



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 26 557 T2** 2006.12.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 328 527 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 26 557.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB00/01593**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 969 759.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/032904**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.10.2000**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.04.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.07.2003**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **08.03.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 491/20** (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07D 317/00 (2006.01)
C07D 223/00 (2006.01)
C07D 209/00 (2006.01)

(73) Patentinhaber:
Stragen Pharma S.A., Genf/Geneve, CH
(74) Vertreter:
Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München
(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**ROBIN, Jean-Pierre, F-72650 Trange, FR; DHAL,
Robert, F-72700 Pruille le Chetif, FR; DROUYE,
Freddy, F-53940 Le Genest, FR; MARIE,
Jean-Pierre, F-92310 Sèvres, FR; RADOSEVIC,
Nina, F-72650 Trange, FR; ROBIN, Julie, F-72700
Rouillon, FR; SOUCHAUD, Karine, F-37300
Joue-les-Tours, FR; BATAILLE, Patricia, F-72550
Degre, FR**

(54) Bezeichnung: **CEPHALOTAXINE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON
KREBS, LEUKÄMIE, PARASITEN EINSCHLIESSLICH DERJENIGEN DIE GEGEN ÜBLICHE CHEMOTHERAPEU-
TIKA RESISTENT SIND UND ALS UMKEHRENDE MITTEL**

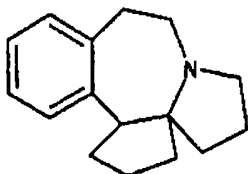
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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 Erfindung betrifft neue Cephalotaxane, deren Herstellungsverfahren und deren Verwendung bei der Behandlung von Krebserkrankungen, Leukämien, Parasiten, einschließlich jenen, die gegen übliche chemotherapeutische Mittel resistent sind, und als Reversierungsmittel von Harringtoninen.

[0002] Cephalotaxane (CTX) sind besondere Alkaloide, die derzeit nur aus der Familie der Cephalotaxaceae extrahiert werden, die die Strukturformel 1 aufweisen.



1

[0003] An diesem Kern können mehrere Substituenten gefunden werden: Hydroxyl, Ether, Acyloxy u.s.w. Bestimmte Cephalotaxane resultieren aus diversen Doppelbindungen oder intramolekularen Brücken. Aus verschiedenen Cephalotaxus-Spezies sind mehrere Dutzend Cephalotaxane isoliert worden.

[0004] Cephalotaxoide umfassen Cephalotaxane und nicht-natürliche Analoga von Cephalotaxanen.

[0005] Cephalotaxine 2 sind Cephalotaxane ohne Acyloxy-Seitenkette.

[0006] Harringtonine (d.h. Harringtonin = HA und Homoharringtonin = HHT) sind natürliche Ester von Cephalotaxinen, welche im Allgemeinen eine starke zytotoxische Aktivität zeigen.

[0007] Harringtonine sind natürliche Ester von Cephalotaxinen, welche im Allgemeinen eine starke zytotoxische Aktivität zeigen.

[0008] Harringtoide umfassen Harringtonine und nicht-natürliche Analoga von Harringtoninen.

[0009] Zwei Harringtonine sind sehr vielversprechende Arzneimittel bei der Behandlung von bestimmten Leukämien, wie chronischer myeloischer Leukämie (CML). Definitive Aktivität von HHT wurde bei der akuten myeloischen Leukämie (AML), akuten Promyelozytenleukämie (APL) und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) beobachtet (Warrell, Jr., Rp. et al., 3:617-621, 1985; Feldman, E., et al., Leukemia 6:1185-88, 1992; Feldman, EJ, et al., Leukemia 10:40-42, 1996; Kantarjian, H., et al., Cancer 63:813-817, 1989; Kantarjian, H., et al., J. Clin. Oncol. 18:3513-3521, 2000). Die Anmelder haben in Frankreich eine aus Mitleid erfolgende Verwendung von HHT bei CML-Patienten, welche gegenüber allen existierenden Therapien resistent waren oder zu diesen nicht zugelassen werden konnten, initiiert und in Frankreich und in den Vereinigten Staaten laufen derzeit mehrere klinische Phase II- und III-Studien einschließlich bei Patienten mit CML und AML. Es sollte jedoch hervorgehoben werden, dass Harringtonine zu der Reihe von natürlichen Arzneimitteln gehören, die das Multiresistenz-Phänomen, welches zum Rezidiv der Krebserkrankungen führt, zeigen. Diese Situation stellt eine ernsthafte Einschränkung für die Verwendung von natürlichen chemotherapeutischen Mitteln bei der Behandlung von Krebserkrankungen und Leukämien dar.

[0010] Harringtonin hemmt die Proteinsynthese auf der Ebene der Verlängerung, jedoch bleibt der letztendliche Wirkungsmechanismus von Harringtonin unbekannt. Das Endergebnis ist die Selbstzerstörung der Zelle. Klinisch weisen Harringtonine eine selektive Wirkung bei Leukämien der myeloischen Reihe auf. Zusätzlich wechselwirken Harringtonine mit dem P-Glycoprotein (PGP) und dem Multiresistance Protein (MRP); PGP, MRP und andere Ausflusspumpen sind komplexe molekulare Entitäten, die in der Natur ubiquitär vorkommen. Deren Rolle besteht darin, die aus der Umwelt stammenden natürlichen toxischen Agentien, einschließlich Mitteln der Chemotherapie (Anthracycline, Taxane, Epipodophyllotoxine, Harringtonin u.s.w.), selektiv auszuscheiden. Es ist erläutert worden, dass mit der molekularen Erkennung durch PGP kein gemeinsames strukturelles Merkmal dieses natürlichen Zytotoxikums in Verbindung gebracht werden kann.

[0011] Es ist eine Anzahl von Analoga, die allesamt weniger aktiv als Harringtonine sind, synthetisiert worden. Die aktiveren unter jenen Estern sind ungefähr 1 Größenordnung weniger zytotoxisch als Harringtonine in vitro (d.h. HA, HHT, Neoharringtonin, haben eine Aktivität = IC₅₀, welche von 10 bis 30 ng pro ml reicht, wohingegen

zuvor synthetisierte Analoga eine IC₅₀ über 100 ng/ml aufweisen). Seit der Entdeckung von Harringtoninen ist keine Struktur-Wirkungs-Beziehung gefunden worden.

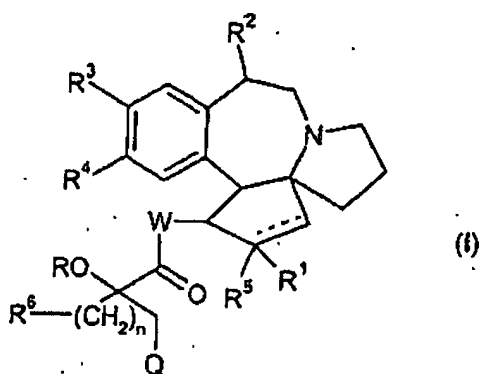
[0012] Die Veröffentlichung von Morita et al. (Tetrahedron 56 (2000), 2929-2934) beschreibt sechs neue Cephalozomin-Alkaloide A-F (1-6), die mit bekannten, verwandten Alkaloiden (7-16) aus den Blättern von *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* isoliert worden sind. Diese Cephalotaxine A-F zeigten starke Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen. Die Verbindung 1, die die aktivste ist, die in diesem Dokument beschrieben wird (Drupongtonin), ist jedoch nicht ausreichend wirksam.

[0013] Die Veröffentlichung von Mikolajczak et al. (J. Pharm. Sci. (1974, 6030, 8, Seiten 1280-1283)) beschreibt die partielle Synthese von Harringtonin-Analoga. Alle diese Analoga sind in dem P-388-System inaktiv. Das einzig aktive weist nur eine sehr schwache Aktivität auf (Alkaloid Nr. III).

[0014] Dementsprechend gibt es den Bedarf von neuen Analoga von Harringtoninen mit dem gleichen Ausmaß an Zytotoxizität wie Harringtonine in vitro.

[0015] Überraschenderweise haben die Anmelder eine Reihe von CTX-Analoga, welche eine stärkere in vitro-Hemmung von Leukämie-Zelllinien, wie K562, als das als Referenz verwendete HHT zeigen, synthetisiert.

[0016] Die Erfindung stellt Cephalotaxane mit der Formel (I)

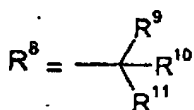


bereit, in welcher

W für O steht,

Q = COZ-R⁸,

Z = O und



R⁹ und R¹⁰ H sind,

R¹¹ ein geradkettiges C₃-C₃₀-Alkyl, Aryl, Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, ein geradkettiges C₂-C₃₀-Alkenyl, ein geradkettiges C₂-C₃₀-Alkynyl ist,

R¹ H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder Null ist und

R² H oder OH ist oder R¹ und R² zusammen -O- bilden,

R³ = R⁴ = OMe oder R³ und R⁴ zusammen -OCH₂O- bilden,

R H, C₁-C₃₀-Alkyl oder eine O-Schutzgruppe ist,

R⁶ für -(C-Y)-Me₂ steht, worin Y = OH,

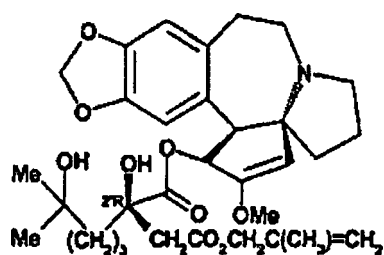
oder R und R⁶ zusammen -CMe₂- bilden,

n 0 bis 8 ist,

R⁵ H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder O-Aryl ist,

die gestrichelte Linie abhängig von der Bedeutung von R¹ Null ist oder eine Doppelbindung bildet,

oder die Verbindung der Formel 41



41

[0017] Der Begriff „O-Schutzgruppe“, wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bezieht sich auf einen Substituenten, der Hydroxylgruppen gegen unerwünschte Reaktionen während Syntheseprozessen schützt, wie jene O-Schutzgruppen, die in Greene, „Protective Groups in Organic synthesis“, (John Wiley & Sons, New York (1981)) offenbart werden. O-Schutzgruppen umfassen substituierte Methylether, beispielsweise Methoxymethyl, Benzyloxymethyl, 2-Methoxyethoxymethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, tert.-Butyl, Benzyl und Triphenylmethyl, Tetrahydropyranyl-Ether, substituierte Ethylether, beispielsweise 2,2,2-Trichlorethyl, Silylether, beispielsweise Trimethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl und tert.-Butyldiphenylsilyl; und Ester, die durch Umsetzen der Hydroxylgruppe mit einer Carbonsäure hergestellt werden, beispielsweise Acetat, Propionat, Benzoat und dergleichen.

[0018] Der Begriff „C₁-C₃₀-Alkyl“, wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bezieht sich auf geradkettige oder verzweigt-kettige substituierte oder unsubstituierte Alkylreste, welche 1 bis 30 Kohlenstoffatome enthalten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und dergleichen.

[0019] Der Begriff „C₂-C₃₀-Alkenyl“, wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bezieht sich auf geradkettige oder verzweigt-kettige substituierte oder unsubstituierte Alkenylreste, welche 1 bis 30 Kohlenstoffatome enthalten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl und dergleichen.

[0020] Der Begriff „Aryl“, wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bezieht sich auf ein monocyclisches oder bicyclisches carbocyclisches Ringsystem, welches einen oder mehrere aromatische Ringe aufweist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl und dergleichen. Arylgruppen können unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein.

[0021] Der Begriff „Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl“, wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie oben definiert, welche an einen C₁-C₃₀-Alkylrest, wie oben definiert, angefügt ist, beispielsweise Benzyl und dergleichen.

[0022] Der Begriff „C₃-C₃₀-Cycloalkyl“, wie hier verwendet, bezieht sich auf einen carbocyclischen Ring mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen. Cycloalkylgruppen können unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein.

[0023] Der Begriff „C₂-C₃₀-Alkynyl“, wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bezieht sich auf geradkettige oder verzweigt-kettige substituierte oder unsubstituierte Alkynylreste, welche 2 bis 30 Kohlenstoffatome enthalten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl und dergleichen.

[0024] Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, in welcher

- die gestrichelte Linie eine Doppelbindung bildet,
- R¹ Null ist,
- R² H ist,
- R³ und R⁴ für -O-CH₂-O- stehen,
- R⁵ OMe ist.

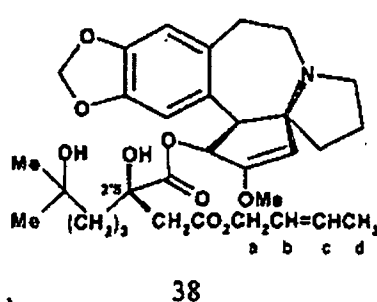
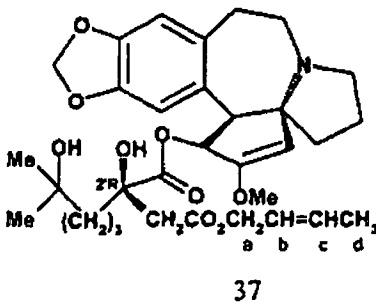
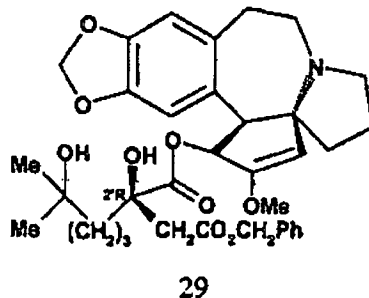
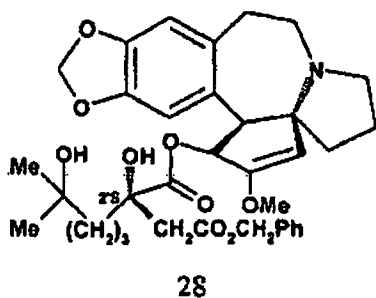
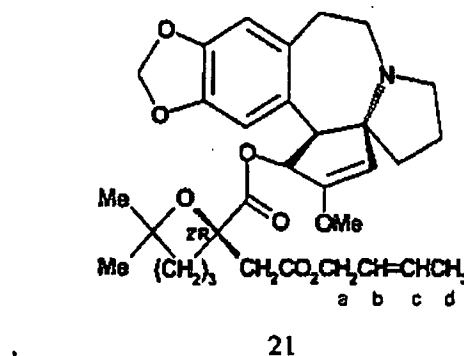
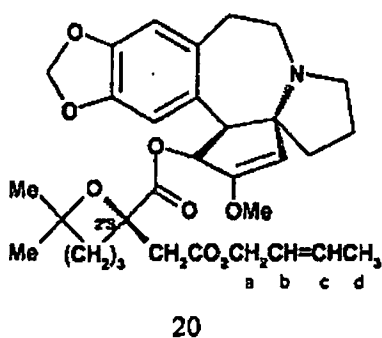
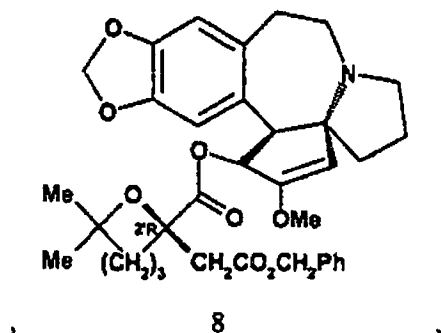
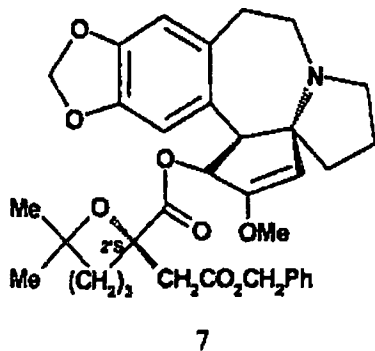
[0025] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, in welcher:

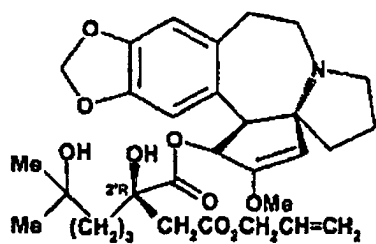
- die gestrichelte Linie Null ist,
- R¹ und R² für -O- stehen,
- R³ und R⁴ für -O-CH₂-O- stehen,

• R⁵ OMe ist.

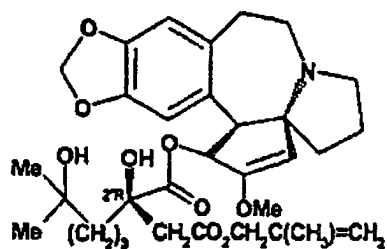
[0026] Eine noch weitere bevorzugte Ausführungsform stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, in welcher n = 1 bis 3.

[0027] Eine erfindungsgemäße Verbindung wird vorteilhafterweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Verbindungen: 7, 8, 20, 21, 28, 29, 37, 38, 40 bis 43, 50, 53 bis 57, 62, 64 und 65:

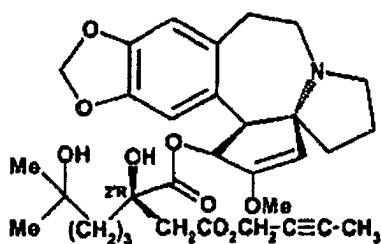




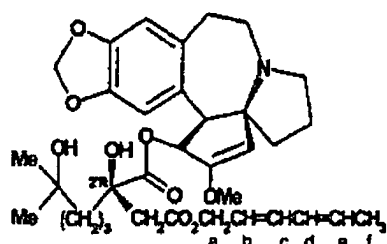
40



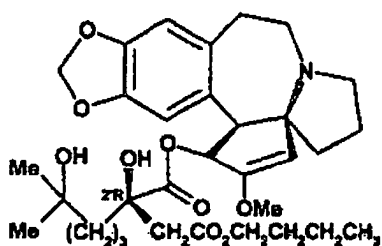
41



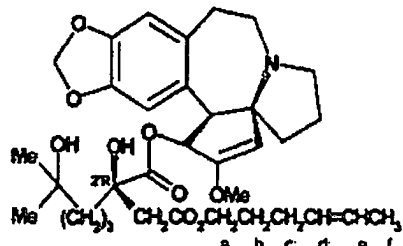
42



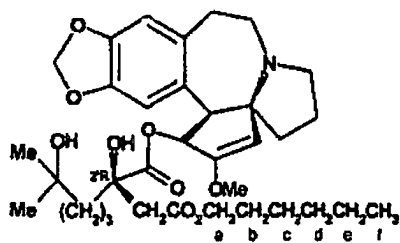
43



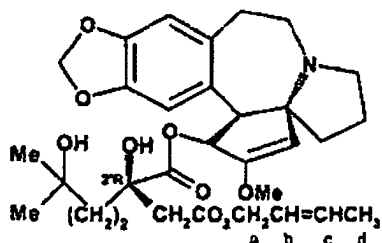
50



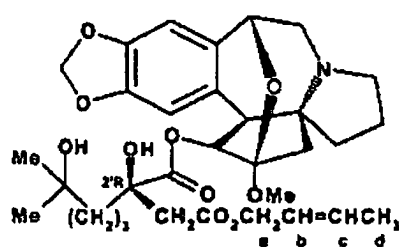
53



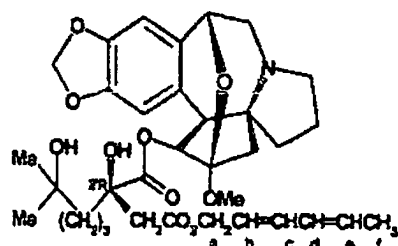
54



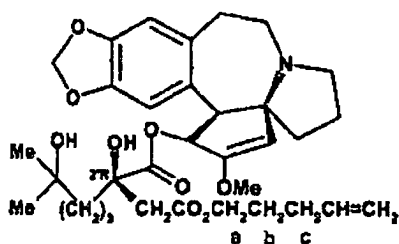
55



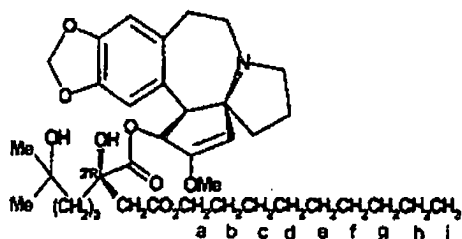
56



57

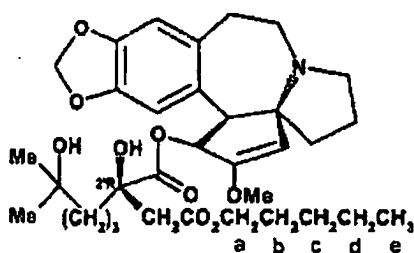


62



64

und



65.

[0028] Die vorteilhaften Verbindungen der Erfindung sind diejenigen der Formel (I), in welcher Q für COZR⁸ steht, Z derart, wie oben beschrieben, ist und R⁸ 6 Kohlenstoffatome ohne eine jegliche hydrophile Gruppe aufweist.

[0029] Einige der hier beschriebenen Verbindungen enthalten ein oder mehrere Asymmetriezentren und können dementsprechend Diastereomere und optische Isomere erzeugen. Die Erfindung wird so verstanden, dass solche möglichen Isomere oder Diastereomere allein oder in einer Mischung, wie beispielsweise deren racemische Mischung, mit umfasst sind.

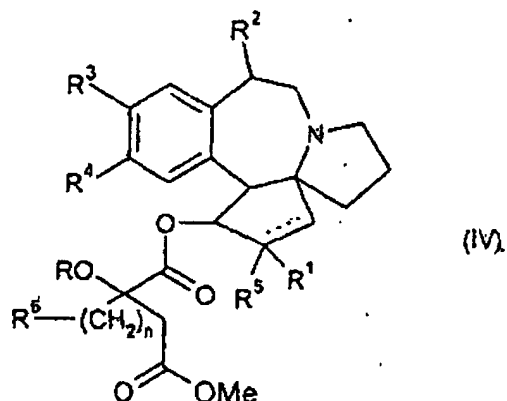
[0030] Einige der hier beschriebenen Verbindungen enthalten olefinische Doppelbindungen und werden so verstanden, dass sie sowohl die geometrischen E- als auch Z-Isomere umfassen.

[0031] Ein anderer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I).
A. In dem Falle, wo W für O steht, Q = COZR⁸ und Z und R⁸ derart, wie oben beschrieben, sind, umfasst es den Schritt, Harringtonine oder Homoharringtonine, die kommerziell (von SIGMA) erhältlich sind, mit me-

tallorganischen Verbindungen, vorteilhafterweise einer lithiumorganischen Verbindung oder einem Grignard-Reagens, umzusetzen.

B. In dem Falle, wo W für O steht, $Q = \text{COZ-R}^8$ und Z und R^8 derart, wie oben beschrieben, sind, umfasst es die folgenden Schritte i), dann ii),

i) selektiv die Verbindung der Formel (IV), die kommerziell erhältlich ist,



in welcher

• R^1 H, OH, OMe, O-(C_1 - C_{30})-Alkyl, O-Aryl-(C_1 - C_{30})-alkyl, O-(C_2 - C_{30})-Alkenyl, O-(C_3 - C_{30})-Cycloalkyl oder Null ist und

R^2 H oder OH ist oder R^1 und R^2 zusammen -O- bilden,

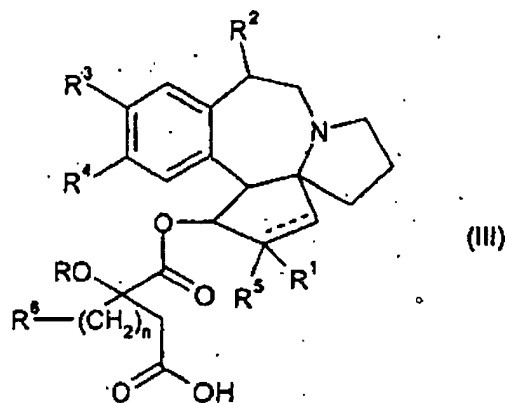
• $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OMe}$ oder R^3 und R^4 zusammen $-\text{OCH}_2\text{O}-$ bilden,

• R H, C_1 - C_{30} -Alkyl oder eine O-Schutzgruppe ist und R^6 für $-(\text{C}-\text{Y})-\text{Me}_2$ steht, worin $\text{Y} = \text{OH}$, oder R und R^6 zusammen $-\text{CMe}_2-$ bilden,

• n 0 bis 8 ist,

• R^5 H, OH, OMe, O-(C_1 - C_{30})-Alkyl, O-Aryl-(C_1 - C_{30})-alkyl, O-(C_2 - C_{30})-Alkenyl, O-(C_3 - C_{30})-Cycloalkyl oder O-Aryl ist,

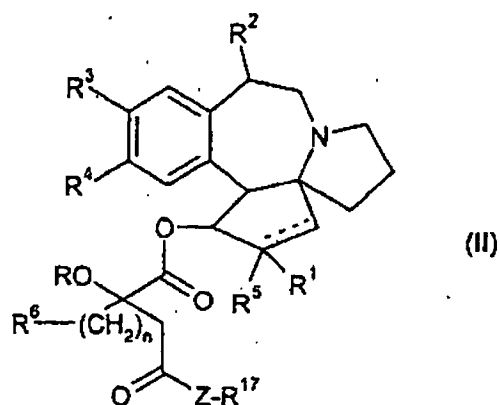
• die gestrichelte Linie abhängig von der Bedeutung von R^1 Null ist oder eine Doppelbindung bildet, mit einem Mittel, wie einem anorganischen Hydroxid, vorteilhafterweise Lithium-, Kalium- oder Natriumhydroxid, in einer wässrig-organischen Lösemittelmischung zu hydrolysieren, um als Reaktionsprodukt eine amphotere Säure der Formel (III) zu erhalten



in welcher R^1 bis R^5 , R und R^6 wie oben definiert sind,

ii) die Veresterung der oben erhaltenen amphoteren Säure der Formel (III) mit einem Veresterungsmittel und einer Verbindung der Formel $\text{R}^8\text{-ZH}$, wobei R^8 und Z wie oben definiert sind, auszuführen, und wobei die Schritte i) und ii) nacheinander oder gleichzeitig ausgeführt werden.

Die Verbindungen der folgenden Formel (II):



in welcher

- R^1 H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder Null ist und
 - R^2 H oder OH ist oder R^1 und R^2 zusammen -O- bilden,
 - $R^3 = R^4 = \text{OMe}$ oder R^3 und R^4 zusammen -OCH₂O- bilden,
 - R H, C₁-C₃₀-Alkyl oder eine O-Schutzgruppe ist und R^6 für -(C-Y)-Me₂ steht, worin Y = OH, oder R und R^6 zusammen -CMe₂- bilden,
 - n 0 bis 8 ist,
 - R^5 H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder O-Aryl ist,
 - die gestrichelte Linie abhängig von der Bedeutung von R^1 Null ist oder eine Doppelbindung bildet,
 - Z = O und
 - R^{17} für C₁-C₃₀-Alkyl, C₂-C₃₀-Alkenyl, C₃-C₃₀-Cycloalkyl, C₂-C₃₀-Alkynyl, Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl oder Aryl und vorteilhafterweise für Methyl oder Ethyl steht,
- können ebenfalls vorteilhafterweise anstelle der Verbindungen der Formel IV verwendet werden, um gemäß dem Verfahren A das Produkt der Formel (I) herzustellen.

[0032] Das Veresterungsmittel in dem Verfahren B ist vorteilhafterweise eine Lewis-Säure oder eine Brönsted-Säure.

[0033] In einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens B wird die amphotere Säure der Formel (III) mit einem Imid oder durch Bildung eines gemischten Anhydrids oder eines Säurechlorids aktiviert.

[0034] Das Imid ist vorteilhafterweise Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid.

[0035] Noch vorteilhafter wird das gemischte Anhydrid mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäure durch Kontakt mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in Gegenwart einer Base gebildet.

[0036] In einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens B werden die Schritte i) und ii) gleichzeitig ohne Isolierung der amphoteren Säure der Formel (III) über eine Umesterungsreaktion, die in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators ausgeführt wird, ausgeführt.

[0037] Der Katalysator ist vorteilhafterweise eine Base, wie ein Alkalimetallhydrid.

[0038] Noch vorteilhafter ist der Katalysator eine Lewis-Säure oder eine Brönsted-Säure.

[0039] Angesichts ihrer pharmakologischen Eigenschaften können die Verbindungen der Erfindung im Rahmen einer beim Menschen erfolgenden Therapie bei der Behandlung von Krebspathologien verwendet werden.

[0040] Diese Erfindung umfasst auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einer Verbindung gemäß der Erfindung mit einem oder mehreren aus pharmazeutischer Sicht annehmbaren Trägern, Vehikeln oder Verdünnungsmitteln umfasst.

[0041] Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können für eine orale, intravenöse oder subkutane Verabreichung formuliert sein.

[0042] Ein anderer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder der pharmazeutischen Zusammensetzung, wie oben beschrieben, als (i) chemotherapeutisches Mittel, (ii) Verstärker von anderen chemotherapeutischen Mitteln, (iii) zur Inhibition des Wachstums von Tumoren, (iv) für die Inhibition von Säugetier-Parasiten.

[0043] Noch ein anderer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung als (i) chemotherapeutisches Mittel, (ii) Verstärker von anderen chemotherapeutischen Mitteln, (iii) zur Inhibition des Wachstums von Tumoren, (iv) für die Inhibition von Säugetier-Parasiten oder (v) als Reversierungsmittel insbesondere von Harringtoninen. (Ein Reversierungsmittel ist ein Mittel, welches in der Lage ist, das Multiresistenz-Phänomen von Zellen umzukehren).

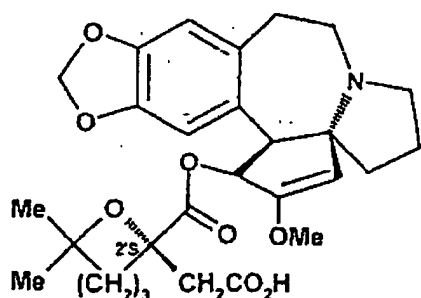
[0044] Schließlich beschreibt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren bei Säugetieren, welches umfasst, einem Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung zu verabreichen.

[0045] Andere Vorteile der erfindungsgemäßen Verbindungen sind deren Aktivität gegenüber leukämischen Zelllinien, welche eine Resistenz gegen andere Mittel, einschließlich Harringtoninen, zeigen.

[0046] Die folgenden Beispiele, die ohne implizierte Einschränkungen aufgeführt werden, veranschaulichen die Erfindung.

Vergleichsbeispiel 1

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-carboxymethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin:



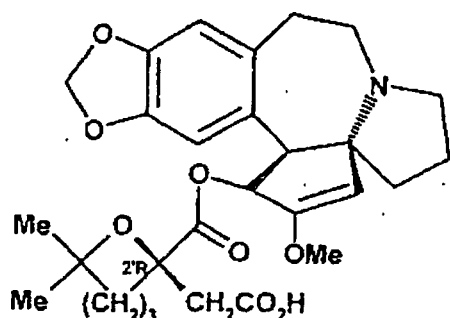
[0047] Zu einer gerührten Lösung von Anhydroepihomoharringtonin (5 g, 9,48 mmol) in Ethanol (162,5 ml) wurde Kaliumhydroxid (5,35 mg, 94,8 mmol) und Wasser (50 ml) zugegeben. Nach siebenstündigem Rühren bei Umgebungstemperatur und Verdampfen des Ethanols unter verringertem Druck wird die restliche wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (50 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol 90:10 bis 75:25) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (4,6 g, 95%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.85 (3H, m, H-3 + OCH_2O), 5.06 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.37 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.16 und 1.90 (2H, 2d, $J_{AB} = 12.3$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-1.2 (6H, m, 3 × CH_2), 1.26 (3H, s, CH_3), 1.05 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 2

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-carboxymethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin:



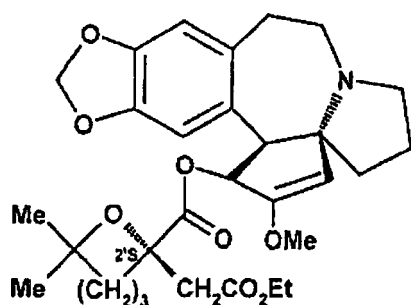
[0048] Zu einer gerührten Lösung von Anhydrohomoharringtonin (1 g, 1,9 mmol) in Ethanol (32,5 ml) wurde Kaliumhydroxid (1,07 g, 19 mmol) und Wasser (10 ml) zugegeben. Nach sechsstündigem Rühren bei Umgebungstemperatur und Verdampfen des Ethanols unter verringertem Druck wird die restliche wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und mit Dichlormethan (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μ m (10 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol 98:2 bis 80:20) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (678 mg, 69,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17), 6.56 (1H, s, H-14), 5.90 (3H, br,s, H-3 + OCH_2O), 5.07 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, dd, $J_{AB} = 11.6$, $J = 6.9$, H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.37 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.07 und 2.42 (2H, 2d, $J_{AB} = 9.6$, CH_2CO_2), 1.91 (1H, m, H-6 $_A$), 1.75 (3H, m, H-6 $_B$ + CH_2 -7), 1.6-1.0 (6H, m, $\times\text{CH}_2$), 1.22 (3H, s, CH_3), 1.09 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 3

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-ethoxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Ethyl-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin:



1.) Methode A

[0049] Eine Mischung von aus Beispiel 1 hervorgehendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (100 mg, 0,195 mmol) und einer 1,5 M Lösung von Bortrifluorid-etherat in Ethanol (1,12 ml, 0,973 mmol) wurde bei Umgebungstemperatur 15 h und bei 50°C 5 h gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde 2 N Natriumhydroxid bis zu pH 10 zugesetzt und die resultierende Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (80 mg Rohprodukt, 76%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.85 (3H, m, H-3 + OCH_2O), 5.02 (1H, s, H-1), 4.45 (2H, m, OCH_2CH_3), 3.79 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.26 (1H, m, H-11 β), 3.13 (1H, m, H-8 α), 2.99 (1H, m, H-10 α), 2.66 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.43 (1H, dd, $J_{AB} = 14.5$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.12 und 1.78 (2H, 2d, $J_{AB} = 14.2$, CH_2CO_2), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$), 1.88 (1H, m, H-6 $_B$), 1.78 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-0.9 (6H, m, 3 × CH_2), 1,22 (3H, l, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.02 (3H, s, CH_3).

2.) Methode B

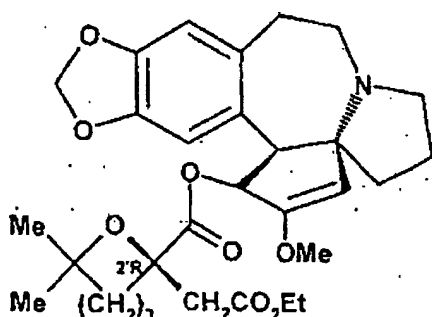
[0050] 60%-iges Natriumhydrid (0,5 mg, 0,037 mmol) wurde zu einer Lösung von aus Beispiel 1 hervorgehendem Anhydroepihomoharringtonin (39 mg, 0,074 mmol) in trockenem Ethanol (1 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 48 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (5 ml) wurde die resultierende wässrige Phase mit Ether (2 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (2 × 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch das erwartete Produkt (24 mg Rohprodukt, 60%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte identische Eigenschaften wie dasjenige, das mittels Methode A erhalten wurde.

3.) Methode C

[0051] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 hervorgehendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (50 mg, 0,097 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,35 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (über Kaliumhydroxid getrocknet) (13 µl, 0,097 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (15 µl, 0,097 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (23,8 mg, 0,195 mmol) und Ethanol (10 µl, 0,175 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,15 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknen über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene resultierende Rohprodukt (44 mg Rohprodukt, 85%) zeigte identische Eigenschaften wie dasjenige, das mittels Methode A erhalten wurde.

Vergleichsbeispiel 4

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-ethoxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Ethyl-4'-demethylanhydrohomoharringtonin:



[0052] Zu einer gerührten Lösung von 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (256 mg, 0,498 mmol), welches aus Beispiel 2 resultiert, in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (69 µl, 0,498 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (78 µl, 0,498 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (121 mg, 0,996 mmol) und Ethanol (58 µl, 0,996 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (7 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (7 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Nach einer letzten Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (10 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 97:3) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (241 mg, 89%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

IR (Film) (cm⁻¹): 1735 (CO₂), 1657 (C=C-O), 1504 (Ar), 9221 (C-O), 1141 (C-O), 1080 (C-O), 1034 (C-O), 930.

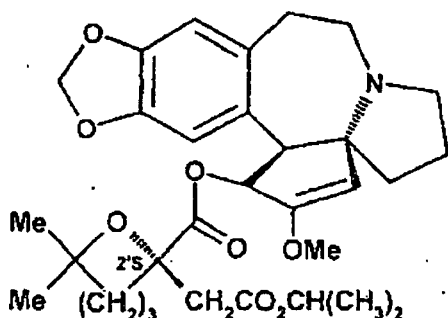
¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.92 (1H, d, J_{3,4} = 9.5, H-3), 5.89 und 5.81 (2H, 2s, OCH₂O), 5.06 (1H, s, H-1), 4.06 (2H, m, OCH₂CH₃), 3.78 (1H, d, H4), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.20 (2H, m, H-11β + H-8α), 3.01 (1H, m, H-10α), 2.67 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.41 (1H, m, H-11α), 2.14 und 1.66 (2H, 2d, JAB = 14.4, CH₂CO₂), 2.06 (1H, m, H-6_A), 1.80 (1H, m, H-6_B), 1.68 (2H, m, CH₂-7), 1.65-1.2 (6H, m, 3 × CH₂), 1.21 (3H, t, J = 7.1,

OCH_2CH_3), 1.10 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 5

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-isopropoxyloxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4-Isopropyl-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin:



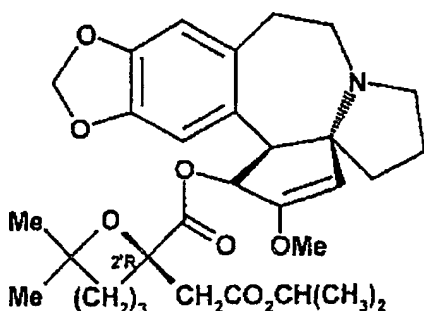
[0053] Eine Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (100 mg, 0,195 mmol) und einer 6 M Lösung von Bortrifluorid-etherat in Isopropanol (1,5 ml, 3,9 mmol) wurde bei Umgebungstemperatur 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N Natriumhydroxid (6 ml) bis auf pH 10 alkalisch gemacht und die resultierende Phase wurde mit Dichlormethan (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (2,4 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (56 mg, 52%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.84 (3H, m, H-3* + OCH_2O), 5.02 (1H, s, H-1), 4.92 (1H, m, J = 6.2, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.24 (1H, m, H-11 β), 3.49 (1H, m, H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.40 (1H, dd, JAB = 14.4, J = 6.6, H-11 α), 2.08 und 1.71 (2H, 2d, $J_{AB} = 13.8$, CH_2CO_2), 2.01 (1H, m, H-6 α), 1.9-1.0 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.86 (1H, m, H-6 α), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.20 (6H, d, J = 6.2, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 6

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-isopropoxyloxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4-Isopropyl-4'-demethylanhydrohomoharringtonin:



[0054] Zu einer gerührten Mischung von 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (255 mg, 0,498 mmol), welches aus Beispiel 2 resultiert, in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (69 μl , 0,498 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (78 μl , 0,498 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (121 mg, 0,996 mmol) und Isopropanol (76 μl , 0,996 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (7 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (7 ml), mit Kochsalzlösung (7 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (8), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (216 mg, 78%) erhalten wurde. Das so erhaltene

Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

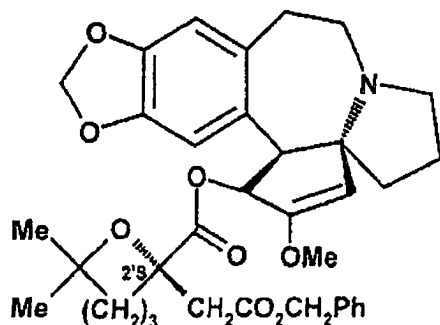
IR (Film)(cm⁻¹): 1731 (CO₂), 1656 (C=C-O), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1142 (C-O), 1108 (C-O), 1036 (C-O), 914.

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz)

6.62 (1H, s, H-14*), 6.59 (1H, s, H-17*), 5.91 (1H, d, J₃₋₄ = 9.6, H-3), 5.88 und 5.79 (2H, 2s, OCH₂O), 5.04 (1H, s, H-1), 4.93 (1H, m, J = 6.3, CH(CH₃)₂), 3.79 (1H, d, J₄₋₃ = 9.3, H-4), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.19 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.99 (1H, m, H-10α), 2.62 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.41 (1H, m, H-11α), 2.09 und 1.70 (2H, 2d, J_{AB} = 14.1, CH₂CO₂), 2.04 (1H, m, H-6_A), 1.91 (1H, m, H-6_B), 1.77 (2H, m, CH₂-7), 1.65-1.2 (6H, m, 3 × CH₂), 1.19 (6H, d, J = 6.3, CH(CH₃)₂), 1.11 (3H, s, CH₃), 1.02 (3H, s, CH₃).

Beispiel 7

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-benzyloxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Benzyl-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin:



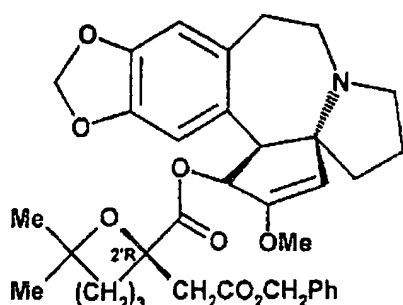
[0055] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (62 mg, 0,12 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,43 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (17 µl, 0,12 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (19 µl, 0,12 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (29 mg, 0,14 mmol) und Benzylalkohol (25 µl, 0,24 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,19 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (3 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99,5:0,5 bis 98,5:1,5) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (40 mg, 55%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H-NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

7.35 (5H, m, Ph), 6.58 (1H, s, H-17), 6.47 (1H, s, H-14), 5.81 und 5.71 (2H, 2d, J_{AB} = 1.4, OCH₂O), 5.81 (1H, d, J = 9.2, H-3), 5.08 und 4.99 (2H, 2d, J_{AB} = 12.4, OCH₂Ph), 5.0 (1H, s, H-1), 3.70 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4), 3.63 (3H, s, OCH₃), 3.23 (1H, m, H-11β), 3.08 (1H, m, H-8α), 2.93 (1H, m, H-10α), 2.59 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.37 (1H, dd, J_{AB} = 14.3, J = 7.0, H-11α), 2.16 und 1.80 (2H, 2d, J_{AB} = 14.3, CH₂CO₂), 2.0 (1H, m, H-6_A), 1.90 (1H, m, H-6_B), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.6-0.8 (6H, m, 3 × CH₂), 1.07 (3H, s, CH₃), 1.02 (3H, s, CH₃).

Beispiel 8

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-benzyloxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Benzyl-4'-demethylanhydrohomoharringtonin:



[0056] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 2 resultierendem 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (255 mg, 0,496 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (69 µl, 0,496 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (78 µl, 0,496 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (121 mg, 0,992 mmol) und Benzylalkohol (102 µl, 0,992 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (0,8 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (278 mg, 93%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

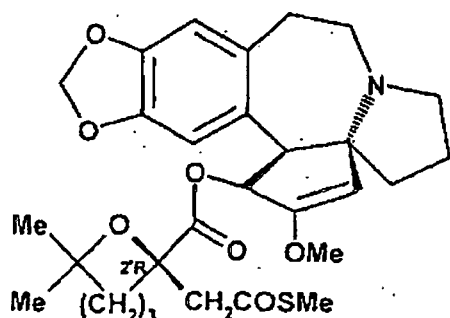
IR (Film)(cm⁻¹): 1737 (CO₂), 1656 (C=C-O), 1504 (Ar), 1222 (C-O), 1141 (C-O), 1087 (C-O), 1036 (C-O), 911.

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

7.34 (5H, m, Ph), 6.60 (1H, s, H-17), 6.52 (1H, s, H-14), 5.91 (1H, d, J = 9.8, H-3), 5.77 und 5.61 (2H, 2s, OCH₂O), 5.05 (2H, s, OCH₂Ph), 5.03 (1H, s, H-1), 3.75 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.11 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.93 (1H, m, H-10α), 2.59 (2H, m, H-8β H-10β), 2.36 (1H, dd, J_{AB} = 14,0, J = 6.6, H-11α), 2.18 und 1.66 (2H, 2d, J_{AB} = 14.5, CH₂CO₂), 2.0 (1H, m, H-6_A), 1.89 (1H, m, H-6_B), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.7-1.2 (6H, m, 3 × CH₂), 1.06 (3H, s, CH₃), 1.04 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 9

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-methylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Methylthio-4-demethoxyanhydrohomoharringtonin:



[0057] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 2 resultierendem 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (404 mg, 0,786 mmol) in trockenem Dichlormethan (2,75 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (105 µl, 0,786 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (123 µl, 0,786 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (192 mg, 1,57 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) und Methanthiol (218 µl, 1,57 mmol) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (14 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (14 ml), mit Kochsalzlösung (14 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (12 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 96:4) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (228 mg, 53%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

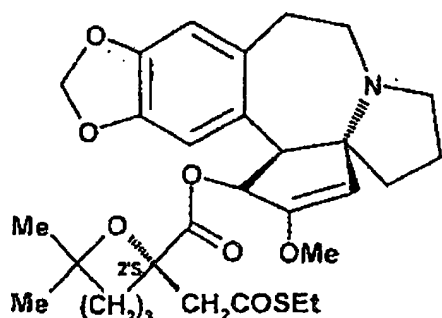
IR (Film) (cm⁻¹): 1741 (CO₂), 1690 (COS), 1656 (C=C-O), 1504 (Ar), 1222 (C-O), 1.142 (C-O), 1078 (C-O), 1035 (C-O), 913.

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.91 (1H, d, J₃₋₄ = 9.7, H-3), 5.88 und 5.84 (2H, 2s, OCH₂O), 5.04 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, H-4), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.10 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.95 (1H, m, H-10α), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.35 (1H, d, J_{AB} = 14.5, CH_ACOS) und (1H, m, H-11α), 2.23 (3H, s, SCH₃), 2.03 (1H, m, H-6_A), 1.90 (1H, m, H-6_B), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.8-1.2 (7H, m, 3 × CH₂ + CH_BCOS), 1.14 (3H, s, CH₃), 1.03 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 10

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-ethylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Ethylthio-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin:



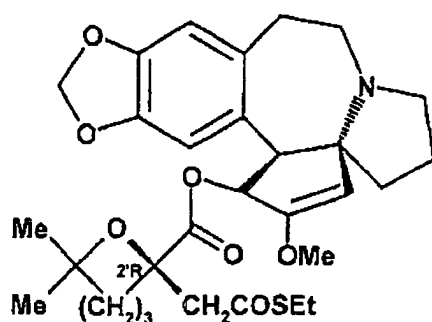
[0058] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (70 mg, 0,136 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,49 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (19 µl, 0,136 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (21 µl, 0,136 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (33 mg, 0,272 mmol) und Ethanthiol (20 µl, 0,272 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,25 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (2 g), Dichlormethan/Methanol, 99:1) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (40 mg, 53%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14*), 6.56 (1H, s, H-17*), 5.87 und 5.83 (3H; 2d, J_{AB} = 1.5, OCH₂O + H-3), 5.02 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.24 (1H, m, H-11β), 3.09 (1H, m, H-8α), 2.95 (1H, m, H-10α), 2.79 (2H, m, SCH₂CH₃), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.41 (1H, dd, J_{AB} = 14,2, J = 7.0, H-11α), 2.28 und 1.83 (2H, 2d, J_{AB} = 14.4, CH₂COS), 2.01 (1H, m, H-6_A), 1.91 (1H, m, H-6_B), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.5-0.85 (6H, m, 3 × CH₂), 1.20 (3H, t, J = 7.4, SCH₂CH₃), 1.14 (3H, s, CH₃), 1.01 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 11

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-ethylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Ethylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin:



[0059] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 2 resultierendem 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (250 mg, 0,486 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (68 µl, 0,486 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (76 µl, 0,486 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (119 mg, 0,973 mmol) und Ethanthiol (72 µl, 0,973 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (7 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (7 ml), mit Kochsalzlösung (7 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach

Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (7 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (251 mg, 93%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

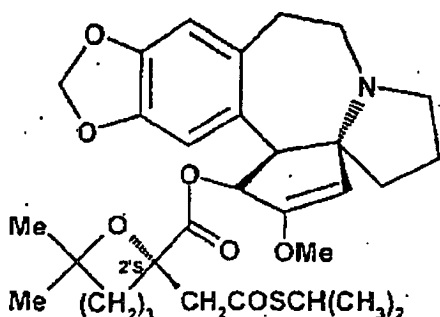
IR (Film)(cm^{-1}): 1740 (CO_2), 1688 (COS), 1657 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1142 (C-O), 1478 (C-O), 1037 (C-O), 910.

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14*), 6.59 (1H, s, H-17*), 5.91 (1H, H-3), 5.90 und 5.85 (2H, 2s, OCH_2O), 5.03 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, H-4), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.14 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.88 (1H, m, H-10 α), 2.81 (2H, m, SCH_2CH_3), 2.61 (2H, m, H-8N + H-10 β), 2.38 (1H, m, H-11D), 2.35 (1H, d, JAB = 14.8, $\text{CH}_\text{A}\text{COS}$), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$), 1.77 (2H, m, CH_2 -7), 1.65-1.1 (7H, m, $3 \times \text{CH}_2$ + $\text{CH}_\text{B}\text{COS}$), 1.20 (3H, t, J = 7.4, SCH_2CH_3), 1.14 (3H, s, CH_3), 1.02 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 12

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-isopropylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Isopropylthio-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin:



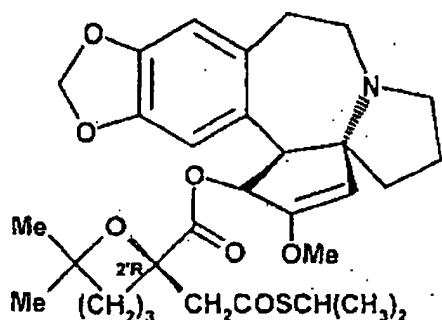
[0060] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (49 mg, 0,095 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,34 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (13 μl , 0,095 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (15 μl , 0,095 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (23 mg, 0,19 mmol) und Isopropanthiol (18 μl , 0,19 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,2 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (1g), Dichlormethan/Methanol, 99:1) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (40 mg, 74%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14*), 6.57 (1H, s, H-17*), 5.87 (3H, 2d, J_{AB} = 1.4, OCH_2O + H-3), 5.02 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.55 (1H, m, J 6.9, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.23 (1H, m, H-11 β), 3.09 (1H, m, H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.42 (1H, dd, J_{AB} = 13.9, J = 6.8, H-11 α), 2.25 und 1.79 (2H, 2d; J_{AB} = 14.3, CH_2COS), 2.44 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.45-0.85 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.25 (6H, d, J = 6.9, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.14 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 13

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-isopropylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydrograncarboxylat oder 4'-Isopropylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin:



[0061] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 2 resultierendem 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (248 mg, 0,483 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (67 µl, 0,483 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (76 µl, 0,483 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (120 mg, 0,965 mmol) und Isopropanthiol (90 µl, 0,965 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (7 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (7 ml), mit Kochsalzlösung (7 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (8g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (267 mg, 97%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

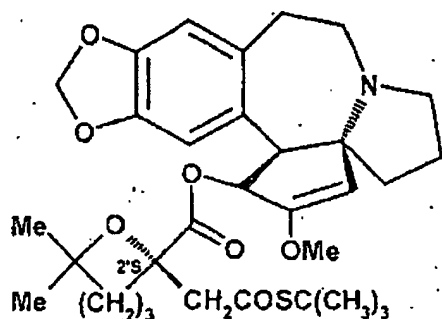
IR (Film)(cm⁻¹): 1740 (CO₂), 1687 (COS), 1656 (C=C-O), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1142 (C-O), 1078 (C-O), 1036 (C-O), 912.

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.31 (1H, d, J_{3,4} = 9.7, H-3), 5.89 und 5.85 (2H, 2s, OCH₂O), 5.04 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, d, H-4), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.56 (1H, m, J = 6.9, CH(CH₃)₂), 3.18 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.93 (1H, m, H-10α), 2.61 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.39 (1H, m, H-11α), 2.31 (1H, d, J_{AB} = 14,3, CH_ACOS), 2.04 (1H, m, H-6_A), 1.92 (1H, m, H-6_B), 1.78 (2H, m, CH₂-7), 1.7-1.2 (7H, m, 3 × CH₂ + CH_BCOS), 1.25 und 1.24 (6H, 2d, J = 6.8, CH(CH₃)₂), 1.13 (3H, s, CH₃), 1.0 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 14

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-tert.-butylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-tert.-Butylthio-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin:



[0062] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (70 mg, 0,136 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,49 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (19 µl, 0,136 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (21 µl, 0,136 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (33 mg, 0,272 mmol) und tert.-Butanthiol (31 µl, 0,272 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,3 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit ge-

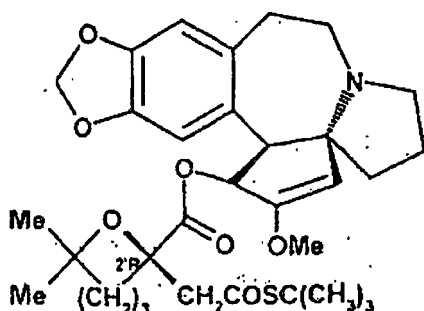
sättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μ m (1,5 g), Dichlormethan/Methanol, 99:1) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (46 mg, 58%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-14*), 6.56 (1H, s, H-17*), 5.87 und 5.84 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.5$, OCH_2O), 5.84 (1H, d, $J_{3-4} = 10.0$, H-3), 5.02 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.64 (3H, s, OCH_3), 3.24 (1H, m, H-11 β), 3.09 (1H, m, H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.42 (1H, dd, $J_{AB} = 14.3$, $J = 7.0$, H-11 α), 2.20 und 1.71 (2H, 2d, $J_{AB} = 14.1$, CH_2COS), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$), 1.88 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.6-0.85 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.41 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 15

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-tert.-butylthiocarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-tert.-Butylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin:



[0063] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 2 resultierendem 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (234 mg, 0,455 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (63 μ l, 0,455 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (72 μ l, 0,455 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (111 mg, 0,911 mmol) und tert.-Butanthiol (102 μ l, 0,911 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (7 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (7 ml), mit Kochsalzlösung (7 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μ m (6 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (212 mg, 81 %) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

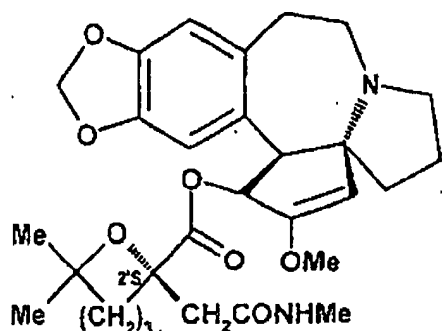
IR (Film)(cm^{-1}): 1738 (CO_2), 1681 (COS), 1659 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1222 ($\text{C}-\text{O}$), 1141 ($\text{C}-\text{O}$), 1077 ($\text{C}-\text{O}$), 1037 ($\text{C}-\text{O}$), 911.

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

8.65 (1H, s, H-14*), 6.59 (1H, s, H-17*), 5.89 (3H, m, OCH_2O + H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, H-4), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.13 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 3.0 (1H, m, H-10 α), 2.63 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.40 (1H, m, H-11 α), 2.23 (1H, d, $J_{AB} = 12.2$, CH_ACOS), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$), 1.93 (1H, m, H-6 $_B$), 1.78 (2H, m, CH_2 -7), 1.7-1.2 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$ + CH_BCOS), 1.41 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.12 (3H, s, CH_3), 0.99 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 16

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-(methylamino)carbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Methylamino-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin:



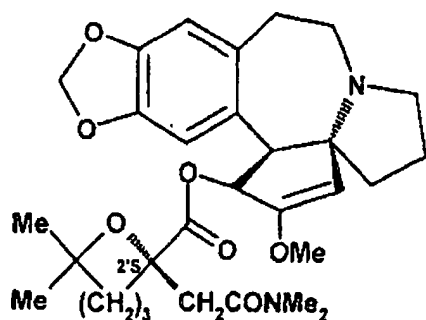
[0064] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (52 mg, 0,10 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,34 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (14 µl, 0,10 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (15,5 µl, 0,10 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (49 mg, 0,40 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,3 ml) und Methylaminhydrochlorid (13,5 mg, 0,20 mmol) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (2 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (47 mg, 89%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-14*), 6.59 (1H, s, H-17*), 6.48 (1H, m, NH), 5.85 (3H, m, OCH₂O + H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, d, J₄₋₃ = 9,7, H-4), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.17 (1H, m, H-11β), 3.09 (1H, m, H-8α), 2.93 (1H, m, H-10α), 2.74 (3H, d, J = 4.9, NHCH₃), 2.59 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.37 (1H, dd, J_{AB} = 14.2, J = 7.0, H-11α), 2.11 und 1.84 (2H, 2d, J_{AB} = 14.5, CH₂CON), 2.02 (1H, m, H-6_A), 1.89 (2H, m, H-6_O + CH), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.4-1.1 (5H, m, CH + 2 × CH₂), 1.18 (3H, s, CH₃), 0.96 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 17

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-(dimethylamino)carbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Dimethylamino-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin:



[0065] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (60 mg, 0,117 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,4 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (16,2 µl, 0,111 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (18 µl, 0,117 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (28,6 mg, 0,234 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,16 ml) und Dimethylamin (im Überschuss) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende

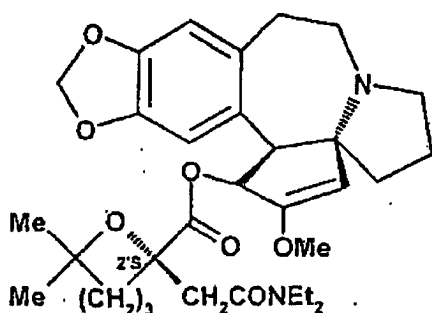
wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (1,5 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (11 mg, 17,4%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.59 (2H, s, H-17 + H-14), 5.88 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.84 (2H, s, OCH_2O), 5.01 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, d, $J_{4-3} = 9.9$, H-4), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.23 (1H, m, H-11 β), 3.09 (1H, m, H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α) und (3H, s, NCH_3), 2.88 (3H, s, NCH_3), 2.60 (2H, m, H-8 + H-10 β), 2.37 (1H, m, H-11 α), 2.35 und 1.73 (2H, 2d, $J_{AB} = 13.5$, CH_2CON), 2.01 (2H, m, CH_2 -6), 1.95-1.10 (8H, m, CH_2 -7 + $3 \times \text{CH}_2$), 1.08 (3H, s, CH_3), 0.96 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 18

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-(diethylamino)carbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Diethylamino-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin:



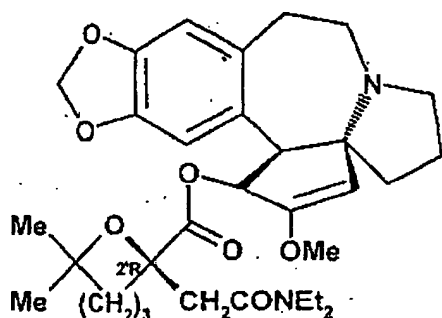
[0066] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (57 mg, 0,11 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,34 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (15,3 μl , 0,11 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (17,1 μl , 0,11 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (27,4 mg, 0,22 mmol) und Diethylamin (23 μl , 0,22 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,16 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (1,5 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (50 mg, 80%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.60 (1H, s, H-14*), 6.58 (1H, s, H-17*), 5.84 (3H, m, OCH_2O + H-3), 5.02 (1H, s, H-1), 3.81 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.69 (2H, m, NCH_2CH_3), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.21 (1H, m, H-11 β), 3.08 (1H, m, H-8 α), 2.95 (3H, m, H-10 α + NCH_2CH_3), 2.64 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.41 und 1.71 (2H, 2d, $J_{AB} = 13.3$, CH_2CON), 2.37 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 7.0$, H-11 α), 2.01 (1H, m, H-6 α), 2.0-1.0 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.89 (1H, m, H-6 β), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.10 (9H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ + CH_3), 0.92 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 19

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-(diethylamino)carbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-Diethylamino-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin:



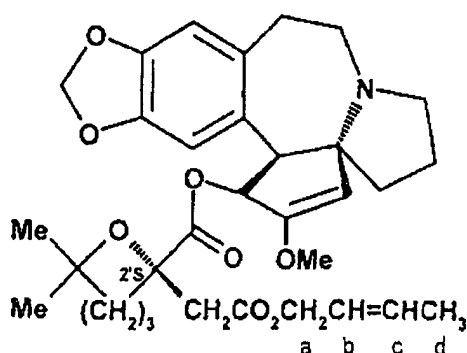
[0067] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 2 resultierendem 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (250 mg, 0,487 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,8 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (65 µl, 0,487 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (76 µl, 0,487 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (119 mg, 0,974 mmol) und Diethylamin (105 µl, 0,974 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,8 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 97:3) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (226 mg, 82%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-14*), 6.59 (1H, s, H-17*), 5.86 (1H, d, J_{3,4} = 9.6, H-3), 5.82 und 5.78 (2H, 2s, OCH₂O), 5.04 (1H, s, H-1), 3.81 und 3.72 (2H, 2m, NCH₂CH₃), 3.80 (1H, d, H-4), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.12 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.90 (3H, m, H-10α + NCH₂CH₃), 2.59 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.38 (1H, dd, J_{AB} = 14.2, J = 6.7, H-11α), 2.24 (1H, d, J_{AB} = 13.1, CH_ACON), 2.02 (1H, m, H-6_A), 1.95-1.15 (10H, m, H-6_B + CH₂-7 + CH_BCON + 3 × CH₂), 1.06 und 1.03 (6H, 2t, J = 7.1, N(CH₂CH₃)₂), 1.04 (3H, s, CH₃), 0.92 (3H, s, CH₃).

Beispiel 20

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-(but-2-enyl)oxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-(But-2-enyl)-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin:



1.) Methode A

[0068] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 1 resultierendem 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (60 mg, 0,12 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,35 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (17 µl, 0,12 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (19 µl, 0,12 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (29 mg, 0,14 mmol) und Crotylalkohol (17 µl, 0,24 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,19 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 72 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan

than (5 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (1 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 97:3) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (36 mg, 55%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

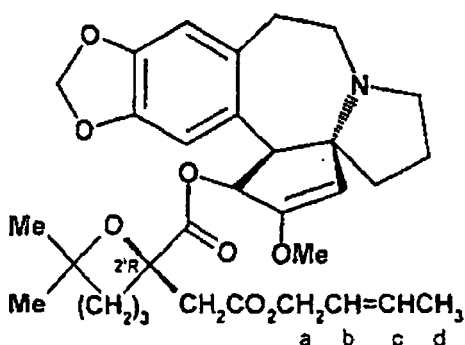
6.61 (1H, s, H-17*), 6.57 (1H, s, H-14*), 5.85 und 5.81 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.83 (1H, d, $J_{3-2} = 9.6$, H-3), 5.75 (1H, dq, $J_{c-b'} = 15.2$, $J_{c-d'} = 6.5$, H-c), 5.55 (1H, m, $J_{b-c} = 15.3$, H-b), 5.42 (1H, s, H-1), 4.46 und 4.38 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.3$, $J_{a-b'} = 6.5$, CH_2 -a), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.23 (1H, m, H-11 β), 3.49 (1H, m, H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α), 2.61 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.40 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 6.6$, H-11 α), 2.13 und 1.78 (2H, 2d, $J_{AB} = 14.3$, CH_2CO_2), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.71 (3H, dd, $J_{d-c} = 6.5$, $J_{d-b} = 1.1$, CH_3 -d), 1.55-1.2 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.11 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3).

2.) Methode B

[0069] 60%-iges Natriumhydrid (10 mg, 0,228 mmol) wurde zu einer Lösung von aus Beispiel 1 resultierenden Anhydroepihomoharringtonin (100 mg, 0,18 mmol) in Crotylalkohol (1 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 72 h gerührt. Nach Neutralisation durch Zugabe von 1 N Salzsäure, Verdünnung mit Wasser (5 ml) und Sättigung mit Natriumchlorid wurde die resultierende wässrige Phase mit Dichlormethan (3×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (2 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1) gereinigt, wodurch das erwartete Produkt (66 mg, 62%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte identische Eigenschaften wie jenes, das mittels Methode A erhalten worden ist.

Beispiel 21

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-(but-2-enyl)oxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyrancarboxylat oder 4'-(But-2-enyl)-4'-demethylanhydrohomoharringtonin:



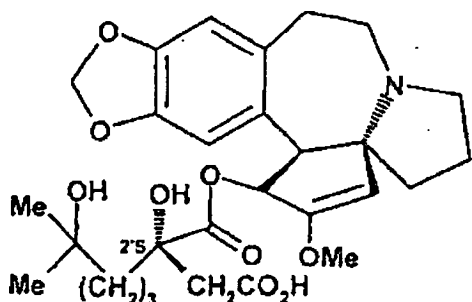
[0070] 60%-iges Natriumhydrid (21,9 mg, 0,9 mmol) wurde zu einer Lösung von Anhydrohomoharringtonin (400 mg, 0,767 mmol) in 3-Methyl-2-butenol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 36 h unter Argon gerührt. Nach Verdünnung mit Wasser (50 ml) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Dichlormethan (150 ml) verdünnt, mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (350 mg Rohprodukt, 81 %). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (5 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt, wodurch das erwartete Produkt (105 mg, 24,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-17*), 6.57 (1H, s, H-14*), 5.91 (1H, d, $J_{3-2} = 9.4$, H-3), 5.86 und 5.78 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.72 (1H, m, H-c), 5.55 (1H, m, H-b), 5.03 (1H, s, H-1), 4.43 (2H, m, CH_2 -a), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.69 (3H, s, OCH_3), 3.11 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.36 (1H, dd, $J_{AB} = 14.1$, $J = 6.9$, H-11 α), 2.13 und 1.60 (2H, 2d, $J_{AB} = 14.43$, CH_2CO_2), 2.0 (1H, m, H-6 $_A$), 1.89 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.71 (3H, dd, $J_{d-c} = 5.5$, $J_{d-b} = 1.1$, CH_3 -d), 1.7-1.2 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.10 (3H, s, CH_3), 1.04 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 22

Herstellung von 4'-Demethylepihomoharringtonin aus Epihomoharringtonin:



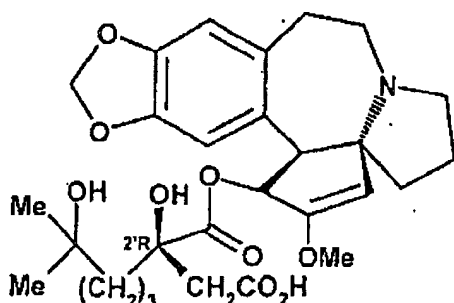
[0071] Zu einer gerührten Lösung von Epihomoharringtonin (266 mg, 0,488 mmol) in Methanol (6,7 ml) wurden Lithiumhydroxid (119 mg, 0,488 mmol) und Wasser (2,2 ml) zugegeben. Nach Rühren für 5 h bei Umgebungstemperatur wurde 1 N Salzsäure bis zu pH 7 zugegeben und Ethanol wurde unter verringertem Druck verdampft. Nach Zugabe von Dichlormethan (10 ml) wird die restliche wässrige Phase durch Verreiben mit Magnesiumsulfat erschöpfend extrahiert. Das durch Filtration entfernte Festmaterial wurde mit Dichlormethan (4 × 2 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (128 mg Rohprodukt, 49%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17*), 6.57 (1H, s, H-14*), 5.90 (2H, s, OCH₂O), 5.75 (1H, d, $J_{3-4} = 9.5$; H-3), 5.11 (1H, s, H-1), 3.95 (1H, s, 2'-OH), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.58 (3H, s, OCH₃), 3.06 (1H, m, H-11 β), 2.81 (1H, m, H-8 α), 2.68 (1H, m, H-10 α), 2.52 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.33 (1H, dd, $J_{AB} = 13.4$, $J = 6.3$, H-11 α), 2.0 (2H, m, CH₂CO₂), 1.9-0.6 (10H, m, CH₂-6 + CH₂-7 + 3 × CH₂), 0.99 (3H, s, CH₃), 0.97 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 23

Herstellung von 4'-Demethylhomoharringtonin aus Homoharringtonin:



[0072] Zu einer gerührten Lösung von Homoharringtonin (60 mg, 0,11 mmol) in Methanol (1,5 ml) wurden Lithiumhydroxid (27 mg, 1,1 mmol) und Wasser (0,5 ml) zugegeben. Nach Rühren für 15 h bei Umgebungstemperatur wurde 1 N Salzsäure bis zu pH 7-8 zugegeben und Ethanol wurde unter verringertem Druck verdampft. Nach Zugabe von Dichlormethan (5 ml) wird die restliche wässrige Phase durch Verreiben mit Magnesiumsulfat erschöpfend extrahiert. Das durch Filtration entfernte Festmaterial wurde mit Dichlormethan (4 × 2 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (28 mg Rohprodukt, 48%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

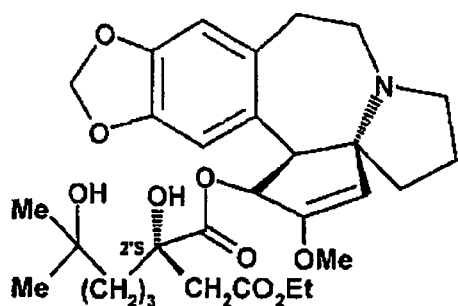
IR (Film)(cm⁻¹): 3600-2800 (CO₂H, OH), 1738 (CO₂), 1657 (C=C-O), 1545 (Ar), 1223 (C-O), 1166 (C-O), 1080 (C-O), 1041 (C-O), 912.

^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) (δ ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17*), 6.54 (1H, s, H-14*), 5.89 + 5.86 (2H, 2s, OCH₂O), 5.70 (1H, d, $J_{3-4} = 9.6$, H-3), 5.13 (1H, s, H-1), 4.02 (1H, s, 2'-OH), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.04 (1H, m, H-11 β), 2.81 (1H, td, $J = 8.7$ und 3.6 , H-8 α), 2.69 (1H, m, H-10 α), 2.52 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.33 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 7.0$, H-11 α), 1.86 (1H, m, H-6_A), 1.81 (1H, m, H-6_B), 1.68 + 1.57 (4H, 2m, CH₂-7 + CH₂CO₂), 1.16 (6H, m, 3 × CH₂), 1.02 (3H, s, CH₃), 1.01 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 24

Herstellung von (2'S)-4'-Ethyl-4'-demethylepihomoharringtonin:



1.) Methode A

[0073] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 3 resultierendem 4'-Ethyl-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin (59 mg, 0,109 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,3 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,195 ml, 0,98 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (2,8 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 6 ml) bis zu pH 8 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (46 mg Rohprodukt, 76%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

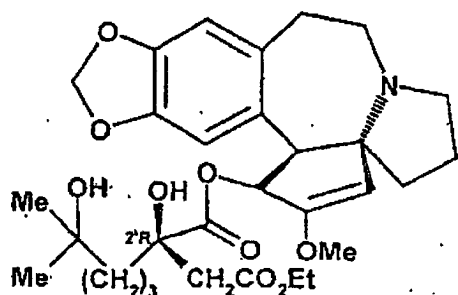
6.64 (1H, s, H-17*), 6.59 (1H, s, H-14*), 5.95 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.3$, OCH_2O), 5.94 (1H, d, $J_{3-4} = 9.3$, H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 4.11 (2H, m, OCH_2CH_3), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.93 (1H, m, H-10 α), 2.59 und 2.51 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.6$, CH_2CO_2), 2.57 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 6.8$, H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.89 (1H, m, H-6 $_B$), 1.71 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-0.6 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3).

2.) Methode B

[0074] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 22 resultierendem 4'-Demethylepihomoharringtonin (40 mg, 0,075 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,26 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (10 μl , 0,075 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (12 μl , 0,075 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (18,4 mg, 0,15 mmol) und Ethanol (8 μl , 0,138 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,16 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 15 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (5 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (1 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (11 mg, 26%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte identische Eigenschaften wie jenes, das mittels Methode A erhalten worden ist.

Vergleichsbeispiel 25

Herstellung von (2'R)-4'-Ethyl-4'-demethylhomoharringtonin:



1.) Methode A

[0075] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 4 resultierendem 4'-Ethyl-4'-demethylanhydrohomoharringtonin (220 mg, 0,406 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,1 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,728 ml, 3,6 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (10 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 31,5 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (125 mg, 55%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

HRMS, berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 560,2860, beobachtet 560,2863.

IR(Film)(cm^{-1}): 3516 (OH), 3427 (OH), 1741 (CO_2), 1656 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1224 ($\text{C}-\text{O}$), 1183 ($\text{C}-\text{O}$), 1114 ($\text{C}-\text{O}$), 1083 ($\text{C}-\text{O}$), 1035 ($\text{C}-\text{O}$), 911.

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

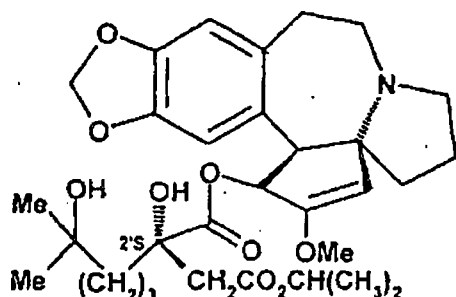
6.62 (1H, s, H-17*), 6.55 (1H, s, H-14*), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.86 (2H, m, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.02 (2H, m, OCH_2CH_3), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, m, H-11 α), 2.24 und 1.90 (2H, 2d, $J_{\text{AB}} = 16.2$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2-7), 1.5-1.15 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.21 (3H, t, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.19 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$).

2.) Methode B

[0076] 60%-iges Natriumhydrid (2,4 mg, 0,1 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (300 mg, 0,55 mmol) in trockenem Ethanol (30 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 27 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wurde die resultierende wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (65 g), Puffer $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{HCl}$ /Methanol, 82:18) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase bis auf pH 8-9 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (298 mg, 97%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte identische Eigenschaften wie jenes, das mittels Methode A erhalten worden ist.

Vergleichsbeispiel 26

Herstellung von (2'S)-4'-Isopropyl-4'-demethylepihomoharringtonin:



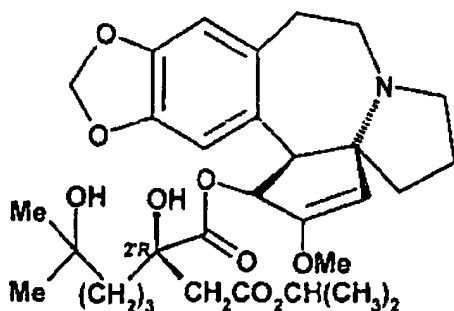
[0077] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 5 resultierendem 4'-Isopropyl-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin (46 mg, 0,083 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,23 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,148 ml, 0,745 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (2,2 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 4 ml) bis zu pH 8 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (30 mg Rohprodukt, 64%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17*), 6.59 (1H, s, H-14*), 5.94 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.3$, OCH_2O), 5.93 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 4.98 (1H, m, $J = 6.2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.57 und 2.49 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.6$, CH_2CO_2), 2.56 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 7.0$, H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.89 (1H, m, H-6 $_B$), 1.71 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-0.6 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.22 und 1.21 (6H, 2d, $J = 6.2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 27

Herstellung von (2'R)-4'-Isopropyl-4'-demethylhomoharringtonin:



1.) Methode A

[0078] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 6 resultierendem 4'-Isopropyl-4'-demethylanhydrohomohomoharringtonin (220 mg, 0,36 mmol) in trockenem Dichlormethan (1 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,64 ml, 3,24 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (9,5 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 17,4 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (6 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 97:3) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (103 mg, 50%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

HRMS, berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_9$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 574,3016, beobachtet 574,3012.

IR(Film)(cm⁻¹): 3519 (OH), 3430 (OH), 1735 (CO₂), 1655 (C=C-O), 1504 (Ar), 1224 (C-O), 1182 (C-O), 1109 (C-O), 1039 (C-O), 910.

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

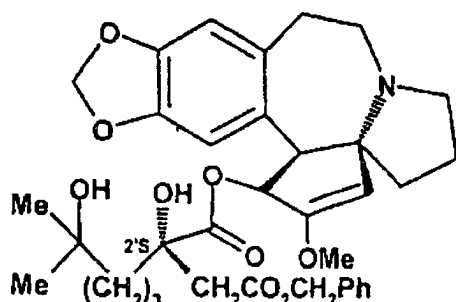
6.63 (1H, s, H-17*), 6.56 (1H, s, H-14*), 5.96 (1H, d, J₃₋₄ = 9.8, H-3), 5.86 (2H, s, OCH₂O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.88 (1H, m, J = 6.2, OCH(CH₃)₂), 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.8, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.95 (1H, m, H-10α), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.38 (1H, dd, J_{AB} = 14.0, J = 6.7, H-11α), 2.19 und 1.87 (2H, 2d, J_{AB} = 16.0, CH₂CO₂), 2.02 (1H, m, H-6_A), 1.91 (1H, m, H-6_B), 1.76 (2H, m, CH₂-7), 1.5-1.16 (6H, m, 3 × CH₂), 1.18 (12H, m, OCH(CH₃)₂ + 2 × CH₃).

2.) Methode B

[0079] 60%-iges Natriumhydrid (13 mg, 0,325 mmol) wurde (in 2 Teilen, bei t = 0 und t = 16 h) unter Rühren bei Umgebungstemperatur unter Argon zu einer Lösung von Homoharringtonin (440 mg, 0,807 mmol) in Isopropanol (6 ml) zugegeben. 4 h nach der letzten Zugabe wurde die Mischung durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (157 ml) auf pH 1,9 eingestellt und die wässrige Phase wurde mit Ether (3 × 8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (8 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (311 mg Rohprodukt, 67%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 61:39) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (143 mg, 31%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte identische Eigenschaften wie jenes, das mittels Methode A erhalten worden ist.

Beispiel 28

Herstellung von (2'S)-4'-Benzyl-4'-demethylepihomoharringtonin:



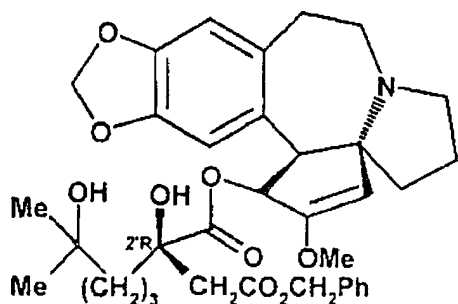
[0080] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 7 resultierendem 4'-Benzyl-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin (28 mg, 0,046 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,14 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (83 μl, 0,417 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (2 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 4 ml) bis zu pH 8 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3 × 3 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (30 mg Rohprodukt, 100%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

7.34 (5H, m, Ph), 6.64 (1H, s, H-17), 6.60 (1H, s, H-14), 5.90 (3H, m, OCH₂O + H-3), 5.12 und 5.07 (2H, 2d, J_{AB} = 12.4, OCH₂Ph), 5.01 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, H-4), 3.60 (3H, s, OCH₃), 3.13 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.96 (1H, m, H-10α), 2.66 und 2.57 (2H, 2d, J_{AB} = 16.7, CH₂CO₂), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.40 (1H, m, H-11α), 2.04 (1H, m, H-6_A), 1.92 (1H, m, H-6_B), 1.78 (2H, m, CH₂-7), 1.6-4.8 (6H, m, 3 × CH₂), 1.16 (3H, s, CH₃), 1.15 (3H, s, CH₃).

Beispiel 29

Herstellung von (2'R)-4'-Benzyl-4'-demethylhomoharringtonin:



1.) Methode A

[0081] Zu einer gerührten Mischung von aus Beispiel 8 resultierendem 4'-Benzyl-4'-demethylanhydrohomoharringtonin (261 mg, 0,432 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,3 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,775 ml, 3,89 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (18,6 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 37 ml) bis zu pH 8 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15–40 μm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 95:5) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (80 mg, 30%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

IR (Film)(cm^{-1}): 3520 (OH), 3401 (OH), 1744 (CO_2), 1655 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1224 ($\text{C}-\text{O}$), 1173 ($\text{C}-\text{O}$), 1082 ($\text{C}-\text{O}$), 1037 ($\text{C}-\text{O}$), 910.

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)(δ ppm, J Hz):

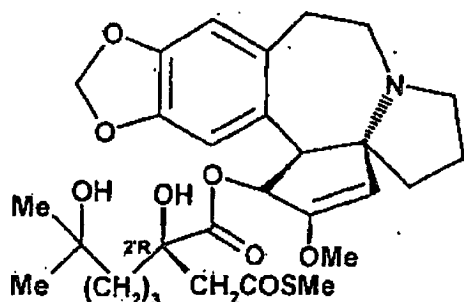
7.33 (5H, m, Ph), 6.62 (1H, s, H-17), 6.44 (1H, s, H-14), 5.96 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.77 und 5.65 (2H, 2s, OCH_2O), 5.09 und 4.94 (2H, 2d, $J_{AB} = 12.4$, OCH_2Ph), 5.05 (1H, s, H-1), 3.70 (1H, d, $J_{4-3} = 10$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.93 (1H, m, H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.44 (1H, dd, $J_{AB} = 14$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.31 und 1.92 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.3$, CH_2CO_2), 2.0 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.6–1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.25 (1H, s, OH), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3).

2.) Methode B

[0082] 60%-iges Natriumhydrid (10 mg, 0,275 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (300 mg, 0,55 mmol) in Benzylalkohol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Argon 1,5 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 2,5 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (15 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3×15 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (1,5 ml) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 47:53) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (3×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (154 mg, 45%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

Vergleichsbeispiel 30

Herstellung von (2'R)-4'-Methylthio-4'-demethoxyhomoharringtonin:



[0083] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 9 resultierendem 4'-Methylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin (209 mg, 0,384 mmol) in trockenem Dichlormethan (1 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,608 ml, 3,46 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (12,2 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 29 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (n-Octadecylsilan, $15\ \mu\text{m}$ (20 g), Methanol/Puffer pH 3, 32:68) gereinigt und die zurückgehaltenen Fraktionen wurden vereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die zurückbleibende wässrige Phase (250 ml) auf pH 8 eingestellt, mit Dichlormethan (3×80 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (100 mg, 46,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

HRMS berechn. für $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_8\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 562,2475, beob. 562,2477.

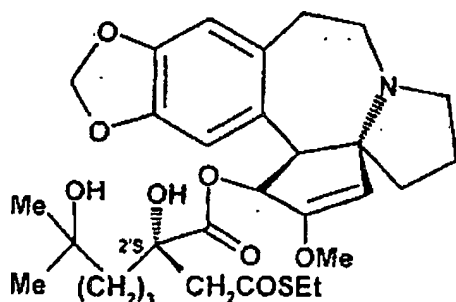
IR(Film)(cm^{-1}): 3513 (OH), 3369 (OH), 1744 (CO₂), 1688(COS), 1655 (C=C-O), 1503 (Ar), 1223 (C-O), 1150 (C-O), 1081 (C-O), 1035 (C-O), 911.

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)(δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17*), 6.54 (1H, s, H-14*), 6.01, (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.87 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.42 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.50 und 2.03 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.8$, CH_2COS), 2.40 (1H, m, H-11 α), 2.23 (3H, s, SCH_3), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.6-1.2 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 31

Herstellung von (2'S)-4'-Ethylthio-4'-demethoxyepihomoharringtonin:



[0084] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 10 resultierendem 4'-Ethylthio-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin (18 mg, 0,032 mmol) in trockenem Dichlormethan (90 μl) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (58 μl , 0,29 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (2 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 2 ml) bis zu pH 8 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×2 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (18 mg Rohprodukt, 76%) erhalten wurde. Das so

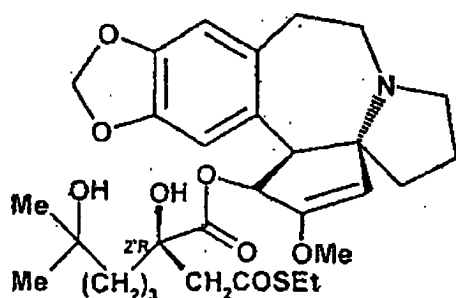
erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.66 (1H, s, H-17*), 6.59 (1H, s, H-14*), 5.95 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.2$, OCH_2O), 5.95 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.43 (1H, s, 2'-OH), 3.12 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.89 (2H, m, SCH_2CH_3), 2.79 (2H, m, CH_2COS), 2.58 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.40 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 6.9$, H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-0.6 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.24 (3H, t, $J = 7.4$, SCH_2CH_3), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 32

Herstellung von (2'R)-4'-Ethylthio-4'-demethoxyhomoharringtonin:



[0085] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 11 resultierendem 4'-Ethylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin (251 mg, 0,45 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,1 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,803 ml, 4,05 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (14,6 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 35,9 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99,5:0,5 bis 95:5) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (120 mg, 46%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

HRMS berechn. für $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 576,2631, beob. 576,2624.

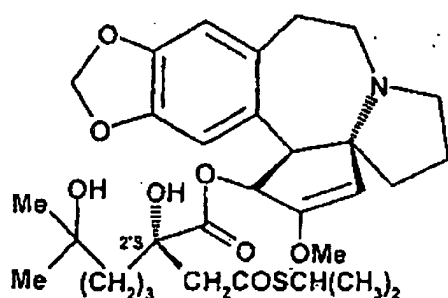
IR (Film)(cm^{-1}): 3514 (OH), 3391 (OH), 1744 (CO_2), 1687 (COS), 1656 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1159 (C-O), 1081 (C-O), 1035 (C-O), 911,

^1H NMR 404 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17*), 6.54 (1H, s, H-14*), 5.99 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.97 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.43 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.84 (2H, m, SCH_2CH_3), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.46 und 1.98 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.8$, CH_2COS), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.9$, H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.21 (3H, t, $J = 7.5$, SCH_2CH_3), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 33

Herstellung von (2'S)-4'-Isopropylthio-4'-demethoxyepihomoharringtonin:



[0086] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 12 resultierendem 4'-Isopropylthio-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin (28 mg, 0,049 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,14 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (88 μl , 0,44 mmol, HBr 30%

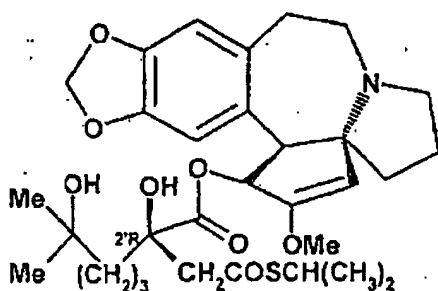
(Gew./Gew.) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (2 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 4 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×3 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (19 mg Rohprodukt, 66%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MMz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17), 6.59 (1H, s, H-14), 5.34 (1H, d, $J_{3-4} = 10,0$, H-3), 5.94 und 5.88 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.54 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (1H, s, OH), 3.11 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.77 (2H, m, CH_2COS), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.40 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 6.9$, H-11 α), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2-7), 1.7-0.6 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.29 und 1.27 (6H, 2d, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 34

Herstellung von (2'R)-4'-Isopropylthio-4'-demethoxyhomoharringtonin:



[0087] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 13 resultierendem 4'-Isopropylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin (267 mg, 0,467 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,1 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,839 ml, 4,2 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (15,6 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 38,2 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (118 mg, 43%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

HRMS berechn. für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_8\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 590,2788, beob. 590,2789.

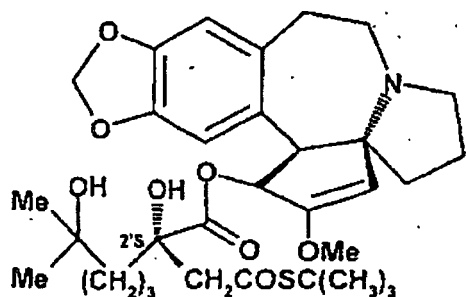
IR (Film)(cm^{-1}): 3521, (OH), 3385 (OH) 1743 (CO_2), 1681 (COS), 1656 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1223 (C-O); 1159 (C-O), 1082 (C-O), 1039 (C-O), 910.

^1H NMR 440 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.97 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.88 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.56 (1H, m, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.44 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, td, $J = 11.1$ und 6.8 , H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.40 und 1.92 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.6$, CH_2COS), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 13.9$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2-7), 1.6-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$): 1.27 und 1.25 (6H, 2d, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$).

Vergleichsbeispiel 35

Herstellung von (2'S)-4'-tert.-Butylthio-4'-demethoxyepihomoharringtonin:



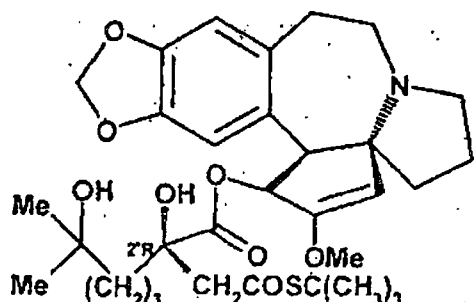
[0088] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 14 resultierendem 4'-tert.-Butylthio-4'-demethoxyanhydroepihomoharringtonin (60 mg, 0,102 mmol) in trockenem Dichlormethan (0,3 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,183 ml, 0,44 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (3 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 8,6 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×8 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (30 mg Rohprodukt, 48%) erhalten wurde. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17), 6.59 (1H, s, H-14), 5.96 und 5.89 (2H, 2d, $J = 1.3$, OCH_2O), 5.96 (1H, d, $J_{3-4} = 9.9$, H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.39 (1H, s, 2'-OH); 3.13 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.74 (2H, m, CH_2COS), 2.62 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.41 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$), 1.71 (2H, m, CH_2 -7), 1.6-0.8 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 36

Herstellung von (2'R)-4'-tert.-Butylthio-4'-demethoxyhomoharringtonin:



[0089] sZu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 15 resultierendem 4'-tert.-Butylthio-4'-demethoxyanhydrohomoharringtonin (216 mg, 0,37 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,1 ml) wurde unter Stickstoff bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,658 ml, 3,33 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (12,6 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 3 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 31,5 ml) bis zu pH 8-9 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (8 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 95:5) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (70 mg, 31,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

HRMS berechn. für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 604,2944, beob. 604,2940.

IR (Film)(cm^{-1}): 3514 (OH), 3369 (OH), 1744 (CO_2), 1679 (COS), 1655 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1159 (C-O), 1081 (C-O), 1035 (C-O), 910.

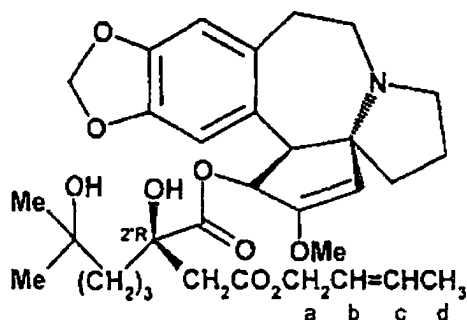
^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.96 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.89 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78

(1H, d, $J_{4-3} = 9.9$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.46 (1H, s, 2^*-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.32 und 1.81 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.5$, CH_2COS), 2.38 (1H, m, H-11 α), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.6-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.42 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (3H, s, CH_3), 1.175 (3H, s, CH_3).

Beispiel 37

Herstellung von (2'R)-4'-(But-2-enyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



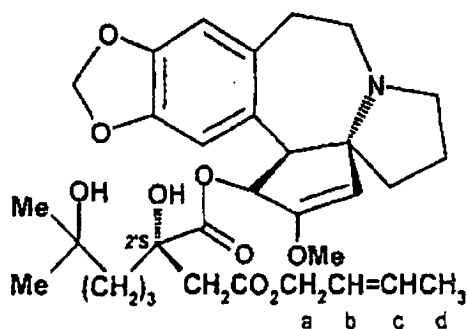
[0090] 60%-iges Natriumhydrid (15 mg, 0,366 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (500 mg, 0,917 mmol) in Crotylalkohol (1 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2,5 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 4 durch Zugabe von 1 N Salzsäure wurde die wässrige Phase mit Ether (3×10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (454 mg Rohprodukt, 70%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 55:45) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,2 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (122 mg, 30%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17*), 6.54 (1H, s, H-14*), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.86 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.5$, OCH_2O), 5.74 (1H, m, H-c), 5.53 (1H, m, H-b), 5.05 (1H, s, H-1), 4.46 und 4.35 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.3$, $J_{a-b} = 6.5$, CH_2 -a), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.55 (1H, s, 2^*-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.58 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, m, H-11 α), 2.25 und 1.90 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.4$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.72 (3H, dd, $J_{d-c} = 6.6$, $J_{d-b} = 1.2$, CH_{3-d}), 1.39 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.18 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$).

Beispiel 38

Herstellung von (2'S)-4'-(But-2-enyl)-4'-demethylepipihomoharringtonin:



[0091] 60%-iges Natriumhydrid (15 mg, 0,366 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (500 mg, 0,917 mmol) in Crotylalkohol (5 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 4 durch Zugabe von 1 N Salzsäure wurde die wässrige Phase mit Ether (3×10 ml) gewaschen und mit Wasser (50 ml) verdünnt. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10,6 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (5×15 ml) extrahiert.

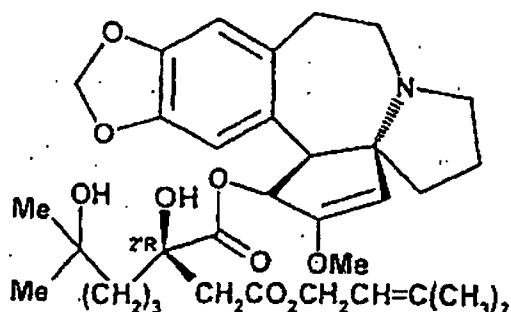
Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (456 mg Rohprodukt, 78%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μ m (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 65:35) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (56 \times 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (188 mg, 32%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17*), 6.60 (1H, s, H-14*), 5.94 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.94 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.2$, OCH_2O), 5.76 (1H, m, H-c), 5.54 (1H, m, H-b), 5.03 (1H, s, H-1), 4.49 (2H, m, CH_2 -a), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.61 und 2.52 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.7$, CH_2CO_2), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.39 (1H, dd, $J = 14.1$ und 6.8 , H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.72 (2H, m, CH_2 -7) und (3H, dd, $J_{d-c} = 6.5$, $J_{d-b} = 0.9$, CH_3 -d), 1.20 (3H, m, CH_2), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3), 1.06 (1H, m, CH_2), 0.93 (1H, m, CH_2), 0.736 (1H, m, CH_2).

Vergleichsbeispiel 39

Herstellung von (2'R)-4'-(3-Methyl-2-butenyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



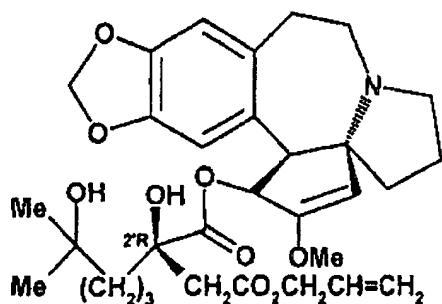
[0092] 60%-iges Natriumhydrid (29,4 mg, 0,735 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (500 mg, 0,917 mmol) in 3-Methyl-2-butenol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 1,5 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 2,5 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (15 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 \times 15 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (1,5 ml) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 \times 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (464 mg Rohprodukt, 85%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μ m (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 47:53) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (3 \times 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (266 mg, 48%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.88 und 5.84 (2H, 2d, $J = 1.5$, OCH_2O), 5.28 (1H, m, H-C=), 5.05 (1H, s, H-1), 4.54 und 4.42 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.4$, $J = 7.1$, OCH_2), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, dt, $J = 11.5$ und 7.0 , H-10 α), 2.58 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.24 und 1.89 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.4$, CH_2CO_2), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.77 (2H, m, CH_2 -7), 1.75 (3H, s, CH_3 -C=), 1.68 (3H, s, CH_3 -C=), 1.39 (6H, m, 3 \times CH_2), 1.19 (3H, s, CH_3), 1,18 (3H, s, CH_3).

Beispiel 40

Herstellung von (2'R)-4'-(2-Propenyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



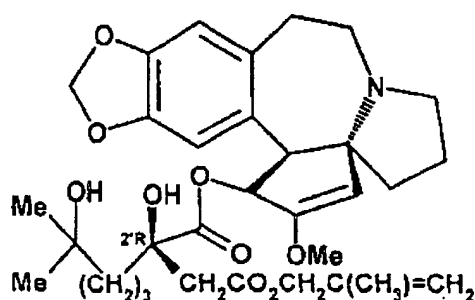
[0093] 60%-iges Natriumhydrid (29,8 mg, 0,745 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (508 mg, 0,932 mmol) in 2-Propenol (5 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 2,1 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (17 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 15 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (1,5 ml) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (417 mg Rohprodukt, 78%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 61,5:38,5) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (289 mg, 54%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d, J₃₋₄ = 9.8, H-3), 5.87 (1H, m, HC=), 5.85 (2H, m, OCH₂O), 5.30 (1H, m, J = 17.2, =CH₂), 5.22 (1H, m, J = 10.4, =CH₂), 5.05 (1H, s, H-1), 4.53 und 4.42 (2H, 2m, J_{AB} = 13.3, J = 5.6, OCH₂), 3.77 (1H, d, J₄₋₃ = 9.8, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.94 (1H, dt, J = 11.0 und 6.9, H-10α), 2.59 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.38 (1H, dd, J_{AB} = 14.0, J = 6.7, H-11α), 2.28 und 1.90 (2H, 2d, J_{AB} 16.5, CH₂CO₂), 2.05 (1H, m, H-6_A), 1.90 (1H, m, H-6_B), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.5-1.1 (6H, m, 3 × CH₂), 1.29 (1H, s, 4''-OH), 1.18 (6H, 2s, 2 × CH₃).

Beispiel 41

Herstellung von (2'R)-4'-(2-Methyl-2-propenyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



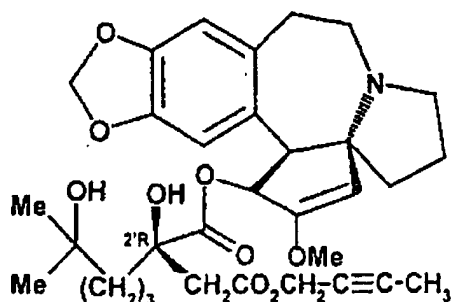
[0094] 60%-iges Natriumhydrid (23,5 mg, 0,470 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (400 mg, 0,734 mmol) in 2-Methyl-2-propenol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 2 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (15 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (4 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (302 mg Rohprodukt, 70%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 55:45) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,9 ml) bis auf pH 9,8 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (183 mg, 43%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.85 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.96 und 4.91 (2H, 2s, $=\text{CH}_2$), 4.47 und 4.33 (2H, 2d, $J_{AB} = 13.3$, OCH_2), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, dt, $J = 11.0$ und 6.8 , H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.30 und 1.92 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.5$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.73 (3H, s, CH_3 -C=), 1.5-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$).

Beispiel 42

Herstellung von (2'R)-4'-(2-Butinyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



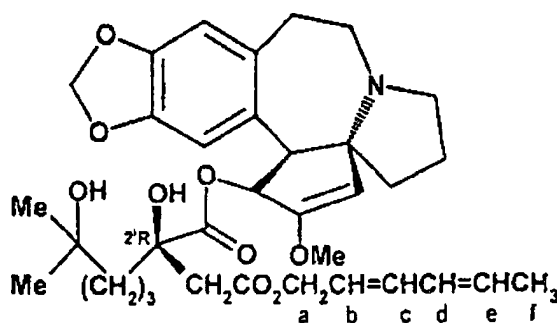
[0095] 60%-iges Natriumhydrid (30 mg, 0,75 mmol) wurde (in 5 Teilen bei $t = 0$, $t = 1,5$, $t = 3,5$, $t = 5$ und $t = 24$ h) unter Rühren bei Umgebungstemperatur unter Argon zu einer Lösung von Homoharringtonin (510 mg, 0,936 mmol) in 2-Butinol (2,9 ml) zugegeben. 2 h nach der letzten Zugabe wurde die Mischung durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (17 ml) auf pH 2,1 eingestellt und die wässrige Phase wurde mit Ether (3×10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (368 mg Rohprodukt, 67,5%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 65:35) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,4 ml) bis auf pH 10 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (171 mg, 46,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d, $J_{3-4} = 9.5$, H-3), 5.94 und 5.87 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.5$, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.60 und 4.48 (2H, 2dq, $J_{AB} = 15.2$, $J = 2.4$, OCH_2), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.59 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 13.9$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.30 und 1.88 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.5$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.88 (1H, m, H-6 $_B$), 1.86 (3H, t, $J = 2.4$, CH_3 -C \equiv), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3).

Beispiel 43

Herstellung von (2'R)-4'-(Hexa-2,4-dienyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



[0096] 60%-iges Natriumhydrid (8,8 mg, 0,22 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (300 mg, 0,55 mmol) in (E,E)-Hexa-1,4-dienol (3 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei 35°C 1 h 45

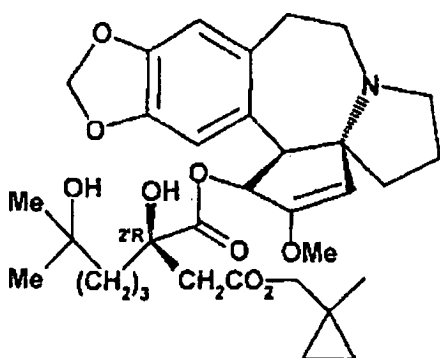
min unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (9 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 6 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) bis auf pH 10 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (4 × 6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (224 mg Rohprodukt, 67%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 40:60) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit Ether (10 ml) gewaschen, mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (175 mg, 43%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 404 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.53 (1H, s, H-14), 6.22 (1H, dd, $J_{c-b} = 15.2$, $J_{c-d} = 10.5$, H-c), 6.06 (1H, ddd, $J_{d-e} = 15.0$, $J_{d-c} = 10.6$, $J_{d-f} = 1.4$, H-d), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.84 und 5.83 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.5$, OCH_2O), 5.76 (1H, dq, $J_{e-d} = 15.0$, $J_{e-f} = 6.8$, H-e), 5.56 (1H, dt, $J_{b-c} = 15.3$, $J_{b-a} = 6.6$, H-b), 5.05 (1H, s, H-1), 4.53 und 4.42 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.8$, $J_{a-b} = 6.6$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.70 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, dt, $J = 11.5$ und 6.9, H-10 α), 2.58 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.26 und 1.88 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.4$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.77 (3H, d, $J \sim 6$, $\text{CH}_3\text{-f}$) und (2H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$), 1.5-1.1 (6H, m, 3 × CH_2), 1.28 (1H, s, 4"-OH), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 44

Herstellung von (2'R)-4'-(Methylcyclopropyl)methyl-4'-demethylhomoharringtonin:



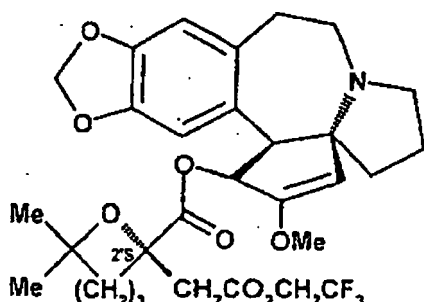
[0097] 60%-iges Natriumhydrid (3,8 mg, 0,095 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (263 mg, 0,482 mmol) in (1-Methylcyclopropyl)methanol (2,3 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 20 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 2 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (9 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (231 mg Rohprodukt, 80%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 50:50) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,4 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (173 mg, 69%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d, $J_{3-4} = 9.6$, H-3), 5.86 (2H, s, OCH_2O), 5.06 (1H, s, H-1), 3.86 und 3.72 (2H, 2d, $J_{AB} = 11.2$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α), 2.58 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.28 und 1.95 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.3$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$), 1.5-1.1 (6H, m, 3 × CH_2), 1.29 (1H, s, 4"-OH), 1.19 (6H, 2s, 2 × CH_3), 1.09 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-c}$), 0,44 und 0,35 (4H, 2m, $\text{CH}_2\text{-d,e}$).

Vergleichsbeispiel 45

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'S)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)carbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyran-carboxylat oder 4'-(2,2,2-Trifluorethyl)-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin:



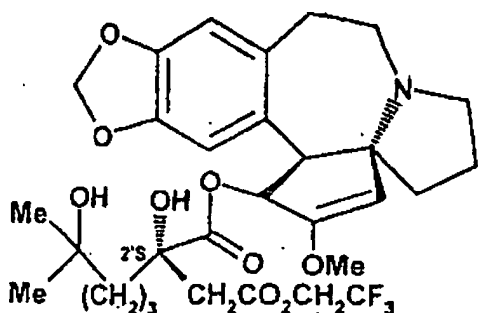
[0098] Zu einer gerührten Mischung von 4'-Demethylanhydroepihomoharringtonin (1 g, 1,947 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 ml) wurden unter Argon bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (270 µl, 1,947 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (305 µl, 1,947 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (476 mg, 3,896 mmol) und 2,2,2-Trifluorethanol (280 µl, 3,899 mmol) in trockenem Dichlormethan (3 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 20 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (19 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (27 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (27 ml), mit Kochsalzlösung (27 ml) gewaschen. Nach einer letzten Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (27 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (10 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 80:20) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (838 mg, 72%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-14*), 6.57 (1H, s, H-17*), 5.83 (3H, m, H-3 + OCH₂O), 5.02 (1H, s, H-1), 4.43 und 4.33 (2H, 2dq, J_{AB} = 12.7, JH-F = 8.6, OCH₂CF₃), 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.23 (1H, m, H-11β), 3.09 (1H, m, H-8α), 2.94 (1H, dt, J = 11.6 und 7.2, H-10α), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.39 (1H, m, H-11α), 2.18 und 1.84 (2H, 2d, J_{AB} = 14.5, CH₂CO₂), 2.01 (1H, m, H-6_A), 1.89 (1H, m, H-6_B), 1.74 (2H, m, CH₂-7), 1.5-1.2 (6H, m, 3 × CH₂), 1.10 (3H, s, CH₃), 1.03 (3H, s, CH₃).

Vergleichsbeispiel 46

Herstellung von (2'S)-4'-(2,2,2-Trifluorethyl)-4'-demethylepihomoharringtonin:



[0099] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 45 resultierendem 4'-(2,2,2-Trifluorethyl)-4'-demethylanhydroepihomoharringtonin (300 mg, 0,504 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,55 ml) wurde unter Argon bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (0,903 ml, 4,53 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (14 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 2,75 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 25 ml) bis zu pH 8,7 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3 × 11,4 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 µm (15 g), Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 90:10) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (211 mg, 68%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigen-

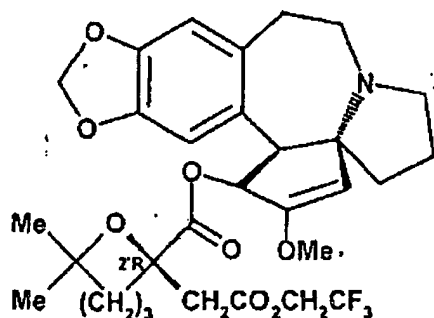
schaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17*), 6.60 (1H, s, H-14*), 5.94 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.3$, OCH_2O), 5.93 (1H, d, H-3), 5.05 (1H, s, H-1), 4.53 und 4.32 (2H, 2dq, $J_{AB} = 12.6$, $J_{H-F} = 8.4$, OCH_2CF_3), 3.79 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.36 (1H, s, 2'-OH), 3.08 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.93 (1H, m, H-10 α), 2.70 und 2.64 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.8$, CH_2CO_2), 2.57 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.8$, H-11 α), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$), 1.89 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.34 (1H, s, 4''-OH), 1.3-1.15 (3H, m, CH_2), 1.17 (3H, s, CH_3), 1.16 (3H, s, CH_3), 1.03 (1H, m, CH_2), 0.97 (1H, m, CH_2), 0.70 (1H, m, CH_2).

Vergleichsbeispiel 47

Herstellung von (-)-Cephalotaxyl-(2'R)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)carbonylmethyl-6,6-dimethyl-2-tetrahydropyran-carboxylat oder 4'-(2,2,2-Trifluorethyl)-4'-demethylanhydrohomoharringtonin:



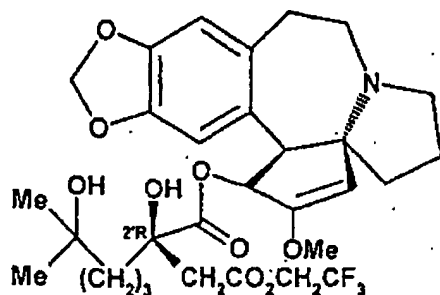
[0100] Zu einer gerührten Mischung von 4'-Demethylanhydrohomoharringtonin (723 mg, 1,407 mmol) in trockenem Dichlormethan (5,1 ml) wurden unter Argon bei 0°C Triethylamin (getrocknet über Kaliumhydroxid) (196 μl , 1,408 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (220 μl , 1,407 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2,5 h wurde eine Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (344 mg, 2,816 mmol) und 2,2,2-Trifluorethanol (202 μl , 2,813 mmol) in trockenem Dichlormethan (2,2 ml) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 17 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (14 ml) verdünnt. Die resultierende organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (19 ml), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (19 ml), mit Kochsalzlösung (19 ml) gewaschen. Nach einer letzten Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (19 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (10 g), Dichlormethan/Methanol, 99:1 bis 90:10) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (523 mg, 77%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.58 (1H, s, H-14), 5.88 (1H, d, H-3), 5.86 und 5.79 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.41 und 4.35 (2H, 2m, OCH_2CF_3), 3.80 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.12 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.37 (1H, dd, $J = 14.1$ und 6.7, H-11 α), 2.20 und 1.68 (2H, 2d, $J_{AB} = 14.7$, CH_2CO_2), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$), 1.93 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.7-1.2 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.10 (3H, s, CH_3), 1.04 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 48

Herstellung von (2'R)-4'-(2,2,2-Trifluorethyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



[0101] Zu einer gerührten Lösung von aus Beispiel 47 resultierendem 4'-(2,2,2-Trifluorethyl)-4'-demethylan-

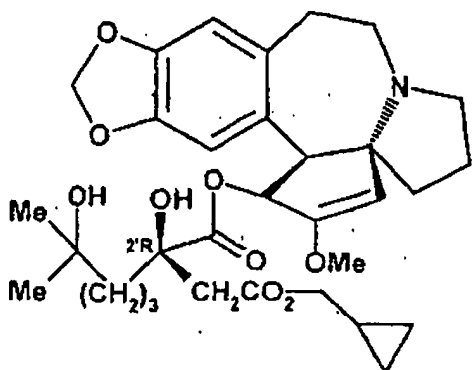
hydrohomoharringtonin (507 mg, 0,851 mmol) in trockenem Dichlormethan (2,6 ml) wurde unter Argon bei -10°C eine kommerzielle Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure (1,525 ml, 7,659 mmol, HBr 30% (Gew./Gew.)) hinzugegeben. Nach Rühren bei -10°C für 3 h wurde Wasser (24 ml) zugegeben und die Temperatur wurde auf 20°C erhöht. Nach Rühren bei 20°C für 2,75 h wurde eine Natriumcarbonatlösung (0,76 M, 44 ml) bis zu pH 8,5 zugegeben. Die resultierende wässrige Phase wurde nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Dichlormethan (3×19 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (508 mg Rohprodukt, 97%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 60:40 bis 20:80) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,4 ml) bis auf pH 9,6 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (12×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (122 mg, 23%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.86 und 5.84 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.2$, OCH_2O), 4.42 und 4.26 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.7$, $J_{H-F} = 8.4$, OCH_2CF_3), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.45 (1H, s, 2'-OH), 3.14 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.39 (1H, m, H-11 α), 2.37 und 1.93 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.5$, CH_2CO_2), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$), 1.92 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.55-1.15, (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.25 (1H, s, 4''-OH), 1.19 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$).

Vergleichsbeispiel 49

Herstellung von (2'R)-4'-Cyclopropylmethyl-4'-demethylhomoharringtonin:



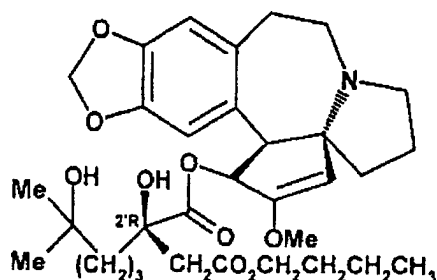
[0102] 60%-iges Natriumhydrid (3,2 mg, 0,08 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (210 mg, 0,385 mmol) in Cyclopropylmethanol (1,53 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2,5 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,8 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (6 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3×5 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,3 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (175 mg Rohprodukt, 78%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 57:43) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,4 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (170 mg, 51 %) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.87 und 5.86 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.3$, OCH_2O), 5.06 (1H, s, H-1), 3.83 und 3.77 (2H, 2dd, $J_{AB} = 11.4$, $J_{a-b} = 1.3$, CH_2 -a), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} \sim 10$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.55 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α), 2.61 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.39 (1H, dd, $J_{AB} = 14.1$, $J = 6.8$, H-11 α), 2.27 und 1.93 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.3$, CH_2CO_2), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$), 1.93 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.5-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3), 1.06 (1H, m, H-b), 0.55 und 0.24 (4H, 2m, CH_2 -c,d).

Beispiel 50

Herstellung von (2'R)-4'-Butyl-4'-demethylhomoharringtonin:



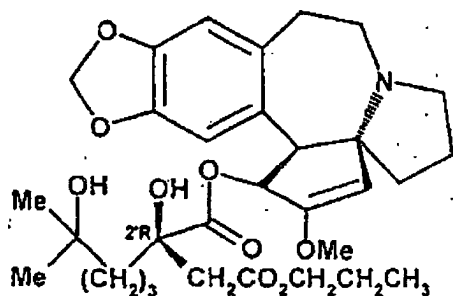
[0103] 60%-iges Natriumhydrid (4,95 mg, 0,124 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (225 mg, 0,4125 mmol) in n-Butanol (2,25 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 20 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (6 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 6 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,43 ml) bis auf pH 10 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (10 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (178 mg Rohprodukt, 74%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 50:50) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,4 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (8 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (107 mg, 44%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, J_{3,4} = 9.7, H-3), 5.86 (2H, s, OCH₂O), 5.05 (1H, s, H-1) 4.02 und 3.92 (2H, d, J_{AB} = 10.8, J_{a-b} = 6.8, CH₂-a), 3.78 (1H, d, J_{4,3} = 9.8, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.11 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.95 (1H, m, H-10α), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.39 (1H, dd, J = 14.1 und 6.8, H-11α), 2.25 und 1.92 (2H, d, J_{AB} = 16.3, (CH₂CO₂), 2.03 (1H, m, H-6_A), 1.92 (1H, m, H-6_B), 1.76 (2H, m, CH₂-7), 1.55 (2H, m, CH₂-b), 1.45-1.15 (8H, m, CH₂-c und 3 × CH₂), 1.19 (3H, s, CH₃), 1.18 (3H, s, CH₃), 0.92 (3H, t, J = 7.3, CH₃-d)

Vergleichsbeispiel 51

Herstellung von (2'R)-4'-Propyl-4'-demethylhomoharringtonin:



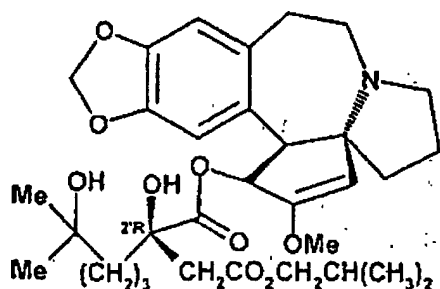
[0104] 60%-iges Natriumhydrid (8,9 mg, 0,223 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (405 mg, 0,742 mmol) in n-Propanol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 1,5 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (12 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (0,8 ml) bis auf pH 9,6 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (374 mg Rohprodukt, 88%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 62:38 bis 50:50) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak (0,8 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (244 mg, 57%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3), 5.86 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 3.97 und 3.89 (2H, ddt, $J_{AB} = 10.6$, $J_{a-b} = 6.8$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J = 14.0$ und 6.7, H-11 α), 2.25 und 1.92 (2H, d, $J_{AB} = 16.3$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$), 1.60 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-b}$), 1.5-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$, $\text{CH}_3\text{-c}$)

Vergleichsbeispiel 52

Herstellung von (2'R)-4'-Isobutyl-4'-demethylhomoharringtonin:



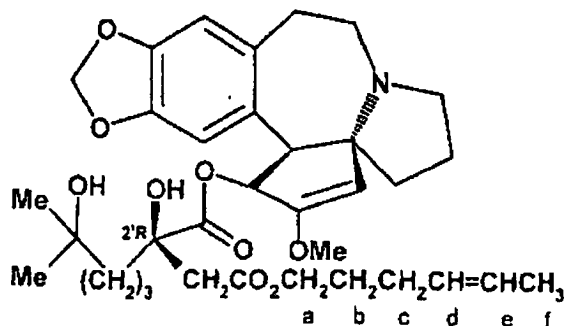
[0105] 60%-iges Natriumhydrid (8,8 mg, 0,220 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (3975 mg, 0,7282 mmol) in Isobutanol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 1,5 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,8 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (11 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3×8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,7 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (316 mg Rohprodukt, 768%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 50:50) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (254 mg, 61 %) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.82 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.5$, H-3), 5.86 (2H, s, OCH_2O), 5.06 (1H, s, H-1), 3.81 und 3.71 (2H, ddt, $J_{AB} = 10.7$, $J_{a-b} = 6.7$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.5$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.11 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2,94(1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J = 14.1$ und 6.8, H-11 α), 2.26 und 1.94 (2H, d, $J_{AB} = 16.3$, CH_2CO_2), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.85 (1H, m, H-b), 1.76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$), 1,5-1.15 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$), 0.91 (3H, d, $J_{c-b} = 6.8$, $\text{CH}_3\text{-c}$), 0.90 (3H, d, $J_{d-b} = 6.8$, $\text{CH}_3\text{-d}$).

Beispiel 53

Herstellung von (2'R)-4'-(Hex-4-enyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



[0106] 60%-iges Natriumhydrid (10,96 mg, 0,274 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (374 mg, 0,685 mmol) in 4-Hexenol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 45 min unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (12 ml)

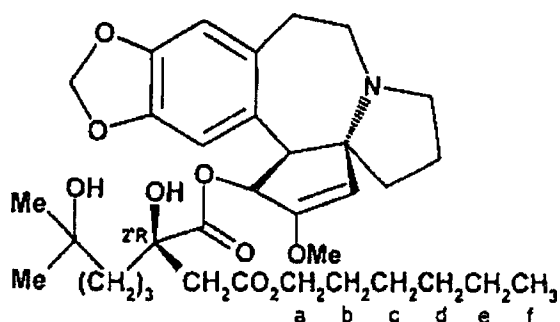
wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (358 mg Rohprodukt, 85%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 30:70) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit Ether (5 ml), Dichlormethan (5 ml) gewaschen, mit 25%-igem Ammoniak (0,8 ml) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (226 mg, 54%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, J₃₋₄ = 9.7, H-3), 5.85 (2H, s, OCH₂O), 5.42 (2H, m, H-e,d), 5.05 (1H, s, H-1), 3.99 und 3.92 (2H, 2m, CH₂-a), 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.94 (1H, m, H-10α), 2.59 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.38 (1H, dd, J = 14.0 und 6.7, H-11α), 2.24 und 1.92 (2H, 2d, J_{AB} = 16.2, CH₂CO₂), 2.0 (3H, m, H-6_A und CH₂-c), 1.92 (1H, m, H-6_B), 1.76 (2H, m, CH₂-7), 1.63 (5H, m, CH₂-b und CH₃-f), 1.5-1.1 (6H, m, 3 × CH₂), 1,18 (6H, 2s, 2 × CH₃).

Beispiel 54

Herstellung von (2'R)-4'-(Hexyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



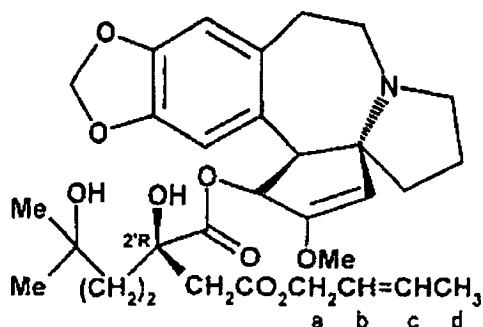
[0107] 60%-iges Natriumhydrid (6,6 mg, 0,16 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (300 mg, 0,55 mmol) in n-Hexanol (3 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 1,5 h unter Argon gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (5 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 30:70) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum und Einstellen auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (5 ml) wurde die resultierende wässrige Phase mit Ether (3 × 5 ml) gewaschen, mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (158 mg, 47%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, J₃₋₄ = 9.8, H-3), 5.86 (2H, s, OCH₂O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.0 und 3.91 (2H, 2m, CH₂-a), 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.9, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.94 (1H, m, H-10α), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.39 (1H, dd, J = 13.8 und 6.7, H-11α), 2.25 und 1.92 (2H, 2d, J_{AB} = 16.2, CH₂CO₂), 2.17 (1H, m, H-6_A), 1.92 (1H, m, H-6_B), 1.76 (2H, m, CH₂-7), 1.56 (2H, m, CH₂-b), 1.5-1.1 (12H, m, CH₂-c,d,e und 3 × CH₂), 1.19 (3H, s, CH₃), 1.18 (3H, s, CH₃), 0,89 (3H, t, J = 6.83, CH₃-f)

Beispiel 55

Herstellung von (2'R)-4'-(But-2-enyl)-4'-demethylharringtonin:



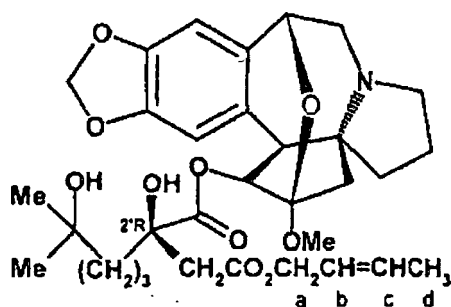
[0108] 60%-iges Natriumhydrid (7,4 mg, 0,188 mmol) wurde zu einer Lösung von Harringtonin (250 mg, 0,471 mmol) in Crotylalkohol (2,5 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2,5 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 4 durch Zugabe von 1 N Salzsäure wurde die wässrige Phase mit Ether (3×10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (268 mg Rohprodukt, 99,50%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan $12 \mu\text{m}$ (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 65:35 bis 60:40) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,2 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (157 mg, 58,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3,4} = 9,7$, H-3), 5.85 (2H, s, OCH_2O), 5.75 (1H, dq, $J_{c-b} = 15,3$, $J_{c-d} = 6,4$, H-c), 5.55 (1H, dtq, $J_{b-c} = 15,3$, $J_{b-a} = 6,4$, $J_{b-d} = 1,7$, H-b), 5.07 (1H, s, H-1), 4.47 und 4.35 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12,3$, $J_{p-b} = 6,5$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.78 (1H, d, $J_{4,3} = 9,6$, H-4), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.63 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α), 2.58 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.398 (1H, m, H-11 α), 2.28 und 1.89 (2H, 2d, $J_{AB} = 16,4$, CH_2CO_2), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$), 1.89 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$), 1.72 (3H, dd, $J_{d-c} = 6,6$, $J_{d-b} = 1,2$, $\text{CH}_3\text{-d}$), 1.60 (3H, m, CH_2), 1.25 (1H, m, CH_2), 1.17 (3H, s, CH_3), 1.14 (3H, s, CH_3).

Beispiel 56

Herstellung von 4-(2-Butenyl)-(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl)succinat von (-)-Drupacin:



[0109] 60%-iges Natriumhydrid (14 mg, 0,358 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-Methyl-(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl)succinat von (-)-Drupacin (500 mg, 0,8 mmol) in Crotylalkohol (4,5 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2,5 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 4 durch Zugabe von 1 N Salzsäure wurde die wässrige Phase mit Ether (3×10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (366 mg Rohprodukt, 74%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan $12 \mu\text{m}$ (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 57:43) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10,6 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (132

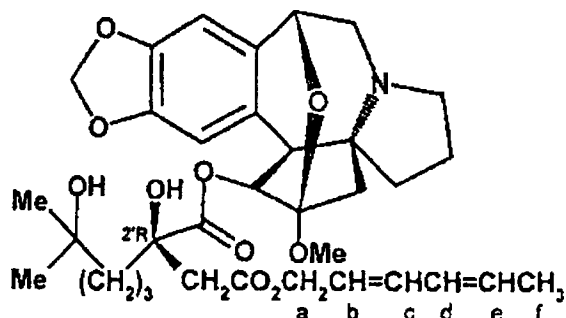
mg, 27%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17*), 6.46 (1H, s, H-14*), 5.90 und 5.87 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.5$, OCH_2O), 5.79 (1H, m, H-c), 5.57 (1H, m, H-b), 5.23 (1H, d, $J_{3-4} = 9.6$, H-3), 4.86 (1H, d, $J_{11-10A} = 4.3$, H-11), 4.56 und 4.45 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.3$, $J_{a-b} = 6.6$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.56 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.41 (3H, s, OCH_3), 3.12 (1H, dd, $J_{AB} = 13.2$, $J_{10A-11} = 4.9$, H-10_A), 3.08 (1H, m, H-8 α), 2.97 (1H, d, $J_{AB} = 13.1$, H-10_B), 2.67 (1H, d, $J_{AB} = 14.0$, H-1A), 2.40 (1H, -q, $J = 8.7$, H-8 β), 2.29 und 1.96 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.4$, CH_2CO_2), 2.19 (1H, m, H-6_A), 2.04 (1H, m, H-6_B), 1.9-1.1 (8H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$ und $3 \times \text{CH}_2$), 1.73 (3H, dd, $J_{d-c} = 6.5$, $J_{d-b} = 1.1$, $\text{CH}_3\text{-d}$), 1.55 (1H, d, $J_{AB} = 14.0$, H-1_B), 1.18 (3H, s, CH_3), 1.16 (3H, s, CH_3).

Beispiel 57

Herstellung von 4-(Hexa-2,4-dienyl)-(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl)succinat von (-)-Drupacin:



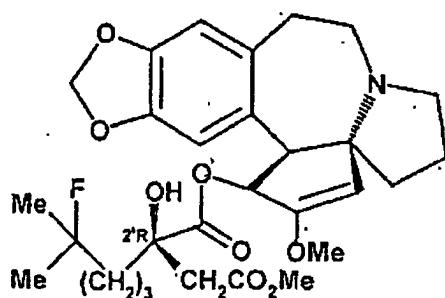
[0110] 60%-iges Natriumhydrid (6,8 mg, 0,272 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-Methyl-(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl)succinat von (-)-Drupacin (200 mg, 0,34 mmol) in Hexa-2,4-dienol (2 ml) gegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur 2 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,5 durch Zugabe von 1 N Salzsäure (7 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3×10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (5×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (182 mg Rohprodukt, 86%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan $12 \mu\text{m}$ (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 40:60) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 1 N Salzsäure auf pH 1,5 eingestellt, mit Ether (3×10 ml) gewaschen, mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10,6 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (5×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (50 mg, 23,5%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17*), 6.46 (1H, s, H-14*), 6.26 (1H, dd, $J_{c-b} = 15.2$, $J_{c-d} = 10.5$, H-c), 6.05 (1H, m, H-d), 5.88 und 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.3$, OCH_2O), 5.76 (1H, m, H-e), 5.60 (1H, m, H-b), 5.23 (1H, d, $J_{3-4} = 9.6$, H-3), 4.86 (1H, d, $J_{11-10A} = 4.3$, H-11), 4.63 und 4.52 (2H, 2dd, $J_{AB} = 12.9$, $J_{a-b} = 6.6$, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.55 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.41 (3H, s, OCH_3), 3.11 (1H, dd, $J_{AB} = 13.3$, $J_{10A-11} = 4.9$, H-10_A), 3.06 (1H, m, H-8 α), 2.95 (1H, d, $J_{AB} = 13.1$, H-10_B), 2.66 (1H, d, $J_{AB} = 14.0$, H-1A), 2.42 (1H, m, H-8 β), 2.30 und 1.96 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.5$, CH_2CO_2), 2.19 (1H, m, H-6_A), 2.05 (1H, m, H-6_B), 1.77 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-7}$) und (3H, d, $J_{f-e} = 6.2$, $\text{CH}_3\text{-f}$), 1.6-1.1 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.55 (1H, d, $J_{AB} = 14.0$, H-1_B), 1.17 (3H, s, CH_3), 1.16 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 58

Herstellung von (2'R)-4''-Fluor-4''-desoxyhomoharringtonin:



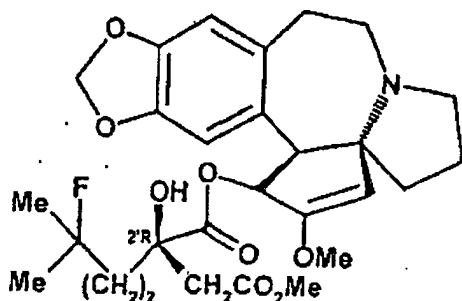
[0111] Zu einer gerührten Lösung von Homoharringtonin (20 mg, 0,037 mmol) in trockenem Dichlormethan (1,5 ml) wurde unter Stickstoff bei -40°C langsam DAST (25 μl , 0,185 mmol) zugesetzt. Nach Rühren bei -20°C für 3 h wurde eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (2 ml) zugegeben, die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen, wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das resultierende Rohprodukt (13 mg) wurde durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid 15-40 μm (0,2 g), Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 98:2) gereinigt, wodurch die erwartete Verbindung (4 mg, 20%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.08 (1H, d, $J_{3-4} = 9.3$, H-3), 5.87 und 5.86 (2H, 2d $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.04 (1H, s, H-1), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.57, (3H, s, OCH_3), 3.39 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, m, $J = 14$ und 6.8, H-11 α), 2.26 und 1.89 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.4$, CH_2CO_2), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.6-1.2 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.34 (3H, d, $J_{\text{H-F}} = 21.4$, CH_3), 1.28 (3H, d, $J_{\text{H-F}} = 21.4$, CH_3).

Vergleichsbeispiel 59

Herstellung von (2'R)-3"-Fluor-3"-desoxyharringtonin:



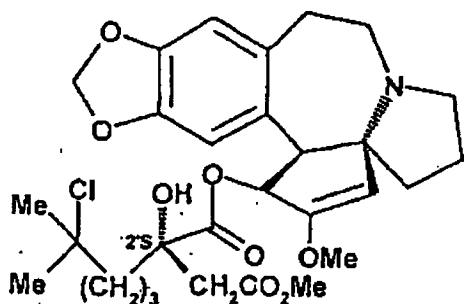
[0112] Zu einer gerührten Lösung von Harringtonin (50 mg, 0,094 mmol) in trockenem Dichlormethan (3,5 ml) wurde unter Stickstoff bei -40°C langsam DAST (62 μl , 0,47 mmol) zugesetzt. Nach Rühren bei -20°C für 3 h wurde eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) zugegeben, die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 ml), mit Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 45:65) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak auf pH 8,6 eingestellt und mit Dichlormethan (5×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (11 mg, 22%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 440 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.01 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.87 und 5.856 (2H, 2d $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.57 (3H, s, OCH_3), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, m, $J = 14$ und 6.8, H-11 α), 2.29 und 1.90 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.6$, CH_2CO_2), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.7-1.1 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.30 (3H, d, $J_{\text{H-F}} = 21.4$, CH_3), 1.29 (3H, d, $J_{\text{H-F}} = 21.4$, CH_3).

Vergleichsbeispiel 60

Herstellung von (2'S)-4"-Chlor-4"-desoxyepihomoharringtonin:



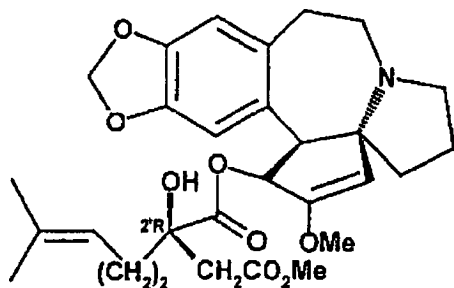
[0113] Zu einer gerührten Lösung von Epihomoharringtonin (100 mg, 0,18 mmol) in trockenem Chloroform (2 ml) wurde unter Stickstoff SOCl_2 (131 μl , 1,8 mmol) zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2 h wurde eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) zugegeben, die resultierende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (104 mg Rohprodukt, 100%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17), 6.59 (1H, s, H-14), 5.95 und 5.87 (2H, 2d $J_{AB} = 1.2$, OCH_2O), 5.94 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.04 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.56 (3H, s, OCH_3), 3.58 (1H, s, 2'-OH), 3.11 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.93 (1H, m, H-10 α), 2.62 und 2.54 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.5$, CH_2CO_2), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.39 (1H, m, J = 13.9 und 6.6, H-11 α), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$), 1.76 (2H, m, CH_2 -7), 1.7-0.7 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.53 (3H, s, CH_3), 1.52 (3H, s, CH_3).

Vergleichsbeispiel 61

Herstellung von 4-Methyl-(2R)-2-hydroxy-2-(4-methylpent-3-enyl)succinat von (-)-Cephalotaxin:



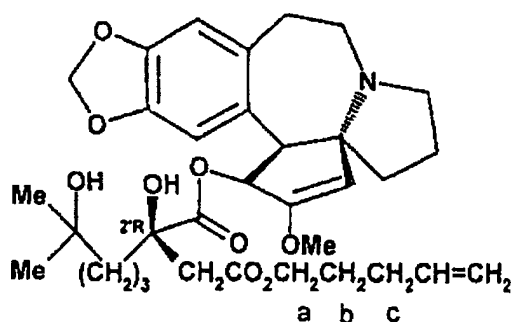
[0114] Zu einer gerührten Lösung von Homoharringtonin (100 mg, 0,18 mmol) in trockenem Pyridin (2 ml) wurde unter Stickstoff bei -5°C POCl_3 (170 μl , 1,8 mmol) zugegeben. Nach Rühren bei -5°C für 20 h und Einstellen auf pH 0,5 durch Zugabe von 50%-iger Salzsäure (9 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3×10 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (5×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 μm (100 g), Puffer pH 3/Methanol, 45:55) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 1 N Salzsäure auf pH 1,5 eingestellt, mit Ether (3×10 ml) gewaschen, mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 10,6 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (5×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (20 mg, 21 %) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.0 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.88 und 5.83 (2H, 2d $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O), 5.06 (1H, s, H-1), 5.01 (1H, m, =CH), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.58 (3H, s, OCH_3), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.14 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.96 (1H, m, H-10 α), 2.39 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.39 (1H, m, J = 14.1 und 6.7, H-11 α), 2.27 und 1.89 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.4$, CH_2CO_2), 2.1-1.9 (3H, m, CH_2 -6 + CH_2), 2.1-1.9 (3H, m, CH_2 -7 + CH_2), 1.66 (3H, s, CH_3), 1.56 (3H, s, CH_3), 1.42 (2H, m, CH_2).

Beispiel 62

Herstellung von (2'R)-4'-(4-Pentenyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



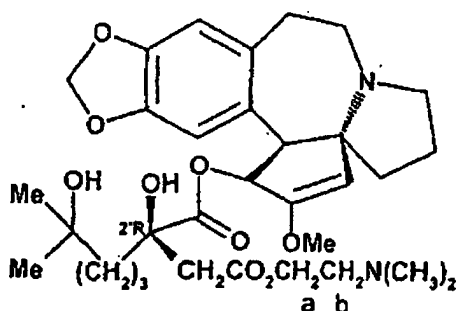
[0115] 60%-iges Natriumhydrid (7,1 mg, 0,177 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (322 mg, 0,590 mmol) in 4-Penten-1-ol (3,2 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Argon 2 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,9 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (11 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 6 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak (5 Tropfen) alkalisch gemacht und wurde mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (230 mg Rohprodukt, 65%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 50:50) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit Ether (10 ml) gewaschen und mit 25%-igem Ammoniak (5 Tropfen) bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (149 mg, 42%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.85 (2H, s, OCH₂O), 5.80 (1H, m, CH=), 5.05 (1H, s, H-1), 5.03 (2H, m, =CH₂), 3.98 (2H, m, CH₂-a), 3.77 (1H, q, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.12 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.94 (1H, dt, $J = 11.2$ und 6.9, H-10α), 2.58 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11α), 2.25 und 1.92 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.3$, CH₂=CO₂), 2.09 (2H, q, $J = 7.2$, CH₂-c), 2.03 (1H, m, H-6_A), 1.90 (1H, m, H-6_B), 1.75 (2H, m, CH₂-7), 1.67 (2H, qt, $J = 7.4$, CH₂-b), 1.50-1.30 (6H, m, 3 × CH₂), 1.29 (1H, s, 4''-OH), 1.18 und 1.19 (6H, 2s, 2 × CH₃).

Vergleichsbeispiel 63

Herstellung von (2'R)-4'-(Dimethylaminoethyl)-4'-demethylhomoharringtonin:



[0116] 60%-iges Natriumhydrid (5,8 mg, 0,145 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (400 mg, 0,733 mmol) in N,N-Dimethylethanol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Argon 2 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,5 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (20 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak alkalisch gemacht (pH = 8-9) und wurde mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (quantitativ). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 100:0, dann 95:5, 90:10, 80:20) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit Ether (10 ml) gewaschen und mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,5 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete

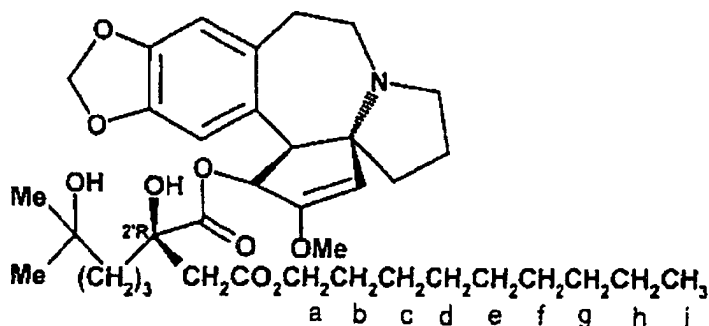
Verbindung (266 mg, 60%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.60 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.02 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 5.84 (2H, s, OCH_2O), 5.04 (1H, s, H-1), 4.43 (1H, ddd, $J = 11.8$, $J = 8.0$, $J = 4.0$, H- α), 3.79 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.74 (1H, m, H- α), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.12 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.94 (1H, dt, $J = 11.2$ und 6.9 , H-10N), 2.58 (2H, m, H-8N + H-10N), 2.49 (1H, ddd, $J = 12.6$, $J = 8.0$, $J = 4.3$, H-bN), 2.37 (1H, dd, $J_{AB} = 14.3$, $J = 6.7$, H-11 α), 2.34 (1H, m, H-6 $_A$), 2.22 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.22 und 2.11 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.5$, CH_2CO_2), 2.03 (1H, m, H-6 $_B$), 1.89 (1H, ddd, $J = 12.1$, $J = 7.7$, $J = 4.3$, H-b β), 1.75 (2H, m, CH_2 -7), 1.50-1.20 (7H, m, $3 \times \text{CH}_2$ und 4"-OH), 1.19 und 1.18 (6H, 2s, $2 \times \text{CH}_3$).

Beispiel 64

Herstellung von (2'R)-4'-Nonyl-4'-demethylhomoharringtonin:



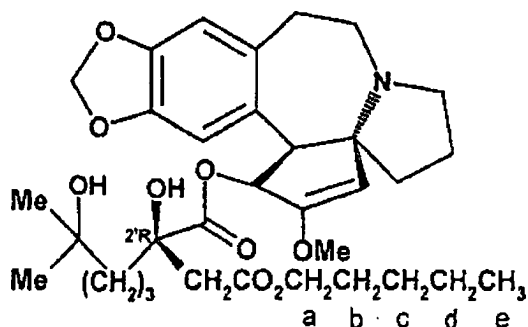
[0117] 60%-iges Natriumhydrid (8,9 mg, 0,223 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (405 mg, 0,742 mmol) in N-Nonanol (4 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Argon 3 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,3 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (13 ml) wurde die wässrige Phase mit Petrolether (8 ml) gewaschen und die resultierende organische Phase wurde mit 0,1 N Salzsäure (5 ml) extrahiert. Dies wurde einmal wiederholt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Ether (8 ml) gewaschen, dann wurden sie mit 25%-igem Ammoniak (15 Tropfen) bis auf pH 9,6 alkalisch gemacht und wurden mit Dichlormethan (6×8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (400 mg Rohprodukt, 82%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan $12 \mu\text{m}$ (135 g), Puffer pH 3/Methanol, 20:80) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,7 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (256 mg, 52%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3), 6.86 (2H, s, OCH_2O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.00 und 3.91 (2H, 2m, CH_2 -a), 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 β + H-8 α), 2.95 (1H, m, H-10 α), 2.60 (2H, m, H-8 β + H-10 β), 2.38 (1H, dd, $J = 14.1$ und 6.7 , H-11 α), 2.24 und 1.92 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.3$, CH_2CO_2), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$), 1.92 (1H, m, H-6 $_B$), 1.77 (2H, m, CH_2 -7), 1.56 (2H, m, CH_2 -b), 1.50-1.22 (16H, m, CH_2 -c,d,e,f,g,h und $3 \times \text{CH}_2$), 1.19 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 0.88 (3H, t, $J = 6,8$, CH_3 -i).

Beispiel 65

Herstellung von (2'R)-4'-Pentyl-4'-demethylhomoharringtonin:



[0118] 60%-iges Natriumhydrid (10,0 mg, 0,250 mmol) wurde zu einer Lösung von Homoharringtonin (416 mg, 0,762 mmol) in n-Pentanol (4,2 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Argon 2 h gerührt. Nach Einstellung auf pH 1,8 durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure (14 ml) wurde die wässrige Phase mit Ether (3 × 8 ml) gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde mit 25%-igem Ammoniak alkalisch gemacht (pH = 9,5) und wurde mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft (339 mg Rohprodukt, 74%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie (Octadecylsilan 12 µm (130 g), Puffer pH 3/Methanol, 40:60) gereinigt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde die resultierende wässrige Phase mit 25%-igem Ammoniak bis auf pH 9,7 alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft, wodurch die erwartete Verbindung (274 mg, 60%) erhalten wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte die folgenden Eigenschaften:

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃)(δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), (1H, d, J₃₋₄ = 9,7, H-3), 5.86 (2H, s, OCH₂O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.00 und 3,92 (2H, 2m, CH₂-a), 3,78 (1H, d, J₄₋₃ = 9,2, H-4), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.12 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.96 (1H, m, H-10α), 2.61 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.41 (1H, m, H-11α), 2.25 und 1.95 (2H, 2d, J_{AB} = 16,2, CH₂CO₂), 2.03 (1H, m, H-6_A), 1.92 (1H, m, H-6_B), 1.78 (2H, m, CH₂-7), 1.57 (2H, m, CH₂-b), 1.50-1.22 (10H, m, CH₂-c,d und 3 × CH₂), 1.19 (6H, s, 2 × CH₃), 0.90 (3H t, J = 6,9, CH₃-e)

Biologische Daten

1 – Materialien und Methoden

[0119] Strukturelle Analoga von Harringtoninen, die im Rahmen dieser Erfindung beschrieben werden, wurden an der Zelllinie K562, welche von chronische myeloische Leukämie-Zellen in blastischer Transformation (bcr-abl-positiv) abgeleitet ist, getestet. Die Zelllinie wurde von der ATCC (American Tissue Culture Collection) erworben und in mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum, 2 mmol/l Glutamin, 50 IE/mol Penicillin und 50 IE/mol Streptomycin ergänztem RPMI-Medium vermehrt. Alle getesteten Produkte wurden anfänglich in 2 N HCl (pH = 2) unterstützt von einer Ultraschallbehandlung während 1 h gelöst. Arbeitskonzentrationen wurden durch Verdünnung in Kulturmedium (pH im Bereich von 7) hergestellt. Zellen in exponentieller Vermehrungsphase wurden in Platten mit 96 Mikrovertiefungen in einer Konzentration von 3 × 10⁴/ml (Gesamtvolumen 200 µl/Vertiefung) gegeben und mit Arzneimitteln 72 h bei 37°C in einer befeuchteten Atmosphäre mit 5% CO₂ inkubiert. Nach der Inkubation wurden 20 µl MTT-Lösung (Sigma, St. Louis, MO) zu jeder Vertiefung hinzugesetzt. Während den folgenden 6 h Inkubation bei 37°C wurde das purpurfarbene Formazan-Produkt durch Umwandlung des gelben MTT-Salzes in den Mitochondrien der lebensfähigen Zellen gebildet. Das resultierende Präzipitat wurde in DMSO gelöst und die Menge von umgewandeltem MTT wurde in einem ELISA-Lesegerät (MR 5000, Dynatech) quantifiziert. Jedes Produkt wurde dreifach getestet (3 × 8 Vertiefungen). Jeder Test enthielt wenigstens eine Platte mit HHT als Kontrolle, welches in der gleichen Konzentration wie die getesteten Produkte zugesetzt wurde.

2 – Ergebnisse

[0120] Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse von einigen Beispielen der erfindungsgemäßen Verbindungen in der Zelllinie K562 verglichen mit Homoharringtonin, Harringtonin und Cephalotaxin an.

NAME	BEISPIEL Nr.	IC ₅₀
O-HEXADIENYL-DMHO ¹	43	3.5
O-HEXYL-DMHO	54	5
O-METALLYL-DMHO	41	8.5
O-HEXENYL-DMHO	53	8.5
O-HEXADIENYL-DMHD	57	9
O-BUTYNYL-DMHO	42	10.5
O-CROTYL-DMHO	37	12.5
O-BUTYL-DMHO	50	13
O-CROTYL-DMHD ²	56	13.5
FLUORODESOXYHARRINGTONIN	Vgl.bsp. 59	13.5
O-CROTYL-DMHA ³	55	14
HOMOHARRINGTONIN		14
O-ALLYL-DMHO	40	14.5
DESHYDRO-HHT	Vgl.bsp. 61	17.5
THIOTERBUTYL-DMHO	Vgl.bsp. 36	20
O-PROPYL-DMHO	Vgl.bsp. 51	22.5
O-ISOBUTYL-DMHO	Vgl.bsp. 52	24
O-SENECYL-DMHO	Vgl.bsp. 39	28
HARRINGTONIN (HHT) ⁴		30
O-ETHYL-DMHO	Vgl.bsp. 25	41
THIOISOPROPYL-DMHO	Vgl.bsp. 34	50
THIOMETHYL-DMHO	Vgl.bsp. 30	50
O-METHYLCYCLOPROPYL-DMHO	Vgl.bsp. 49	70
O-ISOPROPYL-DMHO	Vgl.bsp. 27	80
THIOETHYL-DMHO	Vgl.bsp. 32	80
O-TRIFLUOROETHYL-DMHO	Vgl.bsp. 48	100
CEPHALOTAXIN (CTX) ⁵		2000

¹ DMHO bedeutet 4'-Demethylhomoharringtonin.

² DMHD bedeutet 4'-Demethyl-4'-hydroxydrupangtonin.

³ DMHA bedeutet 4'-Demethylharringtonin

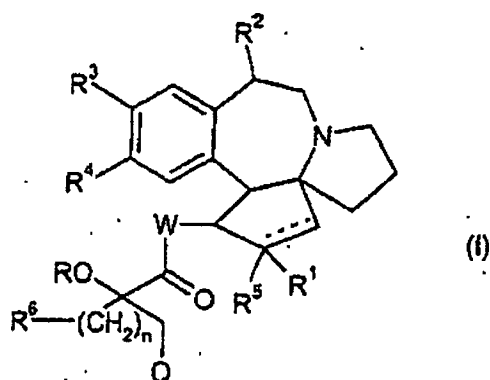
⁴ HHT bedeutet Homoharringtonin (natürliche oder halbsynthetische Herkunft)

⁵ CTX bedeutet Cephalotaxine (natürliche Herkunft)

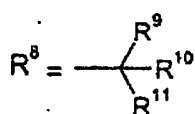
[0121] Die gleiche Methode wie oben wurde verwendet, um O-Hexadienyl-DMHO (Beispiel 43) an K562_{MRP}, einer Unterlinie der K562-Linie, welche eine starke Resistenz gegen 50 ng/ml Homoharringtonin zeigt, zu testen. Die IC₅₀ von O-Hexadienyl-DMHO (Beispiel 43) betrug 16 ng/ml, d.h. einen Wert, der sich von Homoharringtonin selbst in einer nicht-resistenten Version der K562-Linie (siehe obige Tabelle) nicht signifikant unterscheidet.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher
W für O steht,
Q = COZ-R⁸,
Z = O und



R⁹ und R¹⁰ H sind,

R¹¹ ein geradkettiges C₃-C₃₀-Alkyl, Aryl, Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, ein geradkettiges C₂-C₃₀-Alkenyl, ein geradkettiges C₂-C₃₀-Alkynyl ist,

R¹ H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder Null ist und

R² H oder OH ist oder R¹ und R² zusammen -O- bilden,

R³ = R⁴ = OMe oder R³ und R⁴ zusammen -OCH₂O- bilden,

R H, C₁-C₃₀-Alkyl oder eine O-Schutzgruppe ist,

R⁶ für -(C-Y)-Me₂ steht, worin Y = OH,

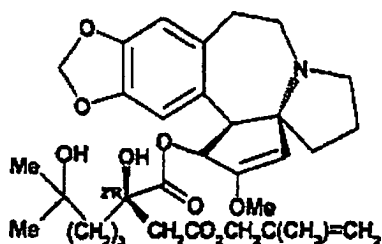
oder R und R⁶ zusammen -CMe₂- bilden,

n 0 bis 8 ist,

R⁵ H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder O-Aryl ist,

die gestrichelte Linie abhängig von der Bedeutung von R¹ Null ist oder eine Doppelbindung bildet,

oder die Verbindung der Formel 41



2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher die gestrichelte Linie eine Doppelbindung bildet,

R¹ Null ist,

R² H ist,

R³ und R⁴ für -O-CH₂-O- stehen,

R⁵ OMe ist.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher die gestrichelte Linie Null ist,

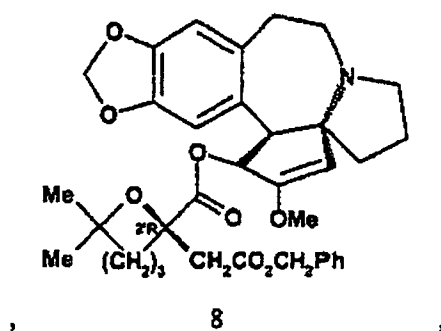
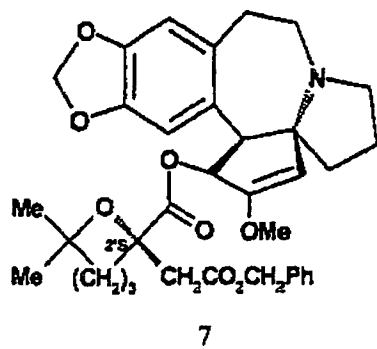
R¹ und R² für -O- stehen,

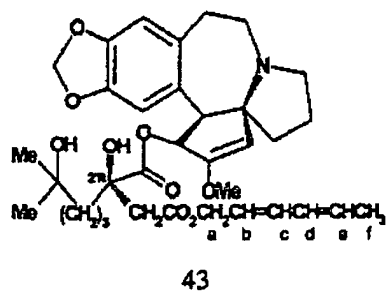
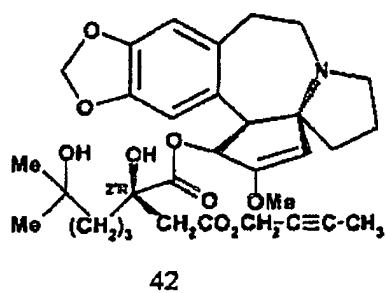
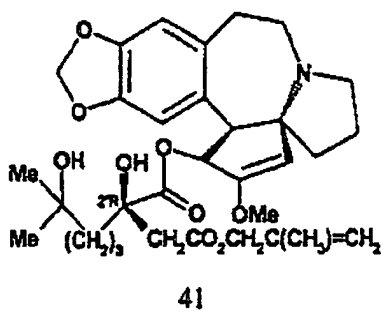
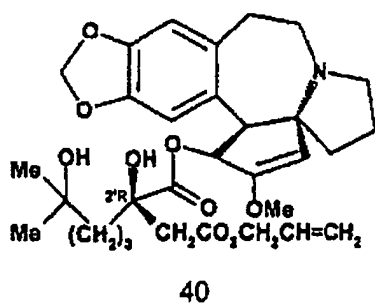
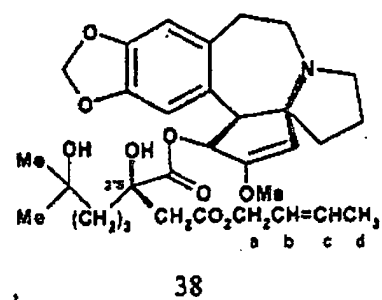
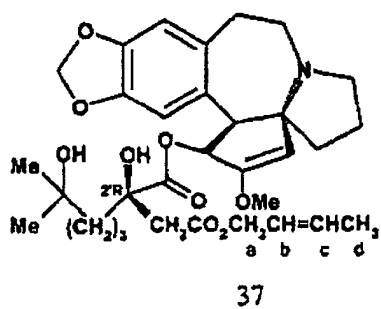
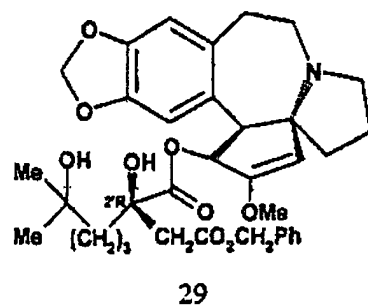
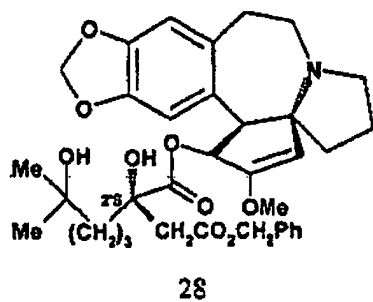
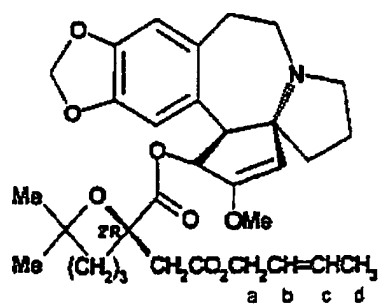
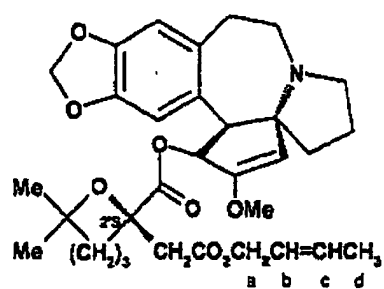
R³ und R⁴ für -O-CH₂-O- stehen,

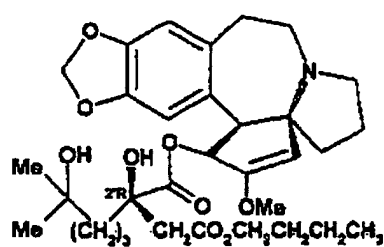
R⁵ OMe ist.

4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 2 oder 3, in welcher n = 1 bis 3.

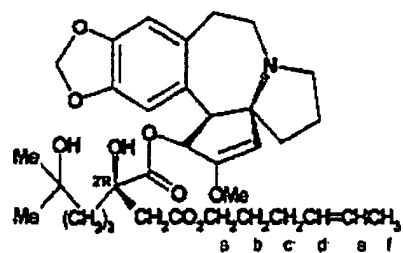
5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 4, wobei sie ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Verbindungen, 7, 8, 20, 21, 28, 29, 37, 38, 40 bis 43, 50, 53 bis 57, 62, 64 und 65:



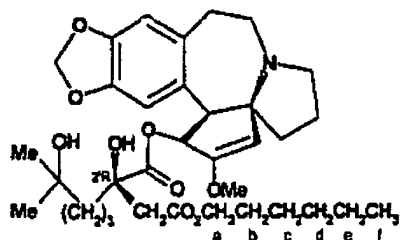




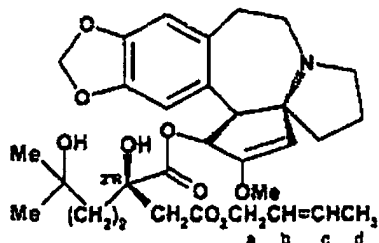
50



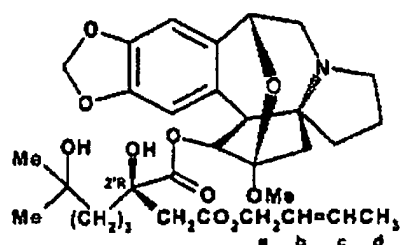
53



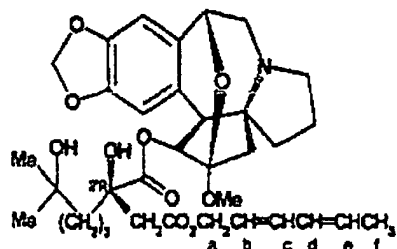
54



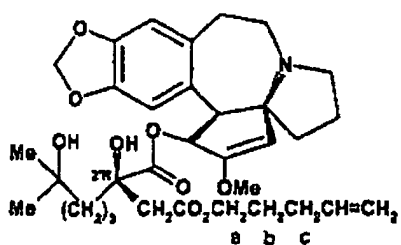
55



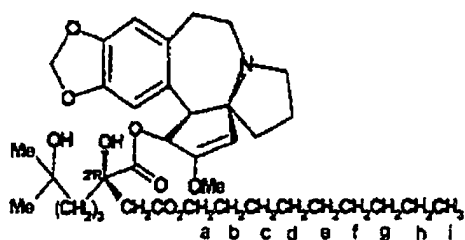
56



57

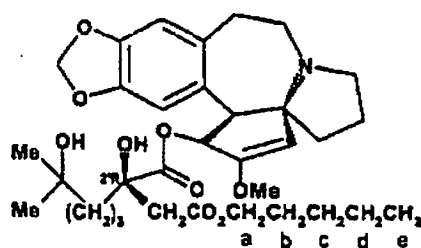


62



64

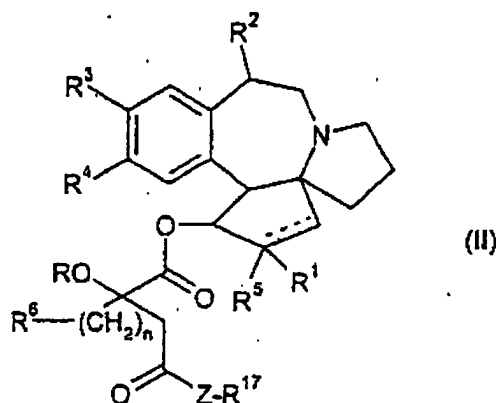
und



65.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 bis 5, welches die folgenden Schritte i), dann ii) umfasst,

i) selektiv die Verbindung der Formel (II)



in welcher

R^1 H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder Null ist und

R^2 H oder OH ist oder R^1 und R^2 zusammen -O- bilden,

$R^3 = R^4 =$ OMe oder R^3 und R^4 zusammen -OCH₂O- bilden,

R H, C₁-C₃₀-Alkyl oder eine O-Schutzgruppe ist,

R^6 für -(C-Y)-Me₂ steht, worin Y = OH,

oder R und R^6 zusammen -CMe₂- bilden,

n 0 bis 8 ist,

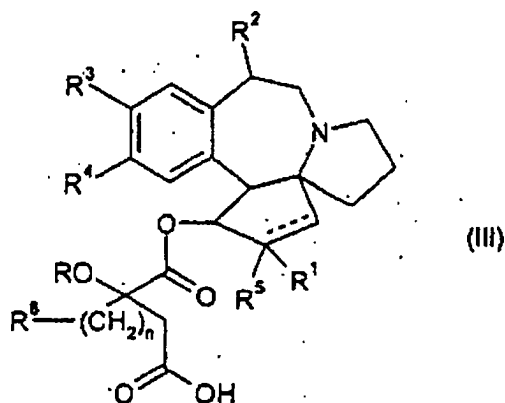
R^5 H, OH, OMe, O-(C₁-C₃₀)-Alkyl, O-Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl, O-(C₂-C₃₀)-Alkenyl, O-(C₃-C₃₀)-Cycloalkyl oder O-Aryl ist,

die gestrichelte Linie abhängig von der Bedeutung von R^1 Null ist oder eine Doppelbindung bildet,

Z = O und

R^{17} C₁-C₃₀-Alkyl, C₂-C₃₀-Alkenyl, C₃-C₃₀-Cycloalkyl, C₂-C₃₀-Alkynyl, Aryl-(C₁-C₃₀)-alkyl oder Aryl, vorteilhafterweise Methyl oder Ethyl ist,

mit einem Mittel, wie einem anorganischen Hydroxid, vorteilhafterweise Lithium-, Kalium- oder Natriumhydroxid, in einer wässrig-organischen Lösemittelmischung zu hydrolysieren, um als Reaktionsprodukt eine amphotere Säure der Formel (III) zu erhalten



in welcher R^1 bis R^5 , R und R^6 wie oben definiert sind,

ii) die Veresterung der oben erhaltenen amphoteren Säure der Formel (III) mit einem Veresterungsmittel und einer Verbindung der Formel R^8-ZH , wobei R^8 und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, auszuführen, und wobei die Schritte i) und ii) nacheinander oder gleichzeitig ausgeführt werden.

7. Verfahren, wie in Anspruch 6 beschrieben, wobei das Veresterungsmittel eine Lewis-Säure oder eine Brönsted-Säure ist.

8. Verfahren, wie in den Ansprüchen 6 und 7 beschrieben, wobei die amphotere Säure der Formel (III) mit einem Imid oder durch Bildung eines gemischten Anhydrids oder eines Säurechlorids aktiviert wird.

9. Verfahren, wie in Anspruch 8 beschrieben, wobei das Imid Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid ist.

10. Verfahren, wie in Anspruch 8 beschrieben, wobei das gemischte Anhydrid mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäure durch Kontakt mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in Gegenwart einer Base gebildet wird.

11. Verfahren, wie in Anspruch 6 beschrieben, wobei die Schritte i) und ii) gleichzeitig ohne Isolierung der amphoteren Säure der Formel (III) über eine Umesterungsreaktion, die in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators ausgeführt wird, ausgeführt werden.

12. Verfahren, wie in Anspruch 11 beschrieben, wobei der Katalysator eine Base, wie ein Alkalimetallhydrid, ist.

13. Verfahren, wie in Anspruch 11 beschrieben, wobei der Katalysator eine Lewis-Säure oder eine Brönsted-Säure ist.

14. Verfahren, wie in den Ansprüchen 6 bis 13 beschrieben, wobei R^{17} Methyl ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 kombiniert mit einem oder mehreren aus pharmazeutischer Sicht annehmbaren Trägern umfasst.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Zusammensetzung nach Anspruch 15 als chemotherapeutisches Mittel.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15 als Verstärker von anderen chemotherapeutischen Mitteln.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15 als Arzneimittel, welches für die Inhibition des Wachstums von Tumoren, insbesondere bei leukämischen Zelllinien, welche eine Resistenz gegen andere Mittel, insbesondere Harringtonin, zeigen, bestimmt ist.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15 als Arzneimittel, welches für die Inhibition von Säugetier-Parasiten, insbesondere bei leukämischen Zelllinien, welche eine Resistenz gegen andere Mittel, insbesondere Harringtonin, zeigen, bestimmt ist.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15 als Reversierungsmittel, insbesondere von Harringtonin.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 15 für die Herstellung eines Arzneimittels, welches für die Inhibition des Wachstums von Tumoren, von Säugetier-Parasiten, als chemotherapeutisches Mittel, als Verstärker von anderen chemotherapeutischen Mitteln oder als Reversierungsmittel bestimmt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen