s, 3H, CH-C(CH₃)), 1,71 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,29–1,24 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1,08 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH(CH₃)), HRMS (FAB), berechnet für C₂₃N₃₇O₆ (M + Cs⁺), 669,0689 gefunden 669,0711,

Tubulinpolymerisation und Cytotoxizitätstests

[0134] Die Tubulinpolymerisation wird durch die colorimetrische Filtrationsmethode bestimmt, die von Bolag et al Cancer Res. 1995, 55, 2325–2333 entwickelt wurde. Gereinigtes Tubulin (1 mg/ml) wird bei 37°C für 30 Minuten in Gegenwart der jeweiligen Verbindung (20 mM) in MEM Puffer inkubieren [(100 mM 2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure, pH 6,75, 1 mM Ethylenglycolbis(β-aminoethylether), N,N,N',N'-Tetraessigsäure und 1 mM MgCl₂], das Gemisch wird dann zur Entfernung des nicht polymerisierten Tubulins mittels einer hydrophilen Millipore Multiscreen Durapore Filtrationsplatte mit 0,22 μm Porengröße und 96 Vertiefungen filtriert, das gewonnene polymerisierte Tubulin wird mit Amidoschwarzlösung gefärbt und durch Messung der Absorption der gefärbten Lösung auf einem Mikrotiterplattenlesegerät von Molecular Devices quantifiziert. Das Wachstum aller Zelllinien wird durch die Quantifizierung des Proteins in Platten mit 96 Vertiefungen evaluiert, wie dies vorher beschrieben wurde. Kurz gesagt werden 500 Zellen in jede Vertiefung der Platten geimpft und mit den verschiedenen Konzentrationen der Epothilone bei 37°C in einer befeuchteten 5% CO₂ Atmosphäre für 4 Tage inkubiert. Nach der Zellfixierung mit 50 Trichloressigsäure wird die optische Dichte, die der Menge an Proteinen entspricht, in 25 mM NaOH Lösung (50% Methanol:50% Wasser) bei einer Wellenlänge von 564 nm gemessen. Die HK₅₀ wird als Dosis des Arzneimittels definiert, die zur Hemmung des Zellwachstums um 50% erforderlich ist.

Patentansprüche

1. Verbindung, die durch die Formel I dargestellt wird



worin

die gewellte Bindung anzeigt, dass die Bindung „a“ entweder in der cis oder in der trans Form vorkommt

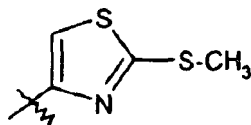
(i) R₂ fehlt oder für Sauerstoff steht, „a“ entweder für eine Einfach- oder eine Doppelbindung stehen kann, „b“

entweder fehlen oder für eine Einfachbindung stehen kann und „c“ entweder fehlen oder für eine Einfachbindung stehen kann, mit der Maßgabe, dass falls R_2 für Sauerstoff steht, „b“ und „c“ dann beide für eine Einfachbindung stehen und „a“ für eine Einfachbindung steht, und falls R_2 fehlt, dann fehlen „b“ und „c“ und „a“ steht für eine Doppelbindung und falls „a“ für eine Doppelbindung steht, dann fehlen R_2 , „b“ und „c“,

R_3 steht für einen Rest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus C_1 - C_7 Alkyl, speziell Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O-(C_1-C_6 \text{ Alkyl})$, speziell $-CH_2-O-CH_3$ und $-CH_2-S-(C_1-C_6 \text{ Alkyl})$, speziell $-CH_2-S-CH_3$,

R_4 und R_5 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl oder einer Schutzgruppe, vorzugsweise Wasserstoff und

R_1 für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus



oder ein Salz einer Verbindung der Formel I, worin eine salzbildende Gruppe vorkommt.

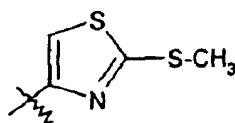
2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_2 fehlt oder für Sauerstoff steht, „a“ entweder für eine Einfach- oder eine Doppelbindung steht, „b“ entweder fehlt oder für eine Einfachbindung steht und „c“ entweder fehlt oder für eine Einfachbindung steht, mit der Maßgabe, dass falls R_2 für Sauerstoff steht, sowohl „b“ als auch „c“ für eine Einfachbindung stehen und „a“ für eine Einfachbindung steht und falls R_2 fehlt, „b“ und „c“ fehlen und „a“ für eine Doppelbindung steht und falls „a“ für eine Doppelbindung steht, R_2 , „b“ und „c“ fehlen,

R_3 für einen Rest steht, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_1 - C_7 Alkyl besteht, speziell Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O-(C_1-C_6 \text{ Alkyl})$, speziell $-CH_2-O-CH_3$ und $-CH_2-S-(C_1-C_6 \text{ Alkyl})$, speziell $-CH_2-S-CH_3$,

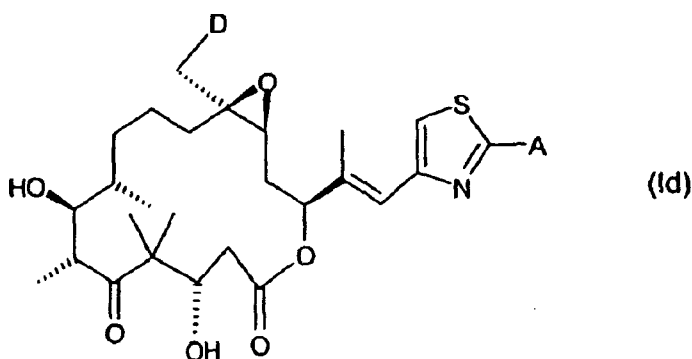
R_4 und R_5 unabhängig aus Wasserstoff, Methyl oder einer Schutzgruppe ausgewählt sind, vorzugsweise Wasserstoff und

R_1 für den folgenden Rest steht



oder ein Salz hiervon, worin ein oder mehrere salzbildende Gruppen vorkommen.

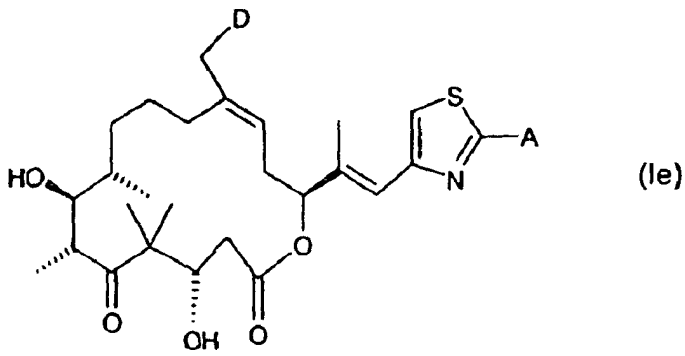
3. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel Id



worin A für Methylthio steht und

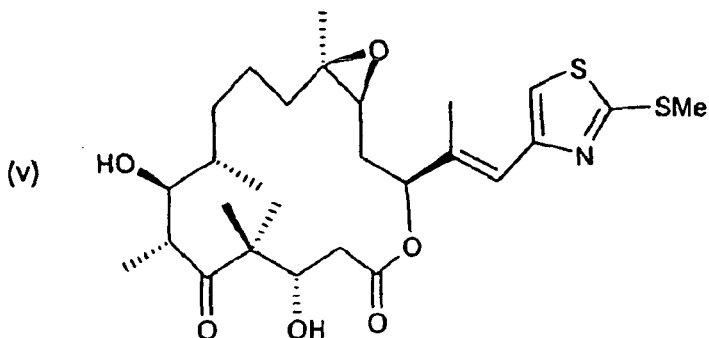
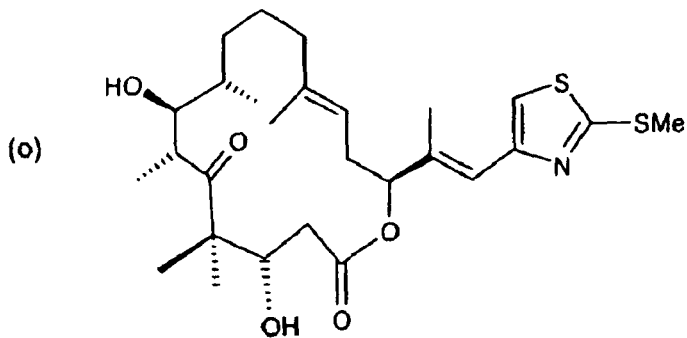
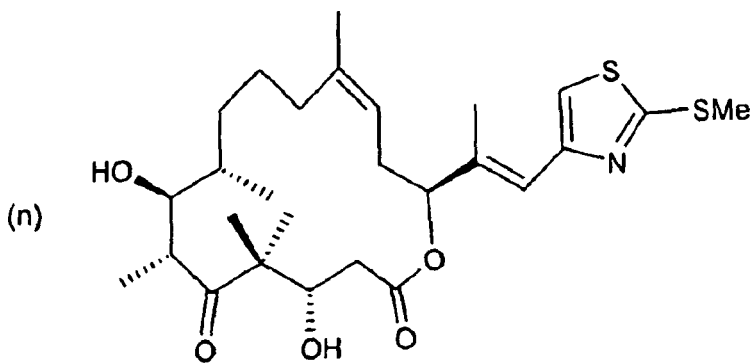
D für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy oder Methyl steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel Ie



worin A für Methylthio steht und
D für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy oder Methyl steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den Verbindungen der folgenden Formeln besteht



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, wenn eine salzbildende Gruppe vorhanden ist.

6. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

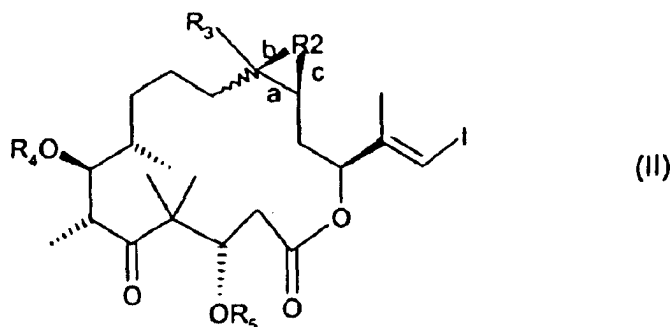
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung bei der Behandlung einer proliferativen Erkrankung.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Verabreichung an einen Warmblüter zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung geeignet ist, die eine wirksame Menge eines Wirkstoffs der Formel I nach Anspruch 1, die zur Behandlung der proliferativen Erkrankung wirksam ist, zusammen mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

10. Verfahren zur Synthese einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, das umfasst

a) Kupplung eines Iodids der Formel II

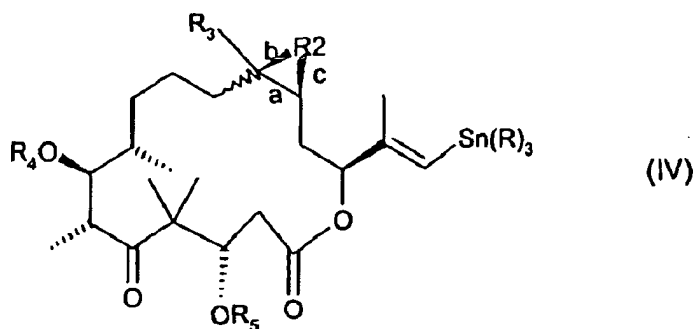


worin R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a, b und c und die gewellte Bindung die unter Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Zinnverbindung der Formel III



worin R_1 die unter der Formel I angegebene Bedeutung hat und R für C_1-C_7 Alkyl, speziell Methyl oder n-Butyl steht, oder

b) Kupplung einer Zinnverbindung der Formel IV



worin R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a, b und c und die gewellte Bindung die unter Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem Iodid der Formel V



worin R_1 die unter der Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist, und, falls erwünscht, eine entstehende Verbindung der Formel I in eine unterschiedliche Verbindung der Formel I umgewandelt wird, eine entstehende freie Verbindung der Formel I in ein Salz einer Verbindung der Formel I umgewandelt wird und/oder ein entstehendes Salz einer Verbindung der Formel I in eine freie Verbindung der Formel I oder in ein unterschiedliches Salz einer Verbindung der Formel I umgewandelt wird und/oder ein stereoisomeres Gemisch der Verbindungen der Formel I in die entsprechenden Isomere getrennt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen