



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 16 855 T2** 2006.09.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 255 746 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 16 855.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/00655**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 905 903.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/060810**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.08.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.11.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **25.01.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.09.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 307/22** (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0003629	16.02.2000	GB
0021774	05.09.2000	GB

(73) Patentinhaber:

Pharma Mar, S.A., Tres Cantos, Madrid, ES

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HIGA, Tatsuo, Okinawa 903-0804, JP; TANAKA,
Junichi, Okinawa 902-0071, JP; GARCIA
GRAVALOS, Dolores, E-28006 Madrid, ES**

(54) Bezeichnung: **OXY- UND AMINOSUBSTITUIERTE TETRAHYDROFURYLDERIVATE MIT ANTITUMORAKTIVITÄT**

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

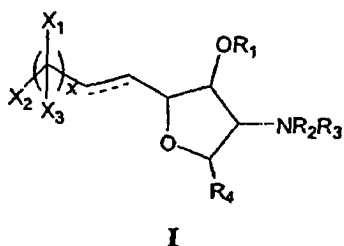
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Antitumorverbindungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Marine Organismen bleiben weiterhin ein interessanter Ausgangsstoff biologisch aktiver Moleküle. Verbindungen wie beispielsweise Ecteinascidin 743 sind in klinischen Erprobungen. Einige wichtige aktive Verbindungen wurden aus Schwämmen isoliert, vornehmlich Palau'amin. Zu anderen Verbindungen marinen Ursprungs gehören Spisolumine wie beispielsweise Spisolumin 285, welches wegen seiner Antitumoraktivität von Interesse ist, und Bezug wird auf WO 9952521 genommen,

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0003] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung von Verbindungen gerichtet, welche Analoge der Spisolumin-Familie sind, die die folgende Formel I:



haben, wobei die Substituentengruppen, definiert durch R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , jeweils unabhängig aus H, $C(=O)R'$, $P(=O)R'R''$, $S(=O)R'R''$, substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl ausgewählt sind. Wobei jede der R' -, R'' -Gruppen unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, Halogen, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, ausgewählt ist. Wobei R_1 , R_2 , R_3 einen Teil eines heterocyclischen Rings (gesättigt: z.B. Morpholin, Oxazolidin, oder ungesättigte Doppelbindungen enthaltend: z.B. Morpholinon, Oxazolidinon, typischerweise mit 5 oder 6 Ringatomen) bilden könnten. R_2 kann unabhängig ein inneres Salz sein. Wobei X_1 , X_2 und X_3 in Formel I unabhängig in einer speziellen Position der Kette einschließlich näher zu dem Ring an jedem Kohlenstoff mit der gestrichelten Linie platziert und unabhängig aus H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, Halogen, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten ausgewählt sind. Wobei Substituentengruppen, definiert durch R' , jeweils unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, Halogen, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten, ausgewählt sind.

[0004] Wobei x zwischen 6 und 20 sein kann.

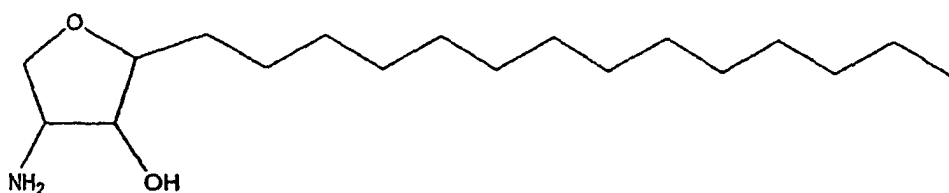
[0005] Wobei die gestrichelte Linie eine oder mehrere Doppelbindungen, platziert in einer speziellen Position der Seitenkette, ist.

[0006] Wobei die Stereochemie der Gruppen OR_1 und NR_2R_3 unabhängig syn oder anti sein kann.

[0007] Zu antitumoralen Aktivitäten dieser Verbindungen gehören Leukämien, Lungenkrebs, Darmkrebs, Nierenkrebs, Prostatakrebs, Eierstockkrebs, Brustkrebs, Sarkome und Melanome.

[0008] Die Verbindungen sind so in der Medizin, insbesondere bei der Behandlung von Tumoren, von Nutzen. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zubereitungen, umfassend derartige Verbindungen zur Behandlung von Tumoren, zum Beispiel festen Tumoren, und die Verwendung der Verbindungen bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Tumoren.

[0009] Insbesondere stellen wir die Verwendung der Verbindung bereit, die wir IK-8-73-4 nennen. Die Verbindung IK-8-73-4 hat die Formel $C_{18}H_{37}NO_2$ und hat die Struktur:



[0010] Die Verbindungen dieser Erfindung können Salze erzeugen, zum Beispiel kann R^2 unabhängig ein inneres Salz sein. Bevorzugte innere Salze werden unter Verwendung einer beliebigen Art von Mineral- oder organischer Säure wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure usw. erzeugt. Das Verfahren, die Verwendung und die Zusammensetzungen dieser Erfindung erstrecken sich auf derartige pharmazeutisch verträgliche Salze.

BEVORZUGTE AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0011] In einigen bevorzugten Verbindungen ist die Gruppe R_4 Wasserstoff. Eines oder beide von R_2 und R_3 sind geeigneterweise Wasserstoff. Typischerweise ist R_1 Wasserstoff. Vorzugsweise sind eines, zwei oder drei von X_1 , X_2 und X_3 Wasserstoff. Geeigneterweise ist die gestrichelte Linie abwesend, wobei eine einzelne Bindung hinterlassen wird. Vorzugsweise ist x 10 bis 18, stärker bevorzugt 10 bis 14 wie beispielsweise etwa 12.

[0012] Zu geeigneten Halogensubstituenten in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören F, Cl, Br und I.

[0013] Außer wo es angezeigt ist, haben Alkylgruppen vorzugsweise von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, stärker bevorzugt 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome, noch stärker bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome. Methyl, Ethyl und Propyl einschließlich Isopropyl sind besonders bevorzugte Alkylgruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Wie hier verwendet bezeichnet der Begriff Alkyl, wenn nicht anderweitig modifiziert, sowohl cyclische als auch nichtcyclische Gruppen, wenn auch cyclische Gruppen mindestens drei Kohlenstoffringbestandteile umfassen.

[0014] Bevorzugte Alkenyl- und Alkynylgruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben eine oder mehrere ungesättigte Bindungen und von 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, stärker bevorzugt 2 bis etwa 8 Kohlenstoffatome, noch stärker bevorzugt 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome, sogar noch stärker bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome. Die Begriffe Alkenyl und Alkynyl, wie sie hier verwendet werden, bezeichnen sowohl cyclische als auch nichtcyclische Gruppen, wenn auch gerade oder verzweigte nichtcyclische Gruppen im allgemeinen stärker bevorzugt werden.

[0015] Zu bevorzugten Alkoxygruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören Gruppen mit einer oder mehreren Sauerstoffbindungen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt von 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen und noch stärker bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen.

[0016] Bevorzugte Alkylthiogruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben eine oder mehrere Thioetherbindungen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, stärker bevorzugt von 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome und noch stärker bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome. Alkylthiogruppen mit 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen sind besonders bevorzugt.

[0017] Zu bevorzugten Alkylsulfinylgruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören diejenigen Gruppen mit einer oder mehreren Sulfoxid-(SO)-Gruppen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt von 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen und noch stärker bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Alkylsulfinylgruppen mit 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen sind besonders bevorzugt.

[0018] Zu bevorzugten Alkylsulfonylgruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören diejenigen Gruppen mit einer oder mehreren Sulfonyl-(SO₂)-Gruppen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt von 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen und noch stärker bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Alkylsulfonylgruppen mit 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen sind besonders bevorzugt.

[0019] Zu bevorzugten Aminoalkylgruppen gehören diejenigen Gruppen mit einer oder mehreren primären, sekundären und/oder tertiären Amingruppen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen, noch stärker bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, sogar noch stärker bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. Sekundäre und/oder tertiäre Amingruppen sind im allgemeinen stärker bevorzugt als primäre Aminanteile.

[0020] Geeignete heteroaromatische Gruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten ein, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt aus N-, O- oder S-Atomen, und dazu gehören z.B. Cumarinyl einschließlich 8-Cumarinyl, Chinolinyl einschließlich 8-Chinolinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Indolyl, Benzofuranyl und Benzothiazolyl. Geeignete heteroalicyclische Gruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten ein, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt aus N, O oder S-Atomen, und dazu gehören z.B. Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl-, Piperidinyl-, Morpholino- und Pyrrolidinylgruppen.

[0021] Zu geeigneten carbocyclischen Arylgruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören Verbindungen mit einzelem oder mehrfachem Ring, einschließlich Verbindungen mit mehrfachem Ring, die gesonderte und/oder kondensierte Arylgruppen enthalten. Typische carbocyclische Arylgruppen enthalten 1 bis 3 gesonderte oder kondensierte Ringe und von 6 bis etwa 18 Kohlenstoffringatome. Zu speziell bevorzugten carbocyclischen Arylgruppen gehören Phenyl einschließlich substituiertem Phenyl, wie beispielsweise 2-substituiertes Phenyl, 3-substituiertes Phenyl, 2,3-substituiertes Phenyl, 2,5-substituiertes Phenyl, 2,3,5-substituiertes und 2,4,5-substituiertes Phenyl, einschließlich wo ein oder mehrere von den Phenylsubstituenten eine Elektronen anziehende Gruppe, wie beispielsweise Halogen, Cyano, Nitro, Alkanoyl, Sulfinyl, Sulfonyl und dergleichen; Naphthyl einschließlich 1-Naphthyl und 2-Naphthyl; Biphenyl; Phenanthryl und Anthracyl, ist.

[0022] Bezugnahmen hier auf substituierte R'-Gruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung bezeichnen den spezifizierten Anteil, die an einer oder mehreren verfügbaren Positionen durch eine oder mehrere geeignete Gruppen, z.B. Halogen wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom und Iod; Cyano; Hydroxyl; Nitro; Azido; Alkanoyl wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom und Iod; Cyano; Hydroxyl; Nitro; Azido; Alkanoyl wie beispielsweise eine C₁₋₆-Alkanoylgruppe wie beispielsweise Acyl und dergleichen; Carboxamido; Alkylgruppen einschließlich derjenigen Gruppen mit 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen oder von 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen und stärker bevorzugt 1-3 Kohlenstoffatomen; Alkenyl- und Alkynylgruppen einschließlich Gruppen mit einer oder mehreren ungesättigten Bindungen und von 2 bis etwa 12 Kohlenstoff- oder von 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen; Alkoxygruppen mit denjenigen mit einer oder mehreren Sauerstoffbindungen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen oder 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen; Aryloxy wie beispielsweise Phenoxy; Alkylthiogruppen einschließlich derjenigen Anteile mit einer oder mehreren Thioetherbindungen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen oder von 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen; Alkylsulfinylgruppen einschließlich derjenigen Anteile mit einer oder mehreren Sulfinylbindungen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen oder von 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen; Alkylsulfonylgruppen einschließlich derjenigen Anteile mit einer oder mehreren Sulfonylbindungen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen oder von 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen; Aminoalkylgruppen wie beispielsweise Gruppen mit einem oder mehreren N-Atomen und von 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen oder von 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen; carbocyclisches Aryl mit 6 oder mehr Kohlenstoffen, insbesondere Phenyl (z.B. wobei R ein substituiertes oder unsubstituiertes Biphenylanteil ist); und Aralkyl wie beispielsweise Benzyl, substituiert sein kann.

[0023] Ähnliche Überlegungen werden auf die substituierten Gruppen, gestattet für X₁, X₂ und X₃, angewendet, die substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl, substituiertes C₂-C₁₈-Alkenyl, substituiertes C₁-C₁₈-Alkynyl, substituiertes Aryl, substituierten Heteroaromaten einschließen, ebenso wie für diese Gruppen, wo sie für R' erwähnt sind. Vorzugsweise werden diese Definitionen interpretiert, um bedeutungslose mehrfache Substitutionen wie beispielsweise Alkyl, substituiert durch Alkyl, welches eine Alkylgruppe bleibt, zu vermeiden, ebenso wie um Strukturen zu vermeiden, welche für den Zweck dieser Erfindung nicht glaubhaft sind. Vorzugsweise gibt es höchstens 10 bis 50, stärker bevorzugt 12 bis 40, 14 bis 30 oder am meisten bevorzugt 16 bis 20 Kohlenstoffatome in dem Molekül.

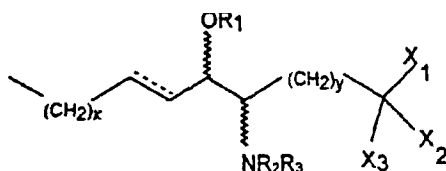
[0024] Die Substituenten X₁, X₂ und X₃ in Formel I sind unabhängig in einer speziellen Position der Kette einschließlich näher zu dem Ring an jedem Kohlenstoff mit der gestrichelten Linie plaziert und unabhängig ausgewählt. So kann es zum Beispiel einen Substituenten benachbart dem Ring, einen anderen entfernter von dem Ring und einen anderen fern von dem Ring geben.

[0025] Bevorzugte innere Salze werden unter Verwendung einer beliebigen Art von Mineral- oder organischer

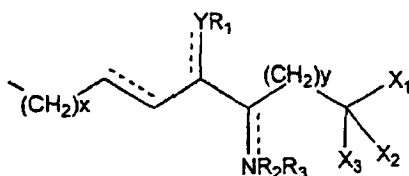
Säure wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure usw. erzeugt.

[0026] In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen dieser Erfindung ist R_4 eine Alkylkette mit einem Substituenten $-NR_2R_3$ und einem Substituenten $-YR_1$ oder $=YR_1$ an dem nächsten Kohlenstoff in Richtung zu dem Furanring, wo Y aus der Gruppe, bestehend aus N, O, P, S, ausgewählt ist und vorzugsweise O ist. Geeigneterweise ist die Aminogruppe an dem zweiten Kohlenstoff und die Aminogruppe an dem dritten Kohlenstoff rechnet man den terminalen Kohlenstoff als den ersten.

[0027] Es kann Unsättigung in dem $-(CH_2)_n-$, vorzugsweise eine einzelne Unsättigung, geben. Bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung schließen als Seitenkette die Teilstruktur



oder

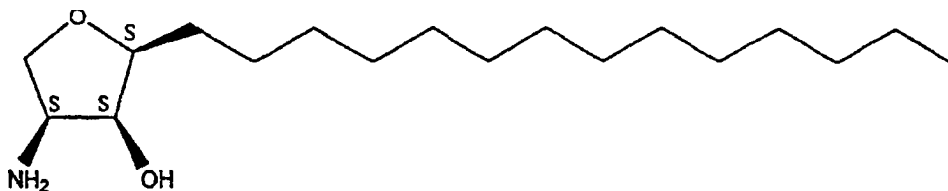


ein.

[0028] Wo die gestrichelte Linie eine Einfach- oder Doppelbindung ist. Wobei X_1 , X_2 und X_3 in Formel I und Formel II unabhängig aus H, OH, OR', SH, SR', SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, Halogen, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten ausgewählt sind. Wobei x und y zwischen 0 und 20 sein können. Vorzugsweise ist x in dem Bereich 8 bis 16, stärker bevorzugt 10, 11, 12, 13 oder 14. Vorzugsweise ist y 0, 1 oder 2. Gegenwärtig am meisten bevorzugt ist, daß x 11, 12 oder 13 ist und y 0 oder 1 ist.

[0029] Die Verbindung IK-8-73-4 kann aus dem Schwamm Pachastrissa sp., Desmospongiae, Astrophorida, Calthropellidae isoliert werden. Demgemäß betrifft die Erfindung auch die Verbindung IK-8-73-4, erhältlich aus Pachastrissa sp., und ein Verfahren zum Isolieren von IK-8-73-4, dadurch gekennzeichnet, daß das Ausgangsmaterial für die Isolation Pachastrissa sp. ist.

[0030] Die Verbindung, isoliert aus dem Schwamm, existiert in der folgenden Stereochemie:



[0031] Die biologische Aktivität der Verbindung wird durch die folgenden IC_{50} -Werte, $\mu g/ml$, veranschaulicht:

P388	A459	HT29	MEL28
Leukämie	menschliche Lunge	menschlicher Darm	Melanom
0,01	0,01	0,01	0,01

[0032] Eine andere speziell bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, verwendbar als Antitumormittel, welche als Wirkstoff eine Verbindung oder Verbindungen der Erfindung enthalten, ebenso wie die Verfahren für ihre Herstellung.

[0033] Zu Beispielen pharmazeutischer Zusammensetzungen gehören ein beliebiger Feststoff (Tabletten, Pillen, Kapseln, Körnchen, usw.) oder eine Flüssigkeit (Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen) mit geeigneter Zusammensetzung oder oraler, topischer oder parenteraler Verabreichung.

[0034] Verabreichung der Verbindungen oder Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kann ein beliebiges geeignetes Verfahren, wie beispielsweise intravenöse Infusion, orale Zubereitung, intraperitoneale und intravenöse Zubereitung, sein.

[0035] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch Synthese hergestellt werden. Veranschaulichend gesagt können die Verbindungen mit Bezug auf die Verfahrensweise in Schema 6 von Liebigs Ann. Chem., 1990, 1069–1078, hergestellt werden. In Schema 6 wird (2R,3S,4S)-4-Benzoylamido-3-hydroxy-2-dodecyltetrahydrofuran, Verbindung 43, aus (4S,1'S,2'R)-4,5-Dihydro-4-(1',2'-Dihydroxytetradecyl)-2-phenyl-1,3-oxazol, Verbindung 35, hergestellt. Das (2R,3S,4S)-4-Benzoylamido-3-hydroxy-2-dodecyltetrahydrofuran wird dann über (2R,3S,4S)-4-Benzylamido-3-hydroxy-2-dodecyltetrahydrofuran und (2R,3S,4S)-4-Amino-3-hydroxy-2-dodecyltetrahydrofuran umgewandelt, wobei sich (2R,3S,4S)-4-Acetamido-3-acetoxy-2-dodecyltetrahydrofuran, Verbindung 45, ergibt. Das 4-Benzylamido-3-hydroxy-2-dodecyltetrahydrofuran und (2R,3S,4S)-4-Amino-3-hydroxy-2-dodecyltetrahydrofuran sind Zwischenverbindungen und werden nicht gereinigt.

[0036] Diese Verfahrensweise kann verwendet werden, um weitere Verbindungen dieser Erfindung herzustellen, indem wie notwendig das Ausgangsmaterial 35 oder 43 in Schema 6 modifiziert wird und die debenzylierte Verbindung, erhalten am Ende des zweiten Schrittes in dem Übergang von Verbindung 43 zu Verbindung 45 und nachfolgender Derivatisierung wie notwendig, isoliert wird. Darüber hinaus sind andere Verfahrensweisen für die Synthese von Tetrahydrofuranen verfügbar, und sie können wie geeignet angepaßt werden, um Verbindungen dieser Erfindung zu ergeben.

[0037] Die synthetischen Verbindungen dieser Erfindung werden vorzugsweise in im wesentlichen reiner Form, das heißt frei von Verunreinigung einschließlich Ausgangsmaterial und Reagenzien, bereitgestellt. Insbesondere stellen wir die Benzyl- und die debenzylierte Verbindung, erhalten am Ende des ersten und des zweiten Schrittes in dem Übergang von Verbindung 43 zu Verbindung 45 der Verfahrensweise in Liebigs Ann. Chem., 1990, 1069–1078, bereit. Die Erfindung erstreckt sich auf Zusammensetzungen und Verwendung der Benzoyl- und Acetylverbindung, Verbindungen 43 und 45.

[0038] Zu Beispielen pharmazeutischer Zusammensetzungen der Erfindung gehören ein beliebiger Feststoff (zum Beispiel Tabletten, Pillen, Kapseln, Körnchen) oder eine Flüssigkeit (Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen) mit geeigneter Zusammensetzung oder oraler, topischer oder parenteraler Verabreichung, und sie können die Verbindung rein oder in Kombination mit einem beliebigen Träger oder anderen pharmakologisch aktiven Verbindungen enthalten. Diese Zusammensetzungen können steril sein müssen, wenn sie parenteral verabreicht werden.

[0039] Geeigneterweise kann die Verbindung mit einem Trägerprotein oder einem anderen geeigneten Mittel zur Abgabe in den tierischen oder menschlichen Körper konjugiert sein. Konjugation kann direkt zwischen einem Träger und der Verbindung oder indirekt über einen geeigneten Binder („linker“) erfolgen.

[0040] Verabreichung der Verbindung oder der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kann durch ein beliebiges geeignetes Verfahren, wie beispielsweise intravenöse Infusion, orale Zubereitungen, intraperitoneale und intravenöse Verabreichung, geschehen. Wir bevorzugen, daß Infusionszeiten von bis zu 24 Stunden, stärker bevorzugt 2–12 Stunden, verwendet werden, wobei 2–6 Stunden am meisten bevorzugt werden. Kurze Infusionszeiten, welche erlauben, daß die Behandlung ohne einen Aufenthalt über Nacht im Krankenhaus ausgeführt wird, sind besonders wünschenswert. Jedoch kann die Infusion, wenn erforderlich, 12 bis 24 Stunden oder sogar länger dauern. Infusion kann mit geeigneten Intervallen von angenommen 2 bis 4 Wochen ausgeführt werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindung der Erfindung enthalten, können durch Liposom- oder Nanosphäreneinkapselung, in Formulierungen mit verzögerter Freisetzung oder durch andere Standardabgabemittel abgegeben werden.

[0041] Die korrekte Dosierung der Verbindung variiert entsprechend der speziellen Formulierung, der Art der Applikation und dem speziellen Situs, Wirt und Krebs oder Tumor, der behandelt wird. Andere Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ernährung, Zeit der Verabreichung, Geschwindigkeit der Exkretion, Zustand des Wirts, Arzneimittelkombinationen, Reaktionsempfindlichkeiten und Schwere der Erkrankung sollen in Betracht gezogen werden. Verabreichung kann kontinuierlich oder periodisch innerhalb der maximal tolerierten

Dosis ausgeführt werden.

[0042] Die Verbindung dieser Erfindung kann mit anderen Arzneimitteln verwendet werden, um eine Kombinationstherapie bereitzustellen. Die anderen Arzneimittel können einen Teil der gleichen Zusammensetzung bilden oder können als gesonderte Zusammensetzung zur Verabreichung zu der gleichen Zeit oder einer verschiedenen Zeit bereitgestellt werden. Die Identität des anderen Arzneimittels ist nicht besonders begrenzt und zu geeigneten Kandidaten gehören:

- a) Arzneimittel mit antimittotischen Wirkungen, speziell diejenigen, die auf cytoskeletale Elemente zielen, einschließlich Mikrotubulus-Modulatoren wie beispielsweise Taxan-Arzneimittel (wie beispielsweise Taxol, Paclitaxel, Taxotere, Docetaxel), Podophyllotoxine oder Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin);
- b) Antimetabolit-Arzneimittel wie beispielsweise 5-Fluoruracil, Cytarabin, Gemcitabin, Purinanaloge (wie beispielsweise Pentostatin, Methotrexat);
- c) Alkylierungsmittel wie beispielsweise Stickstoffsengase (wie beispielsweise Cyclophosphamid oder Ifosphamid);
- d) Arzneimittel, die auf DNA zielen, wie beispielsweise die Antracyclin-Arzneimittel Adriamycin, Doxorubicin, Pharmorubicin oder Epirubicin;
- e) Arzneimittel, die zielen, wie beispielsweise Etoposid;
- f) Hormone und Hormonagonisten oder -antagonisten wie beispielsweise Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen und verwandte Verbindungen) und Androgene, Flutamid, Leuprorelin, Goserelin, Cyptron oder Octreotid;
- g) Arzneimittel, die auf Signalübertragung in Tumorzellen zielen, einschließlich Antikörperderivate wie beispielsweise Herceptin;
- h) Alkylierende Arzneimittel wie beispielsweise Platin-Arzneimittel (cis-Platin, Carbonplatin, Oxaliplatin, Paraplatin) oder Nitrosoharnstoffe;
- i) Arzneimittel, die potentiell die Metastase von Tumoren beeinflussen, wie beispielsweise Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren;
- j) Gentherapie und Antisense-Mittel;
- k) Antikörpertherapeutika; und
- l) andere bioaktive Verbindungen marinen Ursprungs, vornehmlich die Ecteinascidine wie beispielsweise Ecteinascidin 743 und die Didemnine wie beispielsweise Aplidin.

BEISPIEL

[0043] Ein unidentifizierter Schwamm (OP-98-18) wurde auf der Insel Iriomote, Okinawa im Mai 1998 gesammelt. Der Schwamm (0,10 kg, feucht) wurde mit Aceton (0,50 l, 3 mal) extrahiert und die Acetonlösung wurde eingeeengt. Die resultierende wässrige Suspension wurde mit EtOAc verteilt, wobei sich 470 mg lipophiles Material (IC_{50} 0,25 µg/ml) ergaben. Das meiste davon (310 mg) wurde chromatographischer Trennung zuerst auf Silicagel (aktive Fraktion, 63,0 mg, eluiert mit EtOAc-MeOH, 1-1), dann präparativer TLC (Siliciumdioxid, EtOAc-MeOH, 3-1) und schließlich einer Kationenaustauschersäule (eluiert mit MeOH und MeOH + 0,05% TFA) unterworfen. Wir erhielten insgesamt 10,1 mg (3,2% aus dem Extrakt) von Verbindung 1.

[0044] Wir haben die gleiche Verbindung auch aus dem Prüfstück eines anderen Schwamms gefunden. Wir haben anfangs vermutet, daß die Schwämme verschieden waren, jedoch zeigten Extrakte identische ^1H -NMR-Spektren der gleichen Spezies. Der ursprüngliche Schwamm wurde als *Pachastrissa* sp. (Demospongiae, Astrophorida, Calthropellidae) identifiziert. Der Schwamm ist sowohl in unserem Laboratorium (Beleg-Nr. OP-98-18 und OP-98-21) als auch im Queensland Museum (QM G317007) hinterlegt. Die Sammlung wurde am 9. Mai 1998 an der Sakiyama Bay, Iriomote Island, Okinawa gemacht.

[0045] Ein Prüfstück des Schwamms *Pachastrissa* sp. (OP-98-21) wurde gesammelt. Der Schwamm wurde zurück in das Laboratorium gebracht und bis zur Extraktion gefroren gehalten. Die Probe (0,20 kg, feucht) wurde mit Aceton (0,5 l, 3 mal) extrahiert und der filtrierte Acetonextrakt wurde eingeeengt. Die resultierende wässrige Suspension wurde mit EtOAc verteilt. Die organische Schicht (1,40 g) zeigte den IC_{50} 0,1 µg/ml. Die Wasserschicht wurde eingeeengt und das resultierende feste Material wurde mit MeOH gewaschen. Nach der Filtration wurde MeOH-lösliches Material genommen. Dieser MeOH-Extrakt (1,62 g) zeigte den IC_{50} 0,02 µg/ml.

[0046] Das meiste (1,4 g) von dem MeOH-Extrakt wurde der Trennung unterworfen, zuerst auf Sephadex LH20 (CH_2Cl_2 -MeOH, 1-1), dann auf HPLC (RP18, nicht mit MeOH- H_2O (19-1), sondern mit EtOAc-MeOH (1-1) eluiert) und schließlich auf der Kationenaustauschersäule (MeOH, MeOH-0,1% TFA), wobei sich 11,5 mg (0,8% von dem Extrakt) von Verbindung 1 ergaben. Wir versuchten zuerst, die Komponenten mit MeOH- H_2O

zu trennen. Jedoch bemerkten wir nach der Trennung, daß wir nicht das gesamte Material gewannen, so wuschen wir die Säule mit weniger polarem Lösungsmittel EtOAc-MeOH. Und die Verbindung wurde in dieser Fraktion gewonnen (geprüft durch NMR und auch durch Cytotoxizitätsergebnisse).

Verbindung 1 (freie Form IK-8-73-4):

weißer amorpher Feststoff;

$[\alpha]_D^{21} + 180$ (c 0,1, EtOH);

IR (Film) $\nu_{\max}$ 3342, 2920, 2850, 2355, 1556, 1469, 1215, 1039, 758, 667 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (3H, m H-18), 1,29 (24H, brs, H-6 bis 17), 1,62 (2H, m, H-5), 3,43 (1H, dd, $J = 7,9, 8,9$ Hz, H-1), 3,51 (1H, dt, $J = 4,3, 8,9$ Hz, H-2), 3,81 (1H, dt, $J = 2,8, 6,7$ Hz, H-4), 3,86 (1H, dd, $J = 2,8, 4,3$ Hz, H-3), 3,90 (1H, dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, H-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 84,3 d (C-4), 73,3 d (C-3), 72,1 t (C-1), 56,0 d (C-2), 33,1 t, 30,9 t (C-5), 30,8 t, 30,7 t, 30,5 t, 30,5 t, 27,1 t und 23,7 t (C-6 bis C-17), 14,4q (C-18);

ESIMS m/z 300 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Verbindung 1 (Salzform IK-8-61-4):

weißer amorpher Feststoff;

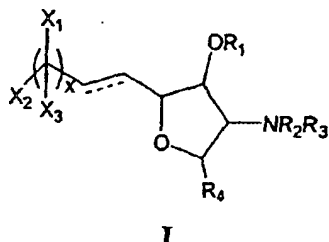
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (3H, m H-18), 1,29 (24H, brs, H-6 bis 17), 1,65 (2H, m, H-5), 3,71 (1H, dt, $J = 3,5, 6,6$ Hz, H-4), 3,79 (1H, dd, $J = 5,0, 8,5$ Hz, H-1), 3,88 (1H, m, H-2), 3,91 (1H, dd, $J = 7,3, 8,5$ Hz, H-1), 4,25 (1H, dd, $J = 3,5, 5,2$ Hz, H-3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 84,3 d (C-4), 70,9 d (C-3), 68,9 t (C-1), 54,3 d (C-2), 33,0 t, 30,8 t, 30,7 t, 30,7 t, 30,4 t, 29,7 t (C-5), 27,2 t und 23,7 t (C-6 bis C-17), 14,4q (C-18);

EIMS m/z 299 (M^+).

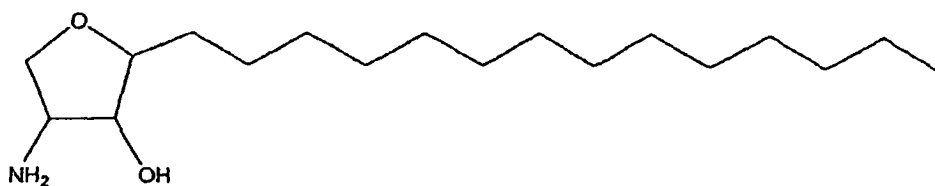
Patentansprüche

1. Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Tumors einer Verbindung der Formel (I):



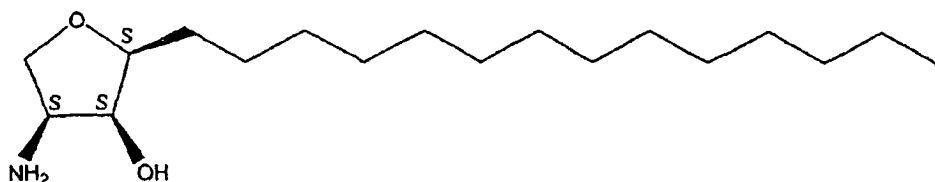
wobei die Substituentengruppen, definiert durch R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , jeweils unabhängig aus H, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{P}(=\text{O})\text{R}'\text{R}''$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}'\text{R}''$, substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, ausgewählt sind; wobei jede der R' -, R'' -Gruppen unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, Halogen, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, ausgewählt ist; wobei R_1 , R_2 , R_3 einen Teil eines heterocyclischen Rings bilden könnten; R_2 unabhängig ein inneres Salz sein kann; wobei X_1 , X_2 und X_3 in Formel I unabhängig in einer speziellen Position der Kette einschließlich näher zu dem Ring an jedem Kohlenstoff mit der gestrichelten Linie platziert und unabhängig aus H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, CN, Halogen, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten ausgewählt sind; wobei Substituentengruppen, definiert durch R' , jeweils unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, CN, Halogen, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten, ausgewählt sind; wobei x zwischen 6 und 20 sein kann; und wobei die gestrichelte Linie abwesend ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen, platziert in einer speziellen Position der Seitenkette, ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel (I) die Formel:



hat.

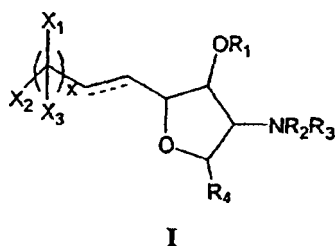
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Verbindung der Formel (I) die Formel:



hat.

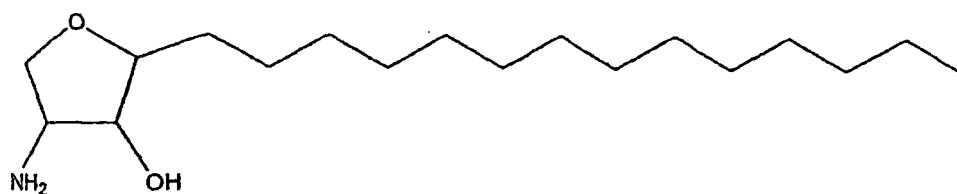
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombinationstherapie mit einem anderen Arzneimittel, gegeben zu der gleichen Zeit oder einer anderen Zeit, verabreicht wird.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung eines Tumors, wobei die Zusammensetzung eine Verbindung der Formel (I):



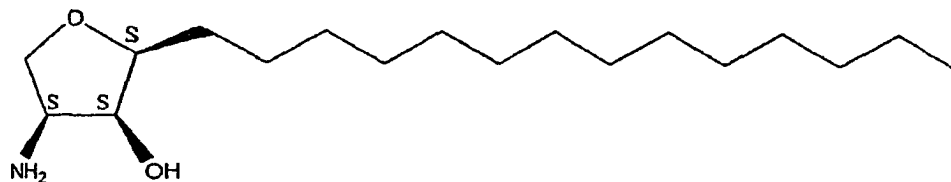
wobei die Substituentengruppen, definiert durch R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , jeweils unabhängig aus H, $C(=O)R'$, $P(=O)R'R''$, $S(=O)R'R''$, substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl ausgewählt sind; wobei jede der R' -, R'' -Gruppen unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, Halogen, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, ausgewählt ist; wobei R_1 , R_2 , R_3 einen Teil eines heterocyclischen Rings bilden könnten; R_2 unabhängig ein inneres Salz sein kann; wobei X_1 , X_2 und X_3 in Formel I unabhängig in einer speziellen Position der Kette platziert und unabhängig aus H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, Halogen, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten ausgewählt sind; wobei Substituentengruppen, definiert durch R' , jeweils unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, Halogen, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaromaten, ausgewählt sind; wobei x zwischen 6 und 20 sein kann; und wobei die gestrichelte Linie abwesend ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen, platziert in einer speziellen Position der Seitenkette, ist, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei die Verbindung der Formel (I) die Formel:



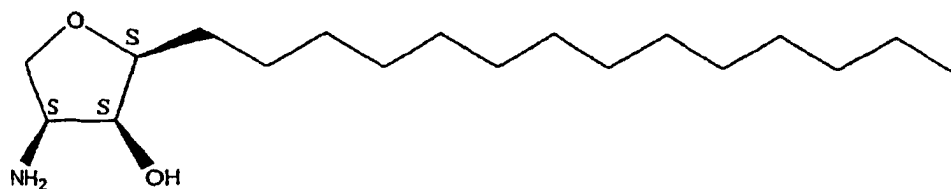
hat.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Verbindung der Formel (I) die Formel:



hat.

8. Verbindung der Formel



9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die Verbindung in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salz ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 5 bis einschließlich 7, wobei die Verbindung in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salz ist.

11. Gebrauch nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis einschließlich 4, wobei die Verbindung in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salz ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen