



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 10 831 T2 2004.07.15

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 140 944 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 10 831.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP99/10129

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 969 216.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/37473

(86) PCT-Anmeldetag: 20.12.1999

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 29.06.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.10.2001

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 27.08.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.07.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 493/04

C07D 491/04, C07D 413/04, C07D 417/04,  
C07D 405/04, C07D 401/04, C07D 403/04,  
A61K 31/4184, A61K 31/423, A61K 31/428,  
A61K 31/4709, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:

253098 22.12.1998 CH

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 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:

ALTMANN, Karl-Heinz, CH-4153 Reinach, CH;  
BOLD, Guido, CH-5073 Gipf-Oberfrick, CH;  
CARAVATTI, Giorgio, CH-4103 Bottmingen, CH;  
FLÖRSHEIMER, Andreas, CH-4313 Möhlin, CH

(54) Bezeichnung: EPOTHILONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTITUMORMITTEL

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 eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

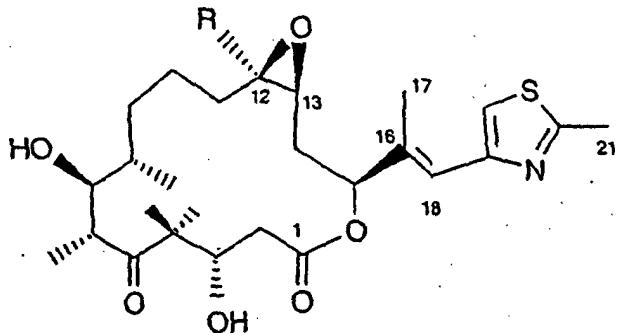
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Zusammenfassung der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft eine neue Klasse an Epothilonderivaten, die Herstellung dieser Verbindungen und neue Zwischenprodukte, pharmazeutische Präparationen, die diese Verbindungen enthalten, und die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Warmblütern, wie dem Menschen oder die Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Warmblütern, wie dem Menschen.

**Hintergrund der Erfindung**

[0002] Die Epothilone A und B stellen eine neue Klasse an Mikrotubulus-stabilisierenden, cytotoxischen Mitteln (siehe K. Gerth et al., J. Antibiot. 49, 560–563 (1966)) der folgenden Formeln dar



worin R für Wasserstoff (Epothilon A) oder Methyl (Epothilon B) steht.

[0003] Diese Verbindungen haben Vorteile gegenüber Taxol®, einem Markenprodukt, das bereits zur Behandlung von Tumoren eingesetzt wird und denselben Wirkmechanismus aber eine Reihe von Nachteilen aufweist, wie schlechte Wasserlöslichkeit, was die Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen sehr schwierig macht (derzeit sind solche Formulierungen normalerweise durch die toxischen Nebenwirkungen der Trägermaterialien gekennzeichnet) und Unwirksamkeit bei einer Reihe von Tumoren. Die Vorteile sind folgende:

- a) Sie haben eine bessere Wasserlöslichkeit und sind daher für Formulierungen leichter zugänglich.
- b) Es wurde berichtet, dass sie in Zellkulturexperimenten auch gegen die Proliferation von Zellen wirksam sind, die aufgrund der Aktivität der P-Glycoproteinefluxpumpe "multiarzneimittelresistent" sind, und so eine Resistenz gegen andere Chemotherapiemittel einschließlich Taxol® zeigen (siehe D. M. Bolag et al., "Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a Taxol-like mechanism of action", Cancer Research 55, 2325–2333 (1995)), und
- c) Es konnte gezeigt werden, dass sie in vitro sehr wirksam gegen eine Taxol®-resistente Ovarcarzinomzelle mit modifiziertem β-Tubulin sind (siehe R. J. Kowalski et al., J. Biol. Chem. 272(4), 2534–2547 (1990)).

[0004] Die pharmazeutische Anwendung der Epothilone, beispielsweise zur Tumorbehandlung, ist auf analoge Weise zu der möglich, die für Taxol beschrieben wurde (siehe beispielsweise US 5 641 803 A, US 5 496 804 A, US 5 565 478 A). Ein Nachteil der Epothilone ist der relativ geringe therapeutische Index, das heißt der Dosierungsbereich zwischen der erforderlichen Dosis und der maximal tolerierbaren Dosis ist sehr klein.

[0005] In der Zwischenzeit wurde eine Reihe an Epothilonderivaten auf der Suche nach neuen, effizienteren und vielseitigeren Produkten veröffentlicht.

[0006] Bisher enthalten alle in der Literatur beschriebenen Epothilone eine Methylgruppe, die in der obigen Formel am C-16 gezeigt ist. Diese Methylgruppe (C-17) sollte gemäß der Hypothesen notwendig sein, um den Heterocyclus (im Fall der Epothilone A und B ein Methylthiazolylring) aus der Ebene der konjugierten Doppelbindung zwischen C-16 und C-18 zu zwingen und dies wurde als notwendig für die Wirksamkeit postuliert.

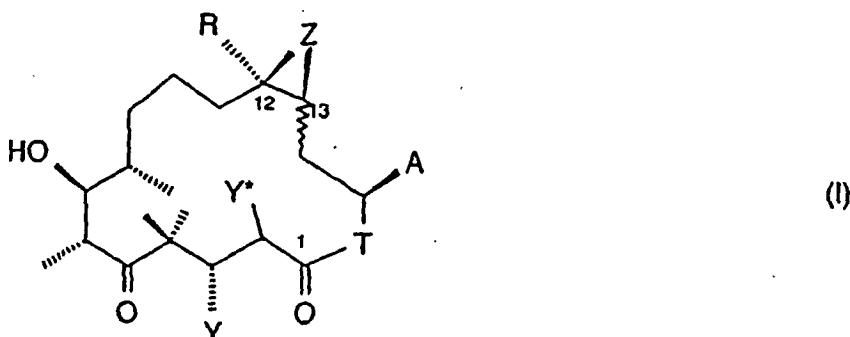
[0007] Es ist ein Ziel der Erfindung eine neue Klasse an Epothilonderivaten bereitzustellen, die einen neuen Strukturtyp aufweisen und durch ihre vorteilhaften biologischen und pharmakologischen Eigenschaften die Möglichkeiten zur Kontrolle von insbesondere proliferativen Erkrankungen, wie Tumoren, erweitern. Demnach müssen Verbindungen gefunden werden, die gegenüber der Epothilone A und B einen verbesserten therapeutischen Index aufweisen.

**Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

[0008] Überraschenderweise wurde eine neue Klasse an Epothilonderivaten gefunden, die pharmakologisch trotz der Abwesenheit der Methylgruppe am C-16 der Epothilone sehr wirksam sind und trotz der Tatsache,

dass der entstehende heterocyclische Ring in der Ebene der C-16/C-18 Doppelbindung liegt.

[0009] Die Erfindung betrifft diese neue Klasse an Epothilonederivaten. Die in Frage kommenden Verbindungen sind die Verbindungen der Formel I



worin

T für O, NH oder N(Alkyl) steht, worin Alkyl für Alkyl, speziell Niederalkyl steht,  
A für einen Rest der Formel Ia steht



der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, speziell dem unteren Kohlenstoffatom (dem näheren zum Stickstoff am fusionierten, heterocyclischen Ring oder para zum Atom X) und worin

X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl, Hydroxyniederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl steht, N(Ar), worin Ar für Aryl steht, C(Rk\*)=N, N=C(Rk\*) oder C(Rk\*)=C(Rk\*\*), worin Rk\* und Rk\*\* unabhängig voneinander für H, Alkyl (speziell Niederalkyl), unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl oder insbesondere Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl oder ferner Aminoniederalkyl stehen, und

Rk für H, Alkyl (speziell Niederalkyl), unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl oder insbesondere Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl steht,

entweder Y für OH steht und Y\* für Wasserstoff steht oder -Y und -Y\* zusammen eine Bindung bilden (so, dass sie zusammen mit der benachbarten Bindung, die die zwei -Y und -Y\* tragenden Kohlenstoffatome verbindet, eine Doppelbindung bilden),

R für Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht,

und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

[0010] Diese Verbindungen haben vorteilhafte pharmazeutische Eigenschaften. Beispielsweise sind sie gegen multiarzneimittelresistente Zelllinien und Tumoren wirksam und/oder sie haben einen verbesserten therapeutischen Index gegenüber natürlichen Epothilonen.

[0011] Die allgemeinen Ausdrücke, die hierin vorher und nachher verwendet werden, haben im Zusammenhang mit der Beschreibung die folgenden Bedeutungen, falls nichts anderes angegeben ist.

[0012] Die Vorsilbe "Nieder" steht für einen Rest mit bis zu und einschließlich maximal 7 Kohlenstoffatomen, und insbesondere bis zu und einschließlich maximal 4 Kohlenstoffatomen, wobei die in Frage kommenden Reste entweder unverzweigt oder verzweigt sind mit einfachen oder mehrfachen Verzweigungen.

[0013] Wenn die Pluralform für die Verbindungen, Salze und dergleichen verwendet wird, soll sie auch eine einzelne Verbindung, ein Salz oder dergleichen meinen ("ein" steht für einen undefinierten Artikel oder als numerische Bezeichnung "eins").

[0014] Asymmetrische Kohlenstoffatome, die wahlweise in den Substituenten vorkommen können, können in der (R), (S) oder (R, S) Konfiguration existieren, vorzugsweise in der (R) oder (S) Konfiguration. Die Substituenten an einer Doppelbindung oder einem Ring, beispielsweise an den Kohlenstoffatomen, an denen Z in Formel I gebunden ist, können in cis (= Z) oder trans (= E) Form vorkommen. Die vorliegenden Verbindungen können so als Isomerengemische oder als reine Isomere vorkommen, vorzugsweise als reine Diastereomere.

[0015] T steht entweder für O, NH oder N(Alkyl), speziell O oder NH, vorzugsweise O.

[0016] Der Rest A ist an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden, die durch einen Pfeil in Formel Ia markiert sind. Die Bindung wird vorzugsweise durch das Kohlenstoffa-

tom des Benzolringteils von A bewirkt, der in para-Position zu X steht.

[0017] Alkyl steht vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Niederalkyl, speziell Methyl.

[0018] Niederalkyl ist unverzweigt oder weist eine Mono- oder Mehrfachverzweigung auf und steht insbesondere für Methyl oder Ethyl.

[0019] Aryl steht vorzugsweise für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, speziell Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Phenanthrenyl, wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten, vorzugsweise bis zu drei, primär ein oder zwei Substituenten, speziell denen, die ausgewählt sind aus Amino, Niederalkanoylamino, speziell Acetylarnino, Halogen, speziell Fluor, Chlor oder Brom, Niederalkyl, speziell Methyl oder auch Ethyl oder Propyl, Halogenniederalkyl, speziell Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, speziell Methoxy oder auch Ethoxy, Phenylniederalkoxy, speziell Benzyloxy, Nitro, Cyano, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> Alkoxy, speziell n-Decyloxy, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, wie N-Methyl- oder N-tert-Butylcarbamoyl, Niederalkanoyl, wie Acetyl, Phenoxy, Halogenniederalkyloxy, wie Trifluormethoxy oder 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Niederalkolycarbonyl, wie Etholycarbonyl, Niederalkylmercapto, wie Methylmercapto, Halogenniederalkylmercapto, wie Trifluormethylmercapto, Hydroxyniederalkyl, wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxymethyl, Niederalkansulfonyl, wie Methansulfonyl, Halogenniederalkansulfonyl, wie Trifluormethansulfonyl, Phenylsulfonyl, Dihydroxyborat (-B(OH)<sub>2</sub>), 2-Methylpyrimidin-4-yl, Oxazol-5-yl, 2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl, 1H-Pyrazol-3-yl, 1-Methylpyrazol-3-yl und Niederalkylendioxy, das an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen gebunden ist, wie Methylendioxy.

[0020] Halogen steht speziell für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

[0021] Halogenniederalkyl steht für Methyl oder Ethyl, das insbesondere durch Halogen substituiert ist, wie Fluor oder Chlor, speziell Fluormethyl oder auch Chlormethyl.

[0022] Hydroxyniederalkyl steht insbesondere für Niederalkyl, das terminal durch Hydroxy substituiert ist, vorzugsweise Hydroxymethyl oder Hydroxyethyl, speziell 2-Hydroxyethyl.

[0023] Unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl ist insbesondere Niederalkyl, das terminal substituiert ist durch Amino oder substituiertes Amino, wobei vorzugsweise einer der zwei Niederalkylreste als Aminosubstituent vorkommt, wobei Aminomethyl, 2-Aminoethyl, N-Methylaminomethyl, 2-(N-Methylamino)ethyl, N,N-Dimethylaminomethyl oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl bevorzugt sind.

[0024] Carbamoylniederalkyl steht insbesondere für Niederalkyl, das terminal durch -C(O)NH<sub>2</sub> substituiert ist, vorzugsweise Carbamoylmethyl oder 2-Carbamoylethyl.

[0025] Wenn diese Reste vorkommen, steht einer der Reste R<sub>k</sub>, R<sub>k</sub>\* und R<sub>k</sub>\*\* vorzugsweise für Wasserstoff und die anderen stehen auch jeweils für Wasserstoff oder eines steht vorzugsweise für Niederalkyl, wie Methyl, Halogenniederalkyl, wie Methylfluorid oder Hydroxyniederalkyl, wie Hydroxymethyl oder -ethyl und das andere steht für Wasserstoff oder eines steht für unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl, speziell Aminoethyl, 2-Aminoethyl, N-methylaminomethyl, 2-(N-Methylamino)ethyl, N,N-Diisopropylaminomethyl oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl und das andere steht für Wasserstoff.

[0026] -Y und -Y\* bilden entweder eine Bindung, so dass die Doppelbindung zusammen mit der Bindung vorkommt, die die Y und Y\* tragenden Kohlenstoffatome verbindet oder vorzugsweise steht Y für Hydroxy und Y\* für Wasserstoff.

[0027] Wenn sie vorkommen, steht einer der Reste R<sub>k</sub>, R<sub>k</sub>\* und R<sub>k</sub>\*\* vorzugsweise für Methyl oder Hydroxymethyl und die anderen stehen für Wasserstoff oder einer der Reste R<sub>k</sub>, R<sub>k</sub>\* und R<sub>k</sub>\*\* steht für 2-Hydroxyethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, N,N-Dimethylaminomethyl oder Carbamoylmethyl und die anderen stehen für Wasserstoff.

[0028] Falls R<sub>k</sub>\* und R<sub>k</sub>\*\* nicht vorkommen, steht R<sub>k</sub> vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Hydroxymethyl oder Ethyl.

[0029] R steht vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Fluormethyl, oder auch Ethyl.

[0030] Z steht entweder für O, worauf ein Oxiran mit den bindenden Kohlenstoffatomen gebildet wird, oder -Z- steht für eine Bindung, so dass eine Doppelbindung zusammen mit der bereits existierenden Bindung zwischen den zwei Kohlenstoffatomen gebildet wird, an die Z gebunden ist.

[0031] Die geschwungene Linie der Bindung zum Z-tragenden Kohlenstoffatom zeigt an, dass die Verbindung der Formel I in Bezug auf den Epoxidring oder die Doppelbindung, die durch Z und die zwei benachbarten Kohlenstoffatome gebildet werden, in der Z- (= cis) Form oder in der der E- (= trans) Form und darüber hinaus als Gemisch dieser Formen vorkommen können, wobei die Z-Form bevorzugt ist.

[0032] Salze sind primär die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I.

[0033] Solche Salze werden beispielsweise als Säureadditionssalze, vorzugsweise mit organischen oder anorganischen Säuren, aus Verbindungen der Formel I mit einem basischen Stickstoffatom gebildet, insbesondere die pharmazeutisch annehmbaren Salze. Geeignete anorganische Säuren sind beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carbon-, Phosphon-, Sulfon- oder Sulfonaminsäuren, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Octansäure, Decansäure, Dodecansäure, Glycolsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Glu-

consäure, Glucosemonocarbonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Glucarsäure, Galactarsäure, Aminosäuren, wie Glutaminsäure, Asparaginsäure, N-Methylglycin, Acetylaminoessigsäure, N-Acetylasparagin oder N-Acetylcystein, Bernsteinsäure, Acetoessigsäure, Phosphoserin, 2- oder 3-Glycerophosphorsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Cclohexancarbonsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, 1- oder 3-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure, 3,4,5-Trimethylbenzoësäure, 2-Phenolybenzoësäure, 2-Acetoxibenzoësäure, 4-Aminosilicysäure, Phthalsäure, Phenylessigsäure, Glucwonsäure, Galacturonsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, N-Cyclohexylsulfamidsäure, N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Propylsulfamidsäure oder andere organische Protonensäuren, wie Ascorbinsäure.

[0034] Zu Isolierungs- oder Reinigungszwecken ist es auch möglich, pharmazeutisch nicht annehmbare Salze zu verwenden, beispielsweise Picrate oder Perchlorate. Es werden nur die pharmazeutisch annehmbaren Salze oder freien Verbindungen (falls diese Möglichkeit gegeben ist, in Form von pharmazeutischen Präparationen) therapeutisch verwendet und diese sind bevorzugt.

[0035] In Anbetracht der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und den Verbindungen in Form ihrer Salze, einschließlich der Salze, die als Zwischenprodukte verwendet werden können, beispielsweise zur Reinigung oder Identifizierung der neuen Verbindungen, ist, wenn eine freie Verbindung vorher oder später in diesem Zusammenhang genannt wird, auch ein entsprechendes Salz gemeint, wie es möglich oder geeignet ist.

[0036] Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie dies vorher und später beschrieben ist.

[0037] Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Mikrotubulusdepolymerisation kann folgendermaßen bewiesen werden:

[0038] Die Stammlösungen der Testverbindungen (10 mM) werden in DMSO hergestellt und bei -20°C gelagert. Mikrotubulusprotein wird aus Schweinehirnen durch zwei Cyclen der Temperatur-abhängigen Depolymerisation/ Polymerisation extrahiert, wie dies bekannt ist (siehe Weingarten et al., Biochemistry 1974, 13: 5529-5537). Die Arbeitsstammlösungen des Mikrotubulusproteins (das heißt Tubulin plus Mikrotubulus-assoziierten Proteinen) werden bei -70°C gelagert. Das Maß der durch die Testverbindung induzierten Polymerisation des Mikrotubulusproteins wird grundsätzlich so bestimmt, wie dies bereits bekannt ist (siehe Lin et al., Cancer Chem. Pharm. 1946, 38: 136-140). Zusammengefasst werden 5 µl Stammlösung der Testverbindung mit dem Zwanzigfachen der gewünschten Endkonzentration mit 45 µl Wasser bei Raumtemperatur gemischt und dann auf Eis gestellt. Ein Arbeitsaliquot des Mikrotubulusproteins aus dem Schweinehirn wird dann schnell aufgetaut und dann auf 2 mg/ml in eiskaltem 2 × MEM Puffer (200 ml MES, 2 mM EGTA, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 6,7) verdünnt [MES = 2-Morpholinoethansulfonsäure, EGTA = Ethylenglycolbis-2-(2-aminoethyl)tetraessigsäure]. Die Polymerisationsreaktion wird durch die Zugabe von 50 µl zu jedem verdünnten Mikrotubulusprotein zur Testverbindung gestartet, wonach eine Inkubation der Probe für 5 Minuten in einem Wasserbad bei Raumtemperatur erfolgt. Dann werden die Reaktionsgemische in eine Eppendorf Mikrozentrifuge gestellt und für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proben werden dann für 20 Minuten bei 14 000 Upm bei Raumtemperatur zentrifugiert, um das polymerisierte vom unpolymerisierten Mikrotubulusprotein abzutrennen. Als indirektes Maß der Tubulinpolymerisation wird die Proteinkonzentration des Überstands (die das verbleibende, nicht-polymerisierte, lösliche Mikrotubulusprotein enthält) durch die Lowry Methode bestimmt (CD Assay Kit, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) und die optische Dichte (CD) der Farbreaktion wird bei 750 nm mittels eines Spektrometers gemessen (SpectraMax 340, Molecular devices, Sunnydale, CA). Der Unterschied in den ODs zwischen den mit einer Testverbindung behandelten Proben und den mit Träger behandelten Kontrollen wird mit der verglichen, die 25 µm Epothilon B enthalten (Positivkontrolle). Das Maß der durch eine Testverbindung induzierten Polymerisation wird relativ zur Positivkontrolle (100%) ausgedrückt. Durch den Vergleich der Aktivität von mehreren Konzentrationen kann die EK<sub>50</sub> (Konzentration, bei der 50% der maximalen Polymerisation auftritt) bestimmt werden. Für die Verbindungen der Formel I liegt die EK<sub>50</sub> im Bereich von 1 bis 1000, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 50, speziell 1 bis 10 µM.

[0039] Die Wirksamkeit gegen Tumorzellen kann auf folgende Weise gezeigt werden;

[0040] Stammlösungen der Testverbindungen (10 mM) werden in DMSO hergestellt und bei -20°C gelagert. Humane KB-31 und (Mehrfacharzneimittelresistente, P-gp 170 exprimierende) KB-8511 epidermoide Carzinomzellen erhält man von Dr. M. Baker, Roswell Park Memorial Institute (Buffalo, NY, USA) (Beschreibung: Siehe auch Akiyama et al., Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117-126 (1985) und A. Fojo et al., Cancer Res. 45, 3002-3007 (1985), wobei KB-31 und KB-8511 beides Derivate der KB Zelllinie (ATCC) sind und humane Epidermascarzinomzellen sind. KB 31 Zellen können in Monolagen mittels Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) mit 10% fetalem Kälberserum kultiviert werden (M. A. Bioproducts), L-Glutamin (Flow), Penicillin (50 Einheiten/ml) und Streptomycin (50 µg/ml, Flow) und dann werden sie mit einer Verdopplungszeit von etwa 22 Stunden angezogen und die relative Plättigungseffizienz beträgt etwa 60%. KB-8511 ist eine Variante, die von der KB-31 Zelllinie stammt, die mittels Colchizinbehandlungscyclen erhalten wurde und eine etwa vierzig-

fach erhöhte Resistenz gegenüber Colchicin im Vergleich zu KB-31 Zellen aufweist. Die Zellen werden bei 37°C in einem Inkubator mit 5% V/V CO<sub>2</sub> und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80% mit MEM-Alpha-Medium inkubiert, das Ribonukleoside und Desoxyribonukleoside (Gibco BRL) enthält, das mit 10 IE Penicillin, 10 µg/ml Streptomycin und 5% fetalem Kälberserum versetzt ist. Die Zellen werden in einer Menge von  $1,5 \times 10^3$  Zellen/Vertiefung in Mikrotiterplatten mit 46 Vertiefungen angeimpft und über Nacht inkubiert. Es werden serielle Verdünnungen der Testverbindungen in Kulturmedium am Tag 1 zugegeben. Die Platten werden dann für weitere 4 Tage inkubiert, wonach die Zellen mit 3,3% V/V Glutaraldehyd fixiert, mit Wasser gewaschen und mit 0,05% G/V Methylenblau eingefärbt werden. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit 3% HCl eluiert und die optische Dichte wird bei 665 nm mit einem SpectraMax 340 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) gemessen. Die HK<sub>50</sub> Werte werden durch eine Anpassung von mathematischen Kurven mittels des SofrPro 2.0 Programms (Molecular Devices Sunnydale, CA) und mittels der Formel [(OD behandelt) – (OD Start)]/[(OD Kontrolle) – (OD Start)] × 100 bestimmt. Die HK<sub>50</sub> wird als die Konzentration einer Testverbindung am Ende der Inkubationsperiode definiert, die zu 50% der Zellzahl pro Vertiefung im Vergleich zur Kontrolle führt (Konzentration bei halbmaximaler Hemmung des Zellwachstums). Die Verbindungen der Formel I zeigen daher vorzugsweise eine HK<sub>50</sub> im Bereich von  $0,1 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,2 und 50 nM.

[0041] Tests mit anderen Tumorzelllinien können auch auf vergleichbare Weise ausgeführt werden. Die Bereiche der HK<sub>50</sub> Werte (die Bereiche, die für die Verbindungen der Formel I gemessen wurden, speziell für die bevorzugten Verbindungen der Formel I) sind in den eckigen Klammern angegeben. A459 (Lungen, ATCC CCL 185) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,01 und 100 nM], NCIH460 (Lungen) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,02 und 200 nM], HCT-15 (Colon, ATCC CCL 225 – ATCC = American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA)) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,05 und 500 nM], HCT-116 (Colon) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,02 \times 10^{-9}$  M bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,05 und 200 nM], Du145 (Prostata, ATCC Nr. HTB 81, siehe auch Cancer Res. 37, 4049–4058 [1978]) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,05 und 500 nM], PC-3 M (Prostata – Hormon-unempfindliches Derivat, erhalten von Dr. I. J. Fidler (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) und abgeleitet von PC-3, einer Zelllinie, die von der ATCC erhalten werden kann (ATCC CRL 1435)) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,05 und 500 nM], MCF-7 (Brust, ATCC HTB 22) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,02 und 200 nM], MCF-7/ADR (Brust, multitarzneimittelresistent, siehe auch G. C. Bloba et al., J. Biol. Chem., (1983), 658–664, die Zelllinie ist in einem großen Ausmaß resistent (360 bis 2400-fach gegenüber Doxorubicin und Vincaalkaloiden im Vergleich mit MDR-7 "Wildtypzellen")) [bevorzugte HK<sub>50</sub>  $0,01 \times 10^{-9}$  bis  $500 \times 10^{-9}$  M, vorzugsweise zwischen 0,1 bis 1000 nM] oder MDA231.

[0042] Die in vivo Wirksamkeit kann folgendermaßen gezeigt werden: Die verwendeten Modelle sind Xenotransplantate von Tumoren, wie KB-31 oder ICB-8511 Epidermoidtumoren in Mäusen. Die Antitumorwirksamkeit der Testverbindungen kann in weiblichen BLB/c nu/nu Mäusen beispielsweise gegen die entsprechend subkutan transplantierte Zelllinie gemessen werden, Hierzu werden Tumorfragmente mit etwa 25 mg in die linke Seite jeder Maus implantiert (beispielsweise 6 Tiere pro Dosis). Die Testverbindung wird beispielsweise am Tag 11 nach der Transplantation in verschiedenen Dosierungen verabreicht (beispielsweise 0,1, 0,5, 1, 5 und 10 mg/kg), wobei die Verabreichung erforderlichenfalls mehrmals nach zwei Tagen bis zwei Wochen wiederholt wird. Die Volumina der Tumoren werden beispielsweise nach etwa 2 bis 4 Wochen (beispielsweise 2 Wochen nach dem Beginn der Behandlung) bestimmt. Die Tumorvolumina werden durch Messen des Tumordurchmessers zusammen mit zwei vertikal liegenden Achsen und gemäß veröffentlichter Verfahren bestimmt (siehe Evans et al., Brit. 3. Cancer 45, 466–468 (1982)). Die Antitumorwirksamkeit wird als mittlere Zunahme des Tumorvolumens der behandelten Tiere geteilt durch die mittlere Zunahme des Tumorvolumens der unbehandelten Tiere (Kontrollen) bestimmt und nach einer Multiplikation mit 100 als T/C % ausgedrückt. Die Tumurregression (in % angegeben) wird als das kleinste mittlere Tumorvolumen (V<sub>t</sub>) in Relation zum mittleren Tumorvolumen zu Beginn der Behandlung (V<sub>0</sub>) gemäß der folgenden Formel berechnet

$$\% \text{ Regression} = [1 - (V_t/V_0)] \times 100$$

[0043] In diesem Fall können auch andere Zelllinien zur Demonstration der Wirksamkeit gegen Tumorzellen verwendet werden, beispielsweise die oben erwähnten.

[0044] Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen zur Behandlung von proliferativen Erkrankungen, speziell Tumorerkrankungen, einschließlich Metastasen geeignet, beispielsweise soliden Tumoren, wie Lungentumoren, Brusttumoren, Colorektaltumoren, Prostatatumoren, Melanome, Gehirntumoren, Pankreastumoren, Halstumoren, Blasentumoren, Neuroblastomen, Speiseröhrentumoren, aber auch proliferativen Erkrankungen von Blutzellen, wie Leukämien, oder auch zur Behandlung von anderen Erkrankungen, die auf die Behandlung mit Mikrotubulusdepolymerisationsinhibitoren ansprechen, wie Psoriasis.

[0045] Eine Verbindung der Formel I kann alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren therapeutischen Mitteln verabreicht werden, wobei eine mögliche Kombinationstherapie in Form von fixierten Kombina-

tionen vorliegenden kann oder die Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung und eines oder mehrerer therapeutischer Mittel versetzt oder unabhängig voneinander erfolgen kann oder die kombinierte Verabreichung von fixierten Kombinationen und einem oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln. Eine Verbindung der Formel I kann neben oder zusätzlich zur Tumoitherapie in Kombination mit Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie, operativen Eingriffen oder einer Kombination dieser verabreicht werden. Eine Langzeittherapie ist ebenso möglich wie die Adjuvanstherapie in Zusammenhang mit anderen Behandlungsstrategien, wie dies oben beschrieben ist. Andere mögliche Behandlungen sind eine Therapie zur Aufrechterhaltung des Status des Patienten nach einer Tumorregression oder sogar eine chemopräventive Therapie, beispielsweise bei Risikopatienten.

[0046] Therapeutische Mittel für eine mögliche Kombination sind speziell ein oder mehrere antiproliferative, cytostatische oder cytotoxische Verbindungen, beispielsweise ein oder mehrere chemotherapeutische Mittel, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die die klassischen chemotherapeutischen Mittel umfasst, ein Inhibitor der Polyaminsynthese, ein Inhibitor der Proteinkinase, speziell Serin/Threoninproteinkinase, wie Proteinkinase C oder der Tyrosinproteinkinase, wie die Proteintyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktors, ein Cytokin, ein negativer Wachstumsregulator, wie TGF- $\beta$  oder IFN- $\beta$ , ein Aromataseinhibitor und ein klassisches Cytostatikum.

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nicht nur für die (prophylaktische und vorzugsweise therapeutische) Behandlung von Menschen vorgesehen, sondern auch für die Behandlung von anderen Warmblütern, beispielsweise von kommerziell brauchbaren Tieren, beispielsweise Nagern, wie Mäusen, Kaninchen oder Ratten oder Meerschweinchen. Sie können auch als Referenzstandards in den oben beschriebenen Testsystemen eingesetzt werden, um einen Vergleich mit anderen Verbindungen zu erlauben.

[0048] Eine Verbindung der Formel I kann auch für diagnostische Zwecke verwendet werden, beispielsweise bei Tumoren, die von warmblütigen "Wirten" erhalten wurden, speziell dem Menschen, und in Mäusen implantiert werden, um ihre Empfindlichkeit gegenüber der Verbindung zu untersuchen und so die Detektion und Bestimmung von möglichen therapeutischen Verfahren für neoplastische Erkrankungen im ursprünglichen Wirt zu verbessern.

[0049] Innerhalb der hierin später erwähnten Gruppen ein bevorzugten Verbindungen der Formel 1, können Definitionen für Substituenten aus den hierin erwähnten allgemeinen Definitionen aus gutem Grund verwendet werden, um beispielsweise allgemeinere Definitionen durch spezifischere Definitionen oder speziell durch Definitionen zu ersetzen, die als bevorzugt gekennzeichnet sind, wobei die Definitionen, die als bevorzugt oder beispielsgemäß bezeichnet werden ("beispielsweise", "wie", "zum Beispiel") bevorzugt sind.

[0050] Es wird eine Verbindung der Formel I bevorzugt, worin

T für O oder NH steht,

A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, vorzugsweise dem Kohlenstoffatom, in p-Position zu X, und worin

X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl (speziell Niederalkyl), Hydroxyniederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl steht, C(Rk\*)=N, N=C(Rk\*) oder C(Rk\*)=C(Rk\*\*), worin Rk\* und Rk\*\* unabhängig voneinander für H, Alkyl (speziell Niederalkyl), Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl, oder auch substituiertes oder unsubstituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl stehen, und

Rk für H, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl oder auch unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl steht,

entweder Y für OH steht und Y\* für Wasserstoff steht oder -Y und -Y\* zusammen eine Bindung bilden, R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht,

und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

[0051] Bevorzugt ist auch eine Verbindung der Formel I, worin

T für O steht,

A für einen Rest der Formel Ia steht



der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl steht, N(Ar), worin Ar für Aryl steht, C(Rk\*)=N, N=C(Rk\*) oder C(Rk\*)=C(Rk\*\*), worin Rk\* und Rk\*\* unabhängig voneinander für H, Alkyl (speziell Niederalkyl), Halogennie-

deralkyl oder Hydroxyniederalkyl stehen, und

Rk für H, Alkyl (speziell Niederalkyl), Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl steht, entweder Y für OH steht und Y\* für Wasserstoff steht oder -Y und -Y\* zusammen eine Bindung bilden (so, dass sie zusammen mit der benachbarten Bindung, die die zwei -Y und -Y\* tragenden Kohlenstoffatome verbindet, eine Doppelbindung bilden),

R für Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht, und

Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

[0052] Speziell bevorzugt wird eine Verbindung der Formel I, worin

T für NH oder speziell O steht,

A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X steht für S, O, NH, N(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), N(CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>), C(Rk\*)=N oder CH=C(Rk\*), worin Rk\* für H, Methyl, Hydroxymethyl, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>) oder auch Fluormethyl steht, und

Rk für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Aminomethyl, Aminoethyl, Dimethylaminomethyl, Carbamoylmethyl oder Fluormethyl steht,

R für Wasserstoff Methyl, Ethyl oder Fluormethyl steht, und

Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon, wobei die durch eine geschwungene Linie gekennzeichnete Bindung bedeutet, dass die Verbindung der Formel I in cis- oder trans-Form vorkommt, vorzugsweise in cis-Form.

[0053] Speziell bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, worin

T für NH oder speziell O steht,

A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X steht für S, O, NH, N(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), C(Rk\*)=N oder CH=C(Rk\*), worin Rk\* für H, Methyl oder Hydroxymethyl oder auch Fluormethyl steht, und

Rk für Wasserstoff Methyl oder Hydroxymethyl oder auch Fluormethyl oder Ethyl steht,

R für Wasserstoff Methyl, Ethyl oder Fluormethyl steht, und

Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon, wobei die durch eine geschwungene Linie gekennzeichnete Bindung bedeutet, dass die Verbindung der Formel I in cis- oder trans-Form vorkommt, vorzugsweise in cis-Form.

[0054] Besonders bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, worin

T für NH oder speziell O steht,

A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X für S steht oder ferner aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus NCH<sub>3</sub> und CH=CH und in einem breiteren Aspekt der Erfindung aus O und N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),

Rk für H, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, speziell 2-Hydroxyethyl, Aminomethyl, Aminoethyl, speziell 2-Aminoethyl, oder Carbamoyl, vorzugsweise Methyl steht,

R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht, und

Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder ein Salz hiervon.

[0055] Besonders bevorzugt wird eine Verbindung der Formel I, worin

T für O steht,

A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X für S steht oder ferner aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O, NCH<sub>3</sub>, CH=CH und N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),

Rk für H, Methyl oder Hydroxymethyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl steht, R für Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht, und

Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder ein Salz hiervon.

[0056] Von den Verbindungen und (wo dies geeignet ist) Gruppen, einschließlich der Verbindungen, wie sie oben und später erwähnt sind, sind die folgenden besonders bevorzugt (die freien Verbindungen sollen auch die entsprechenden Salze bezeichnen):

(a) Verbindungen der Formel I, worin X für S steht,

(b) Verbindungen der Formel I, worin X für O steht,

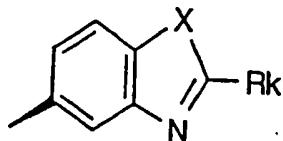
(c) Verbindungen der Formel I, worin X für NH steht,

(d) Verbindungen der Formel I, worin X für N-CH<sub>3</sub> steht,

(e) Verbindungen der Formel I, worin X für CH=C(Rk\*) steht, worin Rk\* für CH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH steht,

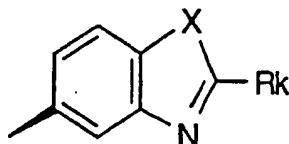
- (f) Verbindungen der Formel I, worin X für  $C(Rk^{**})=N$  steht, worin  $Rk^{**}$  für  $CH_3$  oder  $CH_2OH$  steht,
- (g) Verbindungen der Formel I, worin Z für O steht [auch mit der Maßgabe, dass sie in eine der Definitionen (a) bis (f) fallen],
- (h) Verbindungen der Formel I, worin -Z- für eine Bindung steht [auch mit der Maßgabe, dass sie in eine der Definitionen (a) bis (f) fallen],
- (i) Verbindungen der Formel I, worin die durch eine geschwungene Linie gekennzeichnete Bindung so vor kommt, dass die Verbindung der Formel I in cis-Form vorliegt,
- (j) Verbindungen der Formel I, worin Y für OH steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht, wie auch ferner
- (k) Verbindungen der Formel I, worin X für  $N(CH_2CH_2OH)$  steht,
- (l) Verbindungen der Formel I, worin X für  $(N(CH_2CH_2NH_2)_2$  steht,
- (m) Verbindungen der Formel I, worin X für  $N(CH_2C(O)NH_2)$  steht, und ferner
- (n) Verbindungen der Formel I, worin X für  $C(Rk^*)=CH$  steht, worin  $Rk^*$  für  $CH_3$  oder  $CH_2OH$  steht,
- (o) Verbindungen der Formel I, worin T für O steht,
- (p) Verbindungen der Formel I, worin T für NH steht,
- (q) Verbindungen der Formel I, worin X für  $CH=C(Rk^*)$  steht, worin  $Rk^*$  für H steht, oder
- (r) Verbindungen der Formel I, worin X für  $C(Rk^{**})=N$  steht, worin  $Rk^{**}$  für H steht.

[0057] In den unter den obigen Definitionen (a) bis (r) genannten Verbindungen haben die verbleibenden Reste jeweils die vorher und nachher für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen, speziell die, die als bevorzugte Bedeutungen gekennzeichnet sind. Von den Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, die in die Definitionen (a) bis (r) fallen, sind die besonders bevorzugt, worin der Rest A der Formel Ia an die Bindung in der para-Position zu X gebunden ist, das heißt — A steht für einen Rest der Formel



worin die Reste X und Rk die oben für die Verbindung der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

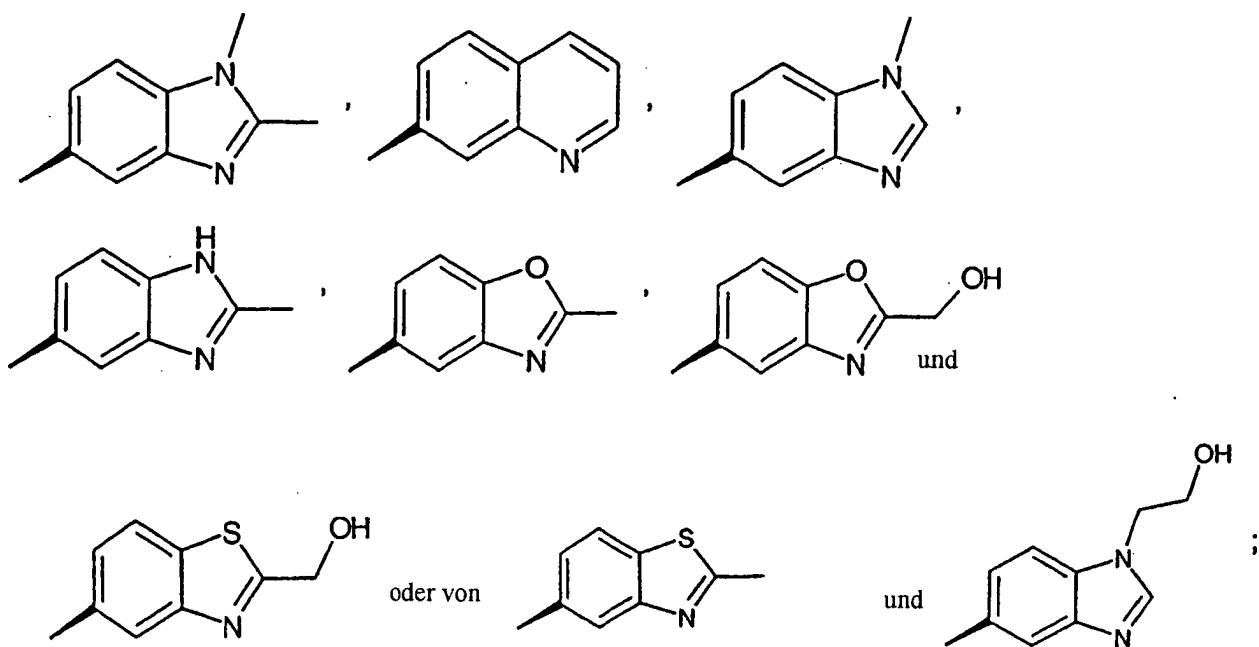
[0058] Sehr bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, worin T für NH oder speziell O steht, — A für einen Rest der Formel



steht, worin X für Schwefel steht und Rk für Methyl steht,

Z für Sauerstoff steht oder -Z- für eine Bindung steht und Y und  $Y^*$  oder -Y und - $Y^*$  die obigen Bedeutungen aufweisen, speziell entweder Y für Hydroxy steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht oder speziell -Y und - $Y^*$  zusammen eine Bindung bilden, oder ein Salz hiervon.

[0059] Besonders bevorzugt ist auch eine Verbindung der Formel I, worin T für NH oder speziell O steht, — A für einen Rest steht, der aus den Resten der folgenden Formeln ausgewählt ist

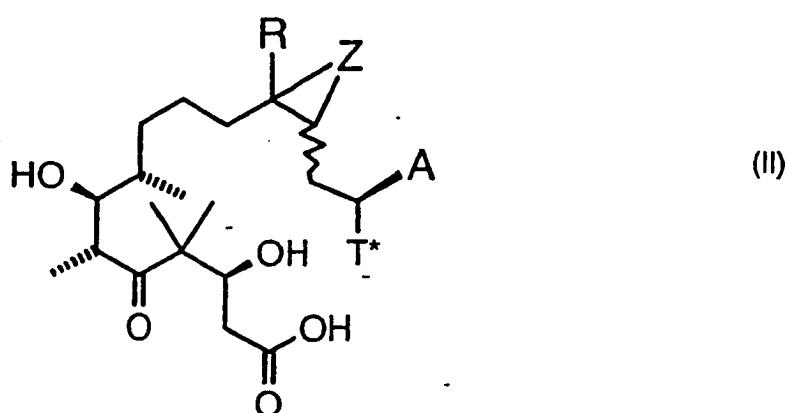


Z für Sauerstoff steht oder -Z- für eine Bindung steht und Y und  $Y^*$  oder -Y und  $-Y^*$  die vorherigen oder späteren Bedeutungen aufweisen, speziell entweder Y für Hydroxy steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht oder -Y und  $-Y^*$  zusammen eine Bindung bilden, oder ein Salz hiervon.

[0060] Speziell bevorzugt sind die in den Beispielen aufgeführten Verbindungen oder deren Salze hiervon (speziell die pharmazeutisch annehmbaren Salze), mit der Maßgabe, dass eine salzbildende Gruppe vorhanden ist.

[0061] Die Verbindungen der Formel I können durch an sich bekannte Verfahren hergestellt werden, vorzugsweise dadurch, dass

a) eine Säure der Formel II



worin  $T^*$  für Hydroxy,  $NH_2$ ,  $NH(Alkyl)$  oder  $N_3$  steht und Alkyl, A, Z und R die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin die funktionellen Gruppen, die nicht an der Reaktion teilnehmen sollen (speziell die zwei OH Gruppen an C-3 und C-6), falls sie vorhanden sind, erforderlichenfalls in geschützt<sub>er</sub> Form vorliegen, cyclisiert wird und falls  $T^*$  für  $N_3$  steht, dies nach der Reduktion der Azidgruppe stattfindet und erforderlichenfalls alle Schutzgruppen entfernt werden, und erforderlichenfalls eine erhältliche Verbindung der Formel I in eine unterschiedliche Verbindung der Formel I umgewandelt wird, eine erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz umgewandelt wird, ein erhältliches Salz einer Verbindung der Formel I in ein anderes Salz oder die freie Verbindung der Formel I umgewandelt wird und/oder erhältliche Isomerengemische der Verbindungen der Formel I in die einzelnen Isomere getrennt werden.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Verfahrensvarianten

[0062] In der folgenden Beschreibung der detaillierten Verfahrensbedingungen haben in den Ausgangspro-

dukten und den Reaktionen, falls nichts anderes angegeben ist, T, A, X, Y, Z, R, Rk und Rk\* die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen.

Verfahren a):

[0063] Eine Verbindung der Formel II kann in freier Form vorliegen oder, falls die Reaktion von funktionellen Gruppen verhindert werden soll, die nicht an der Reaktion teilnehmen sollen, in einer Form, worin die funktionellen Gruppen, die nicht teilnehmen, in geschützter Form vorliegen.

[0064] Falls eine oder mehrere andere funktionelle Gruppen, beispielsweise Hydroxy oder Amino, in einer Verbindung der Formel II geschützt werden müssen, da sie nicht an der Reaktion teilnehmen sollen, sind dies jene, die gewöhnlich bei der Synthese von Peptidverbindungen wird auch von Cephalosporinen und Penicillinen wie auch Nukleinsäurederivaten und Zuckern herkömmlich verwendet werden. Diese Schutzgruppen können schon in den Vorläufern vorhanden sein und sollen die in Frage kommenden funktionellen Gruppen von unerwünschten Sekundärreaktionen schützen, wie Acylierungen, Veretherungen, Veresterungen, Oxidationen, Solvolysen und ähnlichen Reaktionen. Die Schutzgruppen für die funktionellen Gruppen in den Ausgangsmaterialien, deren Umwandlung vermieden werden sollte, insbesondere Hydroxy- oder Amuiogruppen, umfassen speziell die herkömmlichen Schutzgruppen, die normalerweise bei der Synthese von Peptidverbindungen und auch von Cephalosporinen wird Penicillinen wie auch Nukleinsäurederivaten und Zuckern verwendet werden. In bestimmten Fällen können die Schutzgruppen zusätzlich zu diesem Schutz einen selektiven, beispielsweise stereoselektiven Verlauf von Reaktionen bewirken. Ein Merkmal von Schutzgruppen ist, dass sie leicht entferbar sind, das heißt ohne dass unerwünschte Sekundärreaktionen stattfinden, beispielsweise durch Solvolyse, durch Reduktion, durch Photolyse oder auch durch enzymatische Aktivität, wie beispielsweise unter zu physiologischen Bedingungen analogen Bedingungen und dass sie nicht in den Endprodukten vorkommen. Der Fachmann weiß, oder kann leicht herausfinden, welche Schutzgruppen für die oben und später erwähnten Reaktionen geeignet sind.

[0065] Der Schutz von funktionellen Gruppen durch solche Schutzgruppen, die Schutzgruppen selbst und die Reaktionen für ihre Entfernung sind beispielsweise in Standardwerken beschrieben, wie J. F. W. McOrnie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London und New York 1991, in T. W. Greene und P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", zweite Ausgabe, John Wiley and Son Inc., 1981, in "The Peptides", Band 3 (E. Gross und J. Meienhofer, Herausgeber), Academic Press, London und New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. Ausgabe, Band 15/I, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974 und in H.-D. Jakubke und H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach und Basel 1982 und in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

[0066] Die Schutzgruppen werden vorzugsweise analog zu den in den Beispielen erwähnten Gruppen verwendet (speziell Hydroxylschutzgruppen oder der Triniederalkylsilyltyp) und analog zu den hierin beschriebenen Verfahren eingeführt und erforderlichenfalls entfernt.

[0067] Die Cyclisierung kann unter herkömmlichen Bedingungen bewirkt werden. falls T\* für eine Hydroxygruppe steht, entspricht die Cyclisierung einer Makrolactonisierung. Falls T\* für NH<sub>2</sub> oder NH(Alkyl) steht, dann entspricht sie einer Lactambildung. Falls T\* für eine Azidgruppe (N<sub>3</sub>) steht, dann muss es zuerst reduziert werden und anschließend kann die Lactambildung bewirkt werden. Alternativ dazu kann die Behandlung der Azidsäure mit Ph<sub>3</sub>P direkt zum Makrolactam führen.

[0068] Die Lactonisierung (Bildung eines Lactons der Formel I oder eines geschützten Derivats hier von mit T = O) aus einer Verbindung der Formel II (oder aus einem geschützten Derivat hier von) findet vorzugsweise in Gegenwart eines Kupplungsmediums statt, beispielsweise einer Verbindung, die die freie Säure der Formel II in eine aktivierte Form umwandelt, beispielsweise durch die Bildung eines Anhydrids oder eines Säurehalogenids, speziell durch eine Reaktion mit einem Säurehalogenid, wie einem Arylcarbonylhalogenid, speziell Arylcarbonylchlorid, wobei Aryl für Phenyl steht, das insbesondere unsubstituiert ist oder einmal oder öfter substituiert ist, vorzugsweise bis zu dreimal durch einen Substiteunten, ausgewählt aus Halogen, wie Chlor, Nitro, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl und Cyano und erforderlichenfalls in Gegenwart einer Base, möglicherweise einer tertiären Stickstoffbase, wie einem Triniederalkylamin, beispielsweise Triethylamin und/oder einem Diniederalkylaminopyridin, wie N,N-Dimethylaminopyridin bei bevorzugten Temperaturen zwischen -10°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 0°C und 75°C. Die Umsetzung kann auch auf eine Weise ausgeführt werden, dass zuerst eine aktivierte Form der Säure der Formel II gebildet wird, beispielsweise ein Anhydrid, und dann dieses Anhydrid zum entsprechenden Lacton umgesetzt wird, wobei beide Reaktionen auch anschließend im selben Reaktionsgemisch erfolgen können. Die Reaktionen werden vorzugsweise in geeigneten Lösemitteln oder Lösemittelgemischen ausgeführt, wie Ethern, beispielsweise Tetrahydrofuran, oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol oder Toluol.

[0069] Die Lactambildung (Makrolactamisierung) wird unter Bedingungen ausgeführt, die zur Verbindung von Carbonsäureamidbindungen herkömmlich sind, wobei unter anderem Kupplungsmittel verwendet werden kön-

nen, die in der Peptidchemie herkömmlich sind, wie DCC/HOBt, HBTU, TPTU und HATU. Sie kann auch unter Verwendung von beispielsweise Diphenylphosphorylazid oder Bromtritylpyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat stattfinden.

[0070] Die Reduktion der Azidgruppe (falls  $T^* = N_3$  steht), findet durch an sich bekannte Verfahren statt, insbesondere mittels Triphenylphosphin oder durch katalytische Hydrierung (siehe auch WO 99/02514 A, worin bekannte Verfahren beschrieben sind).

Reaktionen:

[0071] In den zusätzlichen Verfahrensschritten, die wie gewünscht ausgeführt werden, können funktionelle Gruppen der Ausgangsverbindungen, die nicht an der Reaktion teilnehmen sollen, in ungeschützter Form vorliegen oder können beispielsweise durch eine oder mehrere Schutzgruppen geschützt sein, die unter oben unter Verfahren a) erwähnt sind. Die Schutzgruppen werden dann vollständig oder teilweise gemäß einem der unter Verfahren a) beschriebenen Methoden entfernt.

[0072] Die Verbindungen der Formel I, worin Z für O steht, können aus den Verbindungen der Formel I, worin -Z- für eine Bindung steht, die eine Doppelbindung mit der benachbarten Bindung bildet, durch Epoxidierung gemäß an sich bekannter Verfahren hergestellt werden, beispielsweise mit einem Peroxid, wie m-Chlorperbenzoësäure oder vorzugsweise Dimethyldioxiran  $H_2O_2$  in Gegenwart von katalytischen Mengen an  $CH_3ReO_3$  oder Methyltrifluormethyldioxiran unter herkömmlichen Bedingungen, beispielsweise durch Umsetzung in einem geeigneten Lösemittel, wie einem Kohenwasserstoff, beispielsweise Benzol, einem Ester, wie Ethylacetat, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethyl, einem Keton, wie Aceton, einem Nitril, wie Acetonitril, Wasser oder Gemischen hiervon, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Komplexierungsmittels, wie Ethyldiamintetraacetat, beispielsweise Dinatriumethylendiamintetraacetat und/oder einer Base, wie einem Metallcarbonat oder einem Metallhydrogencarbonat, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat bei einer reduzierten Temperatur, beispielsweise im Bereich von  $-80^\circ C$  bis  $+10^\circ C$ , vorzugsweise von  $-50^\circ C$  bis  $+5^\circ C$ .

[0073] Die Verbindungen der Formel I, worin Y für Hydroxy steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht, können durch die Eliminierung von Wasser in die Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, worin -Y und - $Y^*$  zusammen eine Bindung bilden, die mit der Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen eine Doppelbindung bildet. Hierzu werden freie OH Gruppen (speziell an C-3 und C-7) vorzugsweise mit Hilfe des gemischten Anhydrids der Ameisensäure und Essigsäure formyliert, wobei anschließend das Formylderivat mit DBU (1,8-Diaznbicyclo[2.2.2]undec-7-en(1.5.5)) in Dichlorehan behandelt wird, das zur Eliminierung der Ameisenäsüre und zur Bildung einer Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 führt. Schließlich wird die Formylgruppe von der OH Gruppe an C-7 und von allen anderen OH Gruppen entfernt, beispielsweise mit  $NH_3$ / Methanol.

[0074] Die Verbindungen der Formel I, worin T für O steht, können in die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin T für NH oder N(Aalkyl) steht, durch die Umsetzung der Verbindung mit T = O durch die Bildung eines Pi-Allylpalladiumkomplexes, beispielsweise mittels Palladiumtetrakistriphenylphosphin, gefolgt von der Behandlung mit einem entsprechenden primären Amin [ $NH_3$  oder  $H_2N(Aalkyl)$  oder  $NaN_3$ ] und einer entsprechenden Lactambildung umgewandelt werden, wie dies unter Verfahren a) beschrieben ist.

[0075] Salze der Verbindungen der Formel I mit einer salzbildenden Gruppe können au an sich bekannte Weise hergestellt werden. Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können so beispielsweise durch die Behandlung mit einer Säure oder mit einem geeigneten Anionenaustauschreagenz erhalten werden.

[0076] Salze können gewöhnlich in die freien Verbindungen umgewandelt werden, beispielsweise durch die Behandlung mit geeigneten basischen Mitteln, beispielsweise mit Alkalimetallcarbonaten, -hydrogencarbonaten oder -hydroxiden, typischerweise Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid.

[0077] Stereoisomerengemische, beispielsweise Diastereomerengemische, können in ihre entsprechenden Isomere au eine an sich bekannte Weise durch geeignete Trennverfahren getrennt werden, Diastereoinerengemische können so in ihre einzelnen Diastereomeren durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie, Lösemittelverteilung und ähnliche Verfahren getrennt werden. Die Trennung kann au jeder beliebigen Stufe der Ausgangsverbindungen oder bei einer Verbindung der Formel I an sich stattfinden. Enantiomere können durch die Bildung von diastereoisomeren Salzen, beispielsweise durch Salzbildung mit einer enantiomerenreinen chiralen Säure oder durch Chromatographie, beispielsweise durch HPLC mittels chromatographischer Substrate mit chiralen Liganden getrennt werden. (Die Enantiomerentrennung wird normalerweise bei einer Zwischenstufe ausgeführt).

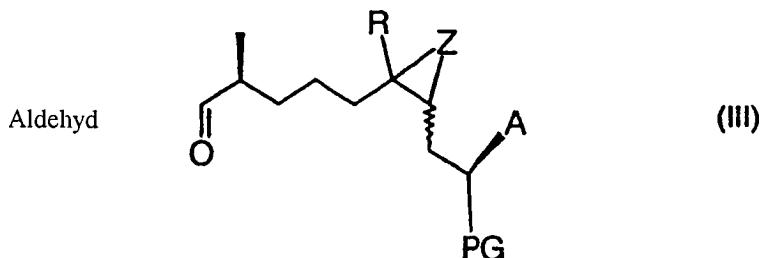
Ausgangsmaterialien

[0078] Die Ausgangsmaterialien sind bekannt und können durch bekannte Verfahren hergestellt werden oder sind im Handel erhältlich oder können wie im folgenden beschrieben hergestellt werden:

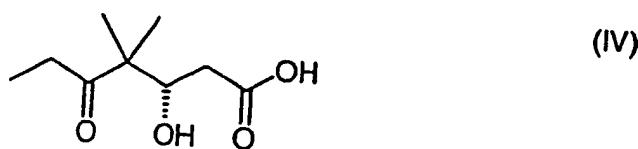
[0079] In den folgenden Herstellverfahren für Zwischenprodukte können funktionelle Gruppen, die in geschützter Form vorliegen sollen, erforderlichenfalls an allen geeigneten Stufen geschützt werden, wobei selektiv

tive Schutzgruppenanbringung und Schutzgruppenabspaltung auch möglich ist. Die Schutzgruppen und die Verfahren zu deren Einführung und/oder Entfernung entsprechen denen, die oben unter Verfahren a) erwähnt wurden, speziell die, die in den oben erwähnten Standardwerken erwähnt werden oder insbesondere in den Beispielen. Normalerweise werden Schutzgruppen im folgenden nicht erwähnt, wobei die Beispiele zeigen, wo die Verwendung von Schutzgruppen geeignet oder erforderlich ist und sie können daher als bevorzugte Anleitung betrachtet werden, wann Schutzgruppen verwendet werden sollten und ob Verbindungen mit anderen Resten hergestellt werden sollen. Im folgenden werden die Schutzgruppen nicht erwähnt und alle die Stellen, an denen sie geeigneterweise verwendet werden. Der Fachmann ist sich im Klaren, wenn die Verwendung vorteilhaft ist oder stattfinden muss.

[0080] Beispielsweise werden die Verbindungen der Formel II hergestellt, worin T\* für OH steht, wobei ein Aldehyd

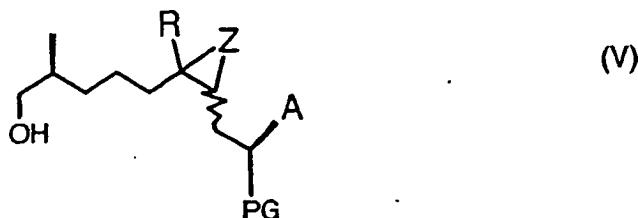


worin A, R und Z die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und PG für eine geschützte Hydroxygruppe steht, speziell Triniederalkylsilyloly, wie tert-Butyldimethylsilyloxy, in Gegenwart einer starken Base, wie Lithiumdiisopropylamid, in einem geeigneten Lösemittel, wie einem Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, bei bevorzugten Temperaturen zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und  $0^{\circ}\text{C}$  liegt, mit einer Carbonsäure der Formel IV umgesetzt wird



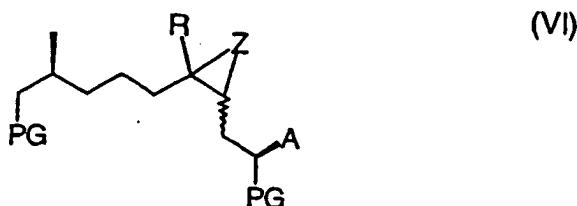
worin die OH Gruppe in geschützter Form vorliegt (beispielsweise als tert-Butyldimethylsilyloxyether) [falls erforderlich wird die Schutzgruppe von den geschützten Hydroxygruppen entweder anschließend oder später in der Reaktionssequenz, wie dies oben beschrieben ist oder analog zu den Beispielen entfernt].

[0081] Eine Verbindung der Formel III kann hergestellt werden, wobei ein Alkohol der Formel V



worin A, R und Z die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und PG die für die Verbindungen der Formel III angegebene Bedeutung hat, unter Bedingungen oxidiert wird, die im allgemeinen für die Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden bekannt sind, beispielsweise mittels Oxalylchlorid, Acetanhydrid, Trifluoracetanhydrid, Dicyclohexylcarbodiimid, vorzugsweise Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid, in einem geeigneten Lösemittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $0^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und  $-20^{\circ}\text{C}$ .

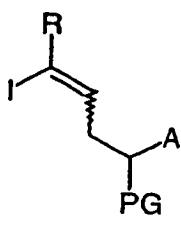
[0082] Eine Verbindung der Formel V kann durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel VI



worin R, Z und A die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und die Reste PG unabhängig voneinander für geschütztes Hydroxy stehen, durch die Entfernung der Schutzgruppe von der pri-

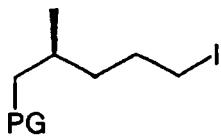
mären OH Gruppe, wie dies beispielsweise oben beschrieben ist oder analog zu Verfahren, die in den Beispielen beschrieben sind, erhalten werden.

[0083] Eine Verbindung der Formel VI kann dadurch erhalten werden, dass eine Verbindung der Formel VII



(VII)

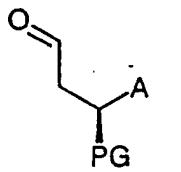
(erforderlichenfalls geschützt) worin R und A die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und PG für geschütztes Hydroxy steht, mit einer Verbindung der Formel VIII umgesetzt wird



(VIII)

worin PG für eine geschützte Hydroxygruppe steht. In dieser Reaktion wird ein Cu/Zn Paar vorzugsweise in einem geeigneten Lösemittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Benzol, in Gegenwart von Ethylenbromid und einem Triniederalkylsilylhalogenid, wie Trimethylsilylchlorid, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen 30°C und 90°C, vorzugsweise 90°C, nach der Zugabe der Verbindung der Formel VIII in einem geeigneten Lösemittel hergestellt, beispielsweise einem Dimethylacetamid/Benzolgemisch und anschließend wird ein Triniederalkylsilyl triflat, wie Trimethylsilyl triflat und wahlweise weiteres Dimethylacetamid bei einer Temperatur zwischen 30°C und 90°C, speziell 60°C bis 70°C zugegeben, dann läuft die Reaktion weiter ab und es wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zugegeben und schließlich wird die Verbindung der Formel VII zugegeben, erforderlichenfalls mit weiterem Lösemittel, wie Benzol, und die Reaktion wird bei bevorzugten Temperaturen zwischen 30°C und 90°C, speziell bei 60°C vervollständigt, wobei eine Verbindung der Formel VI erhalten wird, worin -Z- für eine Bindung steht (erforderlichenfalls kann diese in eine entsprechende Verbindung der Formel VI, worin Z für O steht, unter Bedingungen umgewandelt werden, die zu denen später für die Epoxidierungsreaktionen angegebenen analog sind).

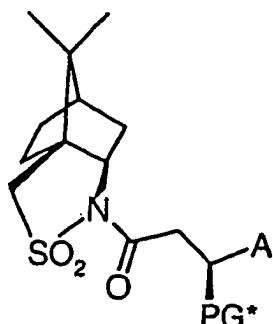
[0084] Eine Verbindung der Formel VII kann dadurch erhalten werden, dass ein Aldehyd der Formel IX



(IX)

(erforderlichenfalls geschützt) worin A und PG die für die Verbindungen der Formel VI angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Suspension aus  $[\text{Ph}_3\text{PCHIR}]^+\text{I}^-$  umgesetzt wird (worin R die für R in Formel I angegebenen Bedeutungen aufweist), wozu Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) gegeben wird, das in einem geeigneten Lösemittel gelöst ist, wie einem cyclischen Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran und dann wird das Gemisch bei Temperatur zwischen -80°C und -20°C gerührt und die Verbindung der Formel IX wird zugegeben (vorzugsweise im selben Lösemittel gelöst, beispielsweise in Tetrahydrofuran) und im selben Temperaturbereich unter Bildung der Verbindung der Formel VII umgesetzt.

[0085] Das Aldehyd der Formel IX wird vorzugsweise dadurch erhalten, dass eine Verbindung der Formel X



(X)

(erforderlichenfalls geschützt) worin A die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen hat und PG\* für eine Hydroxygruppe steht (in welchem Fall eine geeignete Schutzgruppe zuerst angebracht wird, beispielsweise Triniederalkylsilyl) oder PG für geschütztes Hydroxy steht, mit einem Hydrid, speziell mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem geeigneten Lösemittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff speziell Dichlormethan, bei bevorzugten Temperaturen zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $-90^{\circ}\text{C}$  umgesetzt wird, beispielsweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$ .

[0086] Eine Verbindung der Formel X kann vorzugsweise dadurch erhalten werden, dass ein Aldehyd der Formel XI

A-CHO

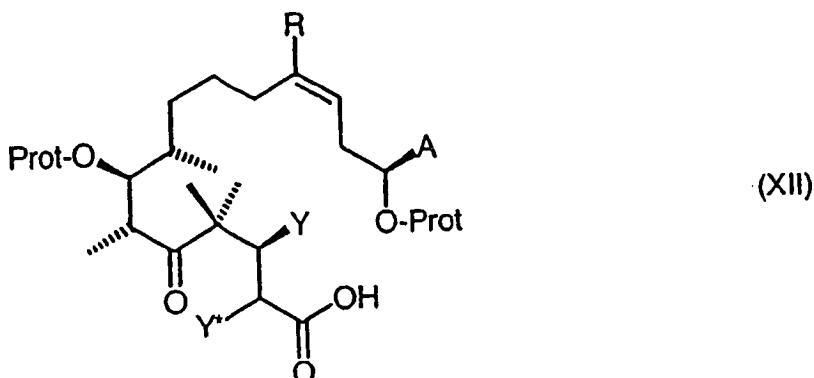
(XI)

(erforderlichenfalls geschützt) worin A die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen aufweist, mit einem Reagenz ungesetzt wird, das insbesondere erhalten wird, indem man zuerst eine Lösung eines Triniederalkylborans, wie Triethylboran, in einem geeigneten Lösemittel, wie einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Hexan herstellt, eine Sulfonsäure, wie Trifluormethansulfonsäure zugibt, die Temperatur zwischen  $10^{\circ}\text{C}$  und  $50^{\circ}\text{C}$  hält und nach der Zugabe eines geeigneten halogenierten Kohlenwasserstoffs, wie Dichlormethan, erneut denselben Temperaturbereich aufrechterhält, und schließlich mit (2R)-Acetylbornan-10,2-sultam und vorzugsweise einer Base mischt, die im selben Lösemittel gelöst ist, speziell Triniederalkylamin, wie einer Hünig's Base bei einer Temperatur von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  mischt und dann das Aldehyd der Formel XI zugibt, vorzugsweise gelöst in einem geeigneten Lösemittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Dichlormethan und im zuletzt genannten Temperaturbereich umsetzt.

[0087] Die Verbindungen der Formel IV, Formel VIII und die Aldehyde der Formel XI sind bekannt und können durch an sich bekannte Verfahren oder im Handel erhalten werden.

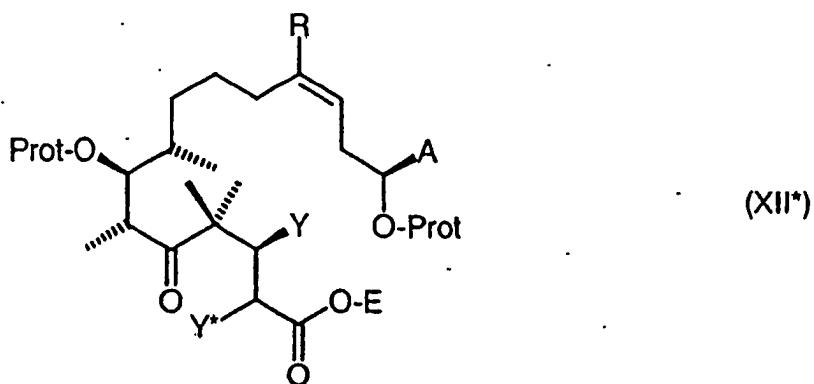
[0088] Ein alternatives und bevorzugtes Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II (speziell einer Hydroxy-geschützten Verbindung), worin T\* für OH steht und die verbleibenden Reste die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben [insbesondere worin R für Methyl steht, Prot für tert-Butyldimethylsilyl steht, Y für Hydroxy steht (oder in geschützter Form tert-Butyldimethylsilyloxy) und Y\* für Wasserstoff steht] beginnt mit den folgenden Edukten (mit den jeweils erwähnten Bedeutungen, speziell den bevorzugten Bedeutungen):

[0089] Durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XII



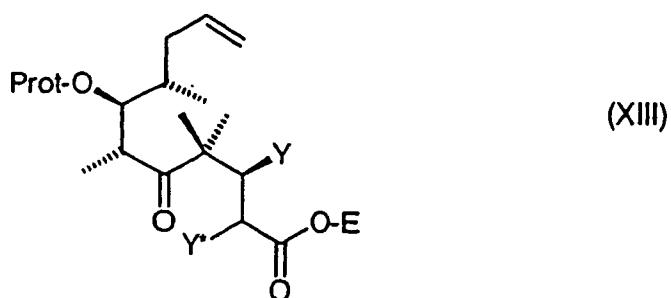
worin Prot für eine Hydroxyschutzgruppe steht, speziell tert-Butyldimethylsilyl und die verbleibenden Reste die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben (erforderlichenfalls geschützt) und die Entfernung der primären Hydroxyschutzgruppe, beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei bevorzugten Temperaturen von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $50^{\circ}\text{C}$ , speziell bei Raumtemperatur, erhält man die entsprechend geschützte Verbindung der Formel II.

[0090] Die Verbindung der Formel XII wird vorzugsweise dadurch erhalten, dass ein Ester der Formel XII\*

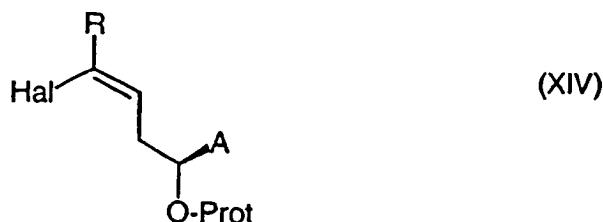


worin die Reste die oben erwähnten Bedeutungen aufweisen und E für Alkyl, speziell Niederalkyl, wie Methyl oder auch Aryl oder Arylniederalkyl steht, verseift wird, vorzugsweise mit einem Alkalimetallhydroxid, wie LiOH in einem Alkohol, wie Isopropanol, in Gegenwart von Wasser und bei Temperaturen von etwa 25°C bis 75°C, speziell 50°C.

[0091] Die Verbindung der Formel XII\* wird vorzugsweise durch die Umsetzung eines Olefins der Formel XIII



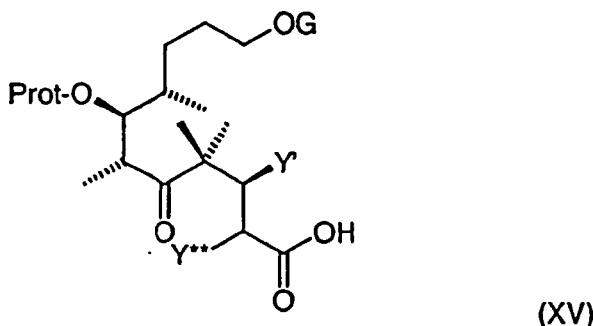
worin E die für die Verbindungen der Formel XII\* angegebenen Bedeutungen hat und die verbleibenden Reste die für die Verbindung der Formel XII angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Halogenid der Formel XIV



worin Hal für Halogen, speziell Iod steht, Prot für eine Hydroxyschutzgruppe steht und die verbleibenden Reste die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, wobei vorzugsweise zuerst das Olefin mit 9-Borabicyclonanon (9-BBN) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, speziell bei Raumtemperatur umgesetzt wird und die Lösung des entstehenden Trialkylborans wird zu einem Gemisch eines Carbonats, speziell Cäsiumcarbonat, in Gegenwart von  $PdCl_2(dppf)_2$  (dppf = Diphenylphosphinylferrocen), Triphenylarsin und der Verbindung XIV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid gegeben und die Reaktion läuft bei Temperaturen zwischen -25°C und 30°C, speziell zwischen -10°C und Raumtemperatur unter Bildung der Verbindung der Formel XII\* ab.

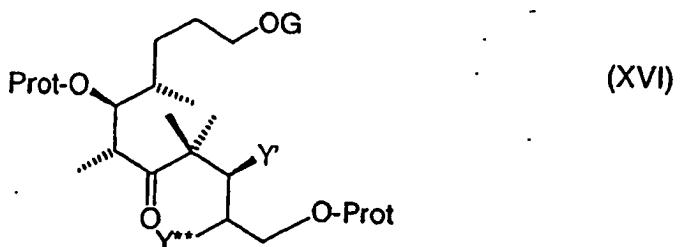
[0092] Die Verbindung der Formel XIV ist zur Verbindung der Formel VII analog und kann auf dieselbe Weise hergestellt werden (speziell, falls Hal = I).

[0093] Die Verbindung der Formel XIII wird dadurch hergestellt, dass eine Verbindung der Formel XV



worin G für eine Schutzgruppe, speziell Benzyl steht und Y\*\* für Wasserstoff steht und Y für geschütztes Hydroxy steht, zuerst mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von Dimethylaminopyridin und einem Alkohol E-OH umgesetzt wird, worin E die für die Verbindungen der Formel XII\* angegebenen Bedeutungen hat und insbesondere für Methyl steht, erforderlichenfalls auch in Gegenwart von einem oder mehreren weiteren Lösemitteln, wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen  $-30^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , speziell zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$  umgesetzt wird und dann die Entfernung der Schutzgruppe G vom erhaltenen Produkt erfolgt, wobei dies, falls G = Benzyl, mit Wasserstoff (vorzugsweise bei atmosphärischen Druck) in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium au Kohle, in einem geeigneten Lösemittel, wie Methanol oder Ethanol, vorzugsweise bei Temperaturen von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $50^{\circ}\text{C}$ , wie bei Raumtemperatur zum freien Alkohol führt und dieser wird dann mit  $2\text{-NO}_2\text{PhSeCN}$  (Ph = Phenyl) in Gegenwart von Tributylphosphin bei  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur, umgesetzt und dann mit einer Base, wie einem Carbonat, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, und einem Oxidationsmittel, wie Wasserstoffperoxid, bei derselben Temperatur behandelt.

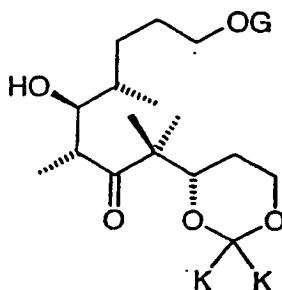
[0094] Die Verbindung der Formel XV kann vorzugsweise aus einer Verbindung der Formel XVI hergestellt werden



worin O-Prot die für die Verbindungen der Formel XII angegebene Bedeutung hat und die verbleibenden Reste die für die Verbindungen der Formel XV angegebenen Bedeutungen haben, wobei zuerst die gesamten Schutzgruppen Prot am primären OH entfernt werden, falls Prot = tert-Butyldimethylsilyl, beispielsweise durch Camphersulfonsäure in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise einem Gemisch aus einem Alkohol, wie Methanol mit einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , speziell  $0^{\circ}\text{C}$  und dann der entstehende Alkohol anfänglich zum Aldehyd oxidiert wird, beispielsweise mit  $(\text{COCl})_2$  in Dimethylsulfoxid in Gegenwart einer Base, wie Tritylamin und in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Methylenchlorid bei einer verringerten Temperatur, vorzugsweise zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und  $-50^{\circ}\text{C}$ , speziell bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und dann der erhaltene Aldehyd mit  $\text{NaClO}_2$  in Gegenwart von Isobuten in einem Lösemittelgemisch oxidiert wird, wie Tetrahydrofuran/tert-Butanol/Phosphatpuffer pH 7 bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , speziell bei Raumtemperatur, um die Säure zu bilden.

[0095] Falls eine Verbindung der Formel XII\*, worin -Y und -Y\* zusammen eine Bindung bilden, erwünscht ist, kann diese durch die Eliminierung der Elemente von Wasser (erforderlichenfalls nach der Entfernung der Schutzgruppen) aus dem erhaltenen Zwischenprodukt der Formel XIII hergestellt werden, worin Y für Hydroxy steht (wahlweise geschützt) und Y\* für Wasserstoff steht. Um eine Eliminierung in einer Verbindung der Formel XIII zu ermöglichen, worin Y für geschütztes Hydroxy steht, muss die Schutzgruppe zuerst entfernt werden.

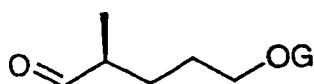
[0096] Eine Verbindung der Formel XVI wird vorzugsweise aus einer Verbindung der Formel XVII hergestellt



(XVII)

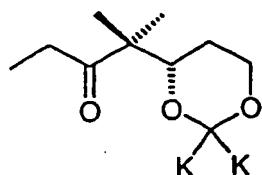
worin K für Niederalkyl, speziell Methyl oder Wasserstoff steht oder die zwei Gruppen K zusammen einen fünf- oder sechsgliedrigen alicyclischen Ring zusammen mit dem bindenden Kohlenstoffatom bilden und die verbleibenden Reste die für die Verbindungen der Formel XVI angegebenen Bedeutungen haben, wobei diese Verbindung zuerst mit Pyridinium-p-toluolsulfonat in einem geeigneten Lösemittel, wie Methanol, bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, speziell bei Raumtemperatur umgesetzt wird und das erhaltene Produkt dann durch die Einführung der Schutzgruppe "Prot", beispielsweise mit einem Trialkylsilyltrifluormethansulfonat, wie tert-Butylsilyldimethylsilyl-O-trifluormetliansulfonat umgesetzt wird.

[0097] Die Verbindung der Formel XVII wird dadurch hergestellt, dass eine Verbindung der Formel XVIII



(XVIII)

worin G die für die Verbindungen der Formel XV angegebenen Bedeutungen hat, aber speziell für Benzyl steht, zum Enolat einer Verbindung der Formel XIX zugegeben wird

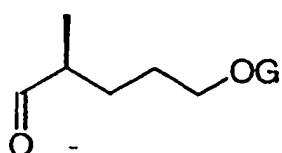


(XIX)

die bei einer Temperatur von vorzugsweise -80°C bis -50°C, speziell bei -78°C durch die Zugabe einer starken Base, wie LDA in einem geeigneten Lösemittel (LDA = Lithiumdiisopropylamid) gebildet wird, worin K für Niederalkyl, speziell Methyl oder Wasserstoff steht oder die zwei Gruppen K zusammen einen fünf- oder sechsgliedrigen alicyclischen Ring mit dem bindenden Kohlenstoffatom bilden und mit Lithiumdiisopropylamid in einem geeigneten Lösemittel, wie Tetrahydrofuran bei den Temperaturen umgesetzt wird, speziell bei -78°C.

[0098] Die Verbindungen der Formel XIX, speziell die, worin K für Methyl steht, sind bekannt, siehe beispielsweise Chem. Eur. J. 2(11), 1477–1482 (1996).

[0099] Eine Verbindung der Formel XVIII wird vorzugsweise durch die Oxidation eines Alkohols der Formel XX hergestellt

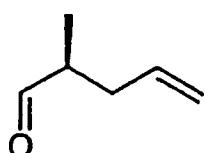


(XX)

worin G für eine Schutzgruppe steht, wie Benzyl.

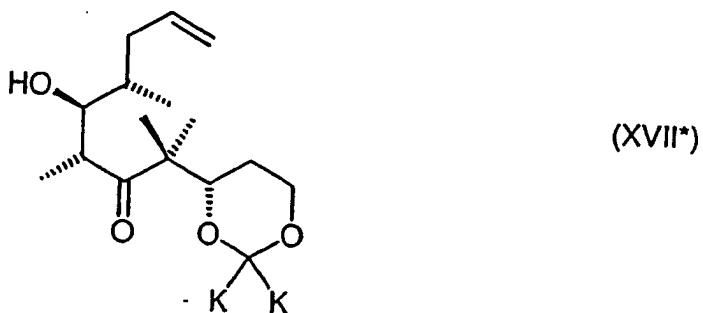
[0100] Die Verbindungen der Formel XX (beispielsweise mit G = Benzyl) sind bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden (siehe Synlett 1998, 861–864).

[0101] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XIII ist durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XXVII



(XXVII)

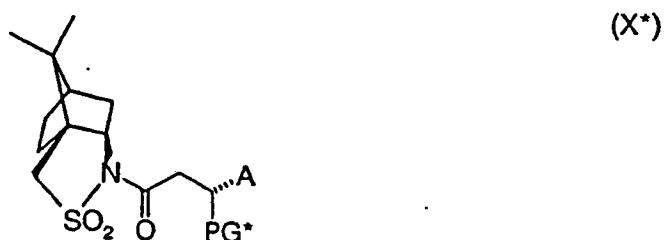
mit einer Verbindung der wie oben definierten Formel XIX, was zu einer Verbindung der Formel XVII\* führt,



worin K und K wie für die Verbindungen der Formel XIX definiert sind. Die Verbindung der Formel XVII\* kann dann in die Verbindung der Formel XIII durch dieselbe Reaktionssequenz umgewandelt werden, wie sie für die Verbindung der Formel XVII beschrieben ist, außer dass die Entfernung der in der Verbindung der Formel XVII vorkommenden Schutzgruppe G und die folgende Olefin-bildende Reaktion nicht erforderlich sind.

[0102] Eine Verbindung der Formel II, worin T\* für NH oder N(Alkyl) steht, kann folgendermaßen hergestellt werden:

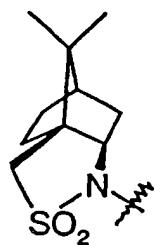
[0103] Ausgehend von einer Verbindung der Formel X\*



die als Nebenprodukt bei der Herstellung der Formel X (siehe oben) erhalten wird, worin PG\* für eine Hydroxygruppe steht und A eine der für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen aufweist, werden zuerst alle OH Gruppen in eine Abgangsgruppe umgewandelt (beispielsweise Tosylat, Mesylat, Triflat). Danach erfolgt eine Umsetzung mit einer Azidquelle, beispielsweise  $\text{NaN}_3$  oder  $\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ . Man erhält eine Verbindung der Formel XXI



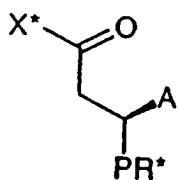
worin X\* für einen Rest der folgenden Formel steht



und A die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen aufweist. Diese Verbindung wird in eine geschützte Aminoverbindung durch Reduktion, gefolgt von einer direkten Einführung einer Aminoschutzgruppe oder durch Alkylierung und anschließende Einführung einer Aminoschutzgruppe umgewandelt, so dass eine Gruppe NH-PR oder N(Alkyl)-PR erhalten wird, worin PR für eine Aminoschutzgruppe steht oder sie wird weiter in Form der Azidgruppe verwendet.

[0104] Die Reduktion des Azids zur Aminogruppe kann beispielsweise mit Triphenylphosphin oder durch katalytische Hydrierung stattfinden und die Einführung der Schutzgruppe oder Alkylgruppe PR folgt im Anschluss.

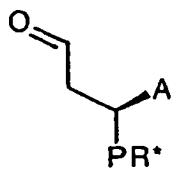
[0105] Man erhält eine Verbindung der Formel XXII



(XXII)

worin PR\* für NH-PR oder N(Alkyl)-PR wie oben definiert ist oder für N<sub>3</sub> steht (identisch zu der Verbindung der Formel XXI) und A die für die Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutungen aufweist.

[0106] Diese Verbindung wird anschließend unter Bildung des entsprechenden Aldehyds der Formel XXIII umgesetzt

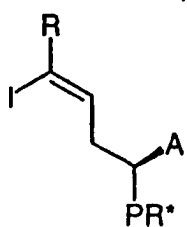


(XXIII)

worin die Reste die für die Verbindungen der Formel XXII angegebenen Bedeutungen haben, beispielsweise mit Diisobutylaluminiumhydrid.

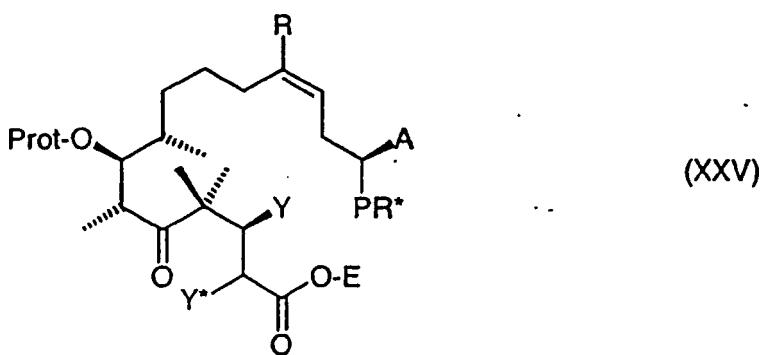
[0107] Ein Aldehyd der Formel XXIII kann auch durch anfängliche Umsetzung von (2S)-Acetylbornan-1,2-sultam mit einem Aldehyd A-CHO (XI) unter Bildung des Enantiomers einer Verbindung der Formel X (X\*\*) erhalten werden, der dann in Analogie zur Verbindung X\* in die Verbindung XXIII umgewandelt wird. Der Aldehyd XXIII wird dann in das entsprechende Vinylhalogenid mit [RCHI-PPh<sub>3</sub>]<sup>+</sup>I<sup>-</sup> umgewandelt (analog zur Herstellung des analogen Sauerstoffs der Formel VII, siehe oben, R ist wie für Formel I definiert).

[0108] Das so erhaltene Iodid der Formel XXIV



(XXIV)

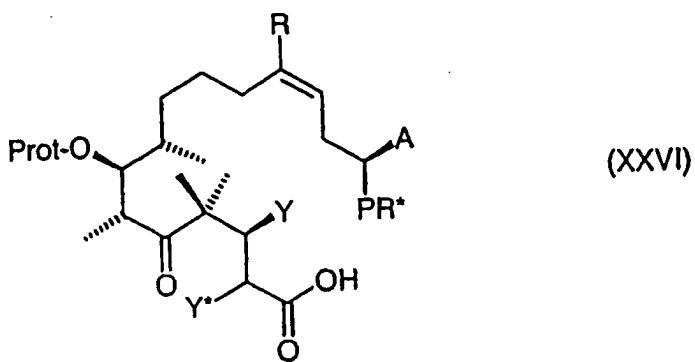
worin die Reste die für die Verbindungen der Formel XXII angegebenen Bedeutungen haben, wird dann mit der oben beschriebenen Verbindung der Formel XIII umgesetzt, worin die Reste die hierin angegebenen Bedeutungen haben, wobei man eine Verbindung der Formel XXV erhält



(XXV)

worin PR\* die für die Verbindungen der Formel XXII angegebenen Bedeutungen aufweist und die verbleibenden Reste die für die Verbindungen der Formel XII\* angegebenen Bedeutungen aufweisen. Die Reaktion läuft analog zu der der Verbindung der Formel XIII unter Bildung der Verbindung der Formel XII\* ab (Alkyl-Suzuki-Kupplung).

[0109] Danach erfolgt darum eine Esterverseifung unter Bildung einer Verbindung der Formel XXVI



worin die Reste die für die Verbindungen der Formel XXV angegebenen Bedeutungen aufweisen. Die Reaktion läuft unter analogen Bedingungen zu denen für die Umsetzung der Verbindungen der Formel XII\* zu denen der Formel XII ab.

[0110] Schließlich erfolgt eine Makrolactonisierung. Hierbei können Kupplungsreagenzien, die in der Peptidchemie bekannt sind, verwendet werden, beispielsweise unter anderem DCC/HOBt, HBTU, TPTU, HATU [siehe auch unter Verfahren a)].

[0111] In diesem Verfahren gilt

- (i) wenn  $PR^*$  für eine geschützte Aminogruppe steht, muss die Schutzgruppe bereits entfernt sein (im Fall von tert-Butoxycarbonyl beispielsweise mit Trifluoressigsäure oder HF/Pyridin), alternativ dazu können die N- und O-Schutzgruppen gleichzeitig entfernt werden, oder
- (ii) wenn  $PR^*$  für  $N_3$  steht, muss die Azidgruppe vor der Makrolactamisierung reduziert werden, beispielsweise mit Triphenylphosphin oder durch katalytische Hydrierung.

[0112] In beiden Fällen erhält man die entsprechende Verbindung der Formel II, wobei gemäß (i)  $T^*$ , NH oder  $N(Alkyl)$  vorhanden ist und gemäß (ii) NH erhalten wird.

[0113] Alternativ dazu kann die Azidcarbonsäure direkt in das Makrolactam durch die Wirkung von Triphenylphosphin bei erhöhter Temperatur umgewandelt werden.

[0114] Wenn es vorkommt, ist das Hydroxy als Y in den oben erwähnten Verbindungen der Formeln XII vorzugsweise geschützt, beispielsweise als  $Prot-O$ , speziell als tert-Butyldimethylsilyloxy.

[0115] In den Verbindungen der Formel II und ihren Vorläufern, worin Z vorhanden ist, steht  $-Z-$  vorzugsweise für eine Bindung (bildet zusammen mit der benachbarten Bindung eine Doppelbindung). Die Verbindungen der Formel I, worin Z für O steht, werden dann vorzugsweise aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II erhalten, worin  $-Z-$  für eine Bindung steht.

[0116] In den Verbindungen der Formeln II, III, V, VI und/oder VII soll die durch die geschwungene Linie angezeigte Bindung so verstanden werden, dass die cis- oder trans-Form oder ein Gemisch hiervon vorkommen kann, wobei die cis-Form bevorzugt ist.

#### Allgemeine Verfahrensbedingungen

[0117] Alle hierin beschriebenen Verfahrensschritte können unter bekannten Reaktionsbedingungen ausgeführt werden, vorzugsweise unter den spezifisch vorher erwähnten, in Abwesenheit oder gewöhnlich in Anwesenheit von Lösemitteln oder Verdünnungsmitteln, vorzugsweise denen, die gegenüber den verwendeten Reagenzien inert sind und zu deren Auflösung fähig sind, in Abwesenheit oder Anwesenheit von Katalysatoren, Kondensationsmitteln oder Neutralisierungsmitteln, beispielsweise Ionenaustauschern, typischerweise Kationenaustauschern, beispielsweise in der  $H^+$  Form in Abhängigkeit des Reaktionstyps und/oder der Reaktanden bei einer verringerten, normalen oder erhöhten Temperatur, beispielsweise im Bereich von etwa  $-100^\circ C$  bis etwa  $190^\circ C$ , vorzugsweise bei etwa  $-80^\circ C$  bis etwa  $150^\circ C$ , beispielsweise bei  $-80^\circ C$  bis  $60^\circ C$ , bei Raumtemperatur, bei  $-20^\circ C$  bis  $40^\circ C$  oder beim Siedepunkt des verwendeten Lösemittels, unter atmosphärischem Druck oder in einem geschlossenen Gefäß, erforderlichenfalls unter Druck und/oder in einer inerten Atmosphäre, beispielsweise unter einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre.

[0118] Salze können in allen Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten vorkommen, falls diese salzbildende Gruppen enthalten. Salze können auch während der Umsetzung solcher Verbindungen vorkommen, mit der Maßgabe, dass sie die Reaktion nicht stören.

[0119] Bei allen Reaktionsstufen können Isomerengemische, die vorkommen, in die einzelnen Isomere aufgetrennt werden, beispielsweise Diastereoisomere oder Enantiomere, oder in jede gewünschten Isomerengemische, beispielsweise Razemate oder Diastereomerengemische, beispielsweise analog zu den hierin unter "Zusätzliche Verfahrensschritte" beschriebenen Methoden.

[0120] In bestimmten Fällen, typischerweise bei Dehydrierungs- oder Aldolreaktionen ist es möglich, stereo-

selektive Reaktionen zu erzielen, was beispielsweise eine einfachere Aufarbeitung von einzelnen Isomeren erlaubt.

[0121] Die Lösemittel, aus denen die ausgewählt werden können, die für jede einzelne Reaktion geeignet sind, sind unter anderem Wasser, Ester, wie Niederalkylniederalkanoate, beispielsweise Ethylacetat, Ether, wie aliphatische Ether, beispielsweise Diethylketon oder cyclische Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, flüssige aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder 1- oder 2-Propanol, Nitrile, wie Acetonitril, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, Säureamide, wie Dimethylformamid, Basen, wie heterocyclische Stickstoffbasen, beispielsweise Pyridin, Carbonsäuren, wie Niederalkansäuren, beispielsweise Essigsäure, Carbonsäureanhydride, wie Niederalkansäureanhydride, beispielsweise Essigsäureanhydrid, cyclische, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan, Hexan oder Isopentan oder Gemische dieser Lösemittel, beispielsweise wässrige Lösungen, falls nichts anderes in der Beschreibung der Verfahren angegeben ist. Solche Lösemittelgemische können bei der Aufarbeitung verwendet werden, beispielsweise durch Chromatographie oder Verteilung.

[0122] Die Erfindung betrifft auch die Ausführungsformen des Verfahrens, worin man von einer Verbindung ausgeht, die an jeder Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhalten werden kann und die fehlenden Verfahrensschritte ausgeführt werden, oder den Prozess an jeder Stufe abbricht oder eine Ausgangsverbindung unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird oder in Form eines reaktiven Derivats oder Salzes verwendet wird, oder eine Verbindung bildet, die durch das erfindungsgemäße Verfahren unter den Verfahrensbedingungen hierin erhalten werden kann und diese Verbindung weiter in situ verarbeitet. In der bevorzugten Ausführungsform beginnt man mit den Ausgangsmaterialien, die zu den hierin vorher als bevorzugt, besonders bevorzugt, primär bevorzugt und/oder vor allem bevorzugt beschriebenen Verbindungen führen.

[0123] Insbesondere betrifft die Erfindung auch Zwischenprodukte der Formeln II, III, V, VI, VII, X und ferner IX und XI und auch Zwischenproduktverbindungen der Formeln XII\*, XIII, XIV, XV, XVI und speziell XXV und XXVI, worin die Reste jeweils wie erwähnt definiert sind und speziell die bevorzugten Bedeutungen für die Verbindungen der Formel I haben, wobei anstelle von PG, falls es vorkommt, auch eine freie Hydroxygruppe vorkommen kann.

[0124] In der bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I analog zu den Verfahren und Verfahrensschritten hergestellt, die in den Beispielen beschrieben sind.

[0125] Die Verbindungen der Formel I, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder ihre Kristalle können beispielsweise das zur Kristallisation verwendete Lösemittel enthalten (kommt als Solvat vor).

#### Pharmazeutische Präparationen, Verfahren und Verwendungen

[0126] Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparationen, die eine Verbindung der Formel I als Wirkstoff enthalten und die speziell zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen verwendet werden können. Präparationen für eine enterale Verabreichung, wie nasal, bukkal, rektal oder speziell orale Verabreichung und für eine parenterale Verabreichung, wie eine intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung an Warmblüter, speziell dein Menschen, sind speziell bevorzugt. Die Präparationen enthalten den Wirkstoff alleine oder vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Erkrankung und von der Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellen Zustand, der einzelnen pharmakokinetischen Daten und dein Verabreichungsweg ab.

[0127] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und ein Verfahren zur Herstellung hiervon (insbesondere als Zusammensetzungen für die Tumorbehandlung) und ein Verfahren zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen, primär neoplastischen Erkrankungen, speziell den oben erwähnten.

[0128] Die Erfindung betrifft auch Verfahren und die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von pharmazeutischen Präparationen, die die Verbindungen der Formel I als Wirkkomponente (Wirkstoff) enthalten.

[0129] Bevorzugt wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Verabreichung an einen Warmblüter, speziell einen Menschen oder einen kommerziell brauchbaren Säugling geeignet ist, der an einer Erkrankung leidet, die auf die Hemmung der Mikrotubulusdepolymerisation anspricht, beispielsweise Psoriasis oder speziell eine neoplastische Erkrankung, die eine entsprechend wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, wenn salzbildende Gruppen vorkommen, zusammen mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0130] Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen oder speziell therapeutischen Behandlung von neoplastischen oder anderen proliferativen Erkrankungen eines Warmblüters, speziell eines Menschen oder eines kommerziell brauchbaren Säuglings, der einer solchen Behandlung bedarf und speziell an einer solchen Erkrankung leidet, umfasst eine neue Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch an-

nehmbares Salz als Wirkstoff in einer Menge, die prophylaktisch oder speziell therapeutisch gegen solche Erkrankungen geeignet ist, ist ebenfalls bevorzugt.

[0131] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten etwa 0,000001% bis 95% des Wirkstoffs, wobei Einmaldosierungsformen zur Verabreichung etwa 0,00001% bis etwa 90% des Wirkstoffs enthalten und Mehrfachdosierungsformen etwa 0,0001% bis 0,5% im Fall von Präparationen zur parenteralen Verabreichung oder 1% bis 20% des Wirkstoffs im Fall von Präparationen zur enteralen Verabreichung enthalten. Einheitsdosierungsformen sind beispielsweise ummantelte Tabletten und nicht ummantelte Tabletten, Ampullen, Gläschchen, Zäpfchen oder Kapseln. Weitere Dosierungsformen sind beispielsweise Salben, Creles, Pasten, Schäume, Tinkturen, Lippenstifte, Tropfen, Sprays, Dispersionen und dergleichen. Beispiele sind Kapseln, die etwa 0,0002 g bis etwa 1,0 g des Wirkstoffs enthalten.

[0132] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden auf eine am sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Ummantelungs-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren.

[0133] Bevorzugt ist die Verwendung von Lösungen des Wirkstoffs und zusätzlich auch von Suspensionen oder Dispersionen, speziell isotonischen, wässrigen Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, beispielsweise können im Fall von lyophilisierten Zusammensetzungen, die den Wirkstoff selbst oder zusammen mit einem Träger, beispielsweise Mannit enthalten, diese vor der Verwendung hergestellt werden. Die pharmazeutischen Präparationen können sterilisiert werden und/oder enthalten Hilfsstoffe, beispielsweise Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel und/oder Einulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer und sie werden au eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Löse- oder Lyophilisierungsverfahren. Die erwähnten Lösungen oder Suspensionen können Viskositäts-erhöhende Substanzen enthalten, typischerweise Natriumcrboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Dextran, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine oder auch Löslichkeitsvermittler, beispielsweise Tween® 80 [Polyoxyetylen(20)sorbitanmonooleat, Handelsname von ICI Americis, Inc., USA].

[0134] Suspensionen in Öl enthalten als Ölkomponente die pflanzlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Öle, die herkömmlich für Injektionszwecke verwendet werden. Öle, die erwähnt werden können, sind insbesondere flüssige Fettsäureester, die als Säurekomponente eine langkettige Fettsäure mit 8–22, insbesondere 12–22 Kohlenstoffatomen enthalten, beispielsweise Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachidinsäure, Behensäure oder entsprechende ungesättigte Säuren, beispielsweise Ölsäure, Ealidinsäure, Ewinsäure, Brasidinsäure oder Linolensäure, erforderlichenfalls unter Zugabe von Antioxidantien, beispielsweise Vitamin E, β-Carotin oder 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol. Die Alkoholkomponente dieser Fettsäureester hat nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome und ist ein mono- oder polyhydrischer, beispielsweise mono-, di- oder trihydrischer Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Pentanol oder Isomere hiervon, aber insbesondere Glycol und Glycerin. Fettsäureester sind daher beispielsweise Ethyloleit, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat "Labrafil M 23 75" (Polyoxyethylen-glycerintriolat von Gattefosse, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (ungesättigte polyglycolierte Glyceride, die durch eine Alkoholyse von Aprikosenkernöl hergestellt wurden und aus Glyceriden und Polyethylenglycolestern bestehen, Gattefosse, Frankreich), "Labrasol" (ungesättigte polyglycolierte Glyceride, hergestellt durch Alkoholyse von TCM, die aus Glyceriden und Polyethylenglycolestern bestehen, Gattefosse, Frankreich) und/oder "Miglyol 812" (Triglyceride von gesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C<sub>8</sub> bis C<sub>12</sub> von Hüls AG, Deutschland) und insbesondere pflanzliche Öle, wie Olivenöl, Baumwollsäureöl, Mandelöl, Rizinusöl, Sesamöl, Sojabohnenöl und insbesondere Erdnußöl.

[0135] Die Herstellung der Injektionspräparationen wird unter sterilen Bedingungen ausgefüllt, wie Abfüllen in Gefäße, beispielsweise in Ampullen oder Gläschchen und Verschließen der Gefäße.

[0136] Pharmazeutische Zusammensetzungen für eine orale Verwendung können durch die Vereinigung des Wirkstoffs mit einem oder mehreren festen Trägern erhalten werden, erforderlichenfalls durch Granulierung des entstehenden Gemisches und erforderlichenfalls Verarbeitung des Gemisches oder der Granula zu Tabletten oder Tablettenerkern, erforderlichenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen.

[0137] Geeignete Träger sind insbesondere Füllstoffe, wie Zuckerarten, beispielsweise Lactose, Sacchrose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparationen und/oder Calciumphosphate, beispielsweise Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat und ferner Bindemittel, wie Stärkerten, beispielsweise Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylecellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder falls gewünscht Zerfallshilfsmittel, wie die oben erwähnten Stärkearten und auch Garboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz hiervon wie Natriumalginat. Zusätzliche Hilfsstoffe sind insbesondere Fließregulatoren und Gleitmittel, beispielsweise Siliciumdioxid, Talkum, Sterinsäure und Salze hiervon, wie Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol oder Derivate hiervon.

[0138] Tablettenerkerne können mit geeigneten Ummantelungen bereitgestellt werden, die geeignetenfalls gegenüber Magensaft resistent sind, wobei die verwendeten Ummantelungen konzentrierte Zuckerlösungen sind, die erforderlichenfalls Gummi Arabicum, Talkum, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol und/oder Tituidi-

oxid enthalten, oder Uminantelungslösungen in geeigneten organischen Lösemitteln oder Lösemittelgemischen oder zur Herstellung von Ummantelungen, die gegenüber Magensaften resistent sind, Lösungen geeigneter Cellulosepräparationen, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylecellulosephthalat. Farbstoffe oder Pigmente können zu den Tabletten oder Tablettenummantelungen gegeben werden, um beispielsweise unterschiedliche Dosierungen des Wirkstoffs zu identifizieren oder anzudeuten.

[0139] Oral verabrechbare pharmazeutische Zusammensetzungen umfassen auch Hartgelatinekapseln und auch weiche, verschlossene Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher wie Glycerin oder Sorbit hergestellt werden. Die harten Kapseln können den Wirkstoff in Form von Granula, beispielsweise im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln wie Talkum oder Magnesiumstearat und falls erwünscht Stabilisatoren enthalten. In weichen Kapseln wird der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten flüssigen Hilfsstoffen gelöst oder susperdiert, wie einem Fettöl, Paraffinöl oder einem flüssigen Polyethylenglycol, oder einem Festtsäureester von Ethylenglycol oder Propylenglycol, wobei es auch möglich ist, Stabilisatoren und Detergenzien zuzugeben, beispielsweise vom Polyoxyethylensorbitanfettsäureestertyp.

[0140] Geeignete rektal verabrechbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind beispielsweise Zäpfchen, die aus einer Kombination des Wirkstoffs und einer Zäpfchengrundlage bestehen. Geeignete Zäpfchengrundlagen sind beispielsweise natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglycole oder höhere Alkanole.

[0141] Zusammensetzungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind, sind insbesondere wässrige Lösungen (beispielsweise in physiologischer Kochsalzlösung, die durch Verdünnen von Lösungen in Polyethylenglycol erhalten werden können, wie Poylethylenglycol (PEG) 300 oder PEG 400] eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, beispielsweise ein wasserlösliches Salz, oder wässrige Injektionssuspensionen, die viskositätsverhörende Substanzen enthalten, beispielsweise Natriuincarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextrans und falls erwünscht auch Stabilisatoren. Der Wirkstoff kann auch hier in Form eines Lyophilisats vorhanden sein, erforderlichenfalls zusammen mit Hilfsstoffen und kann vor der parenteralen Verabreichung durch die Zugabe von geeigneten Lösemitteln gelöst werden.

[0142] Die verwendeten Lösungen, beispielsweise zur parenteralen Verabreichung können auch als Infusionslösungen verwendet werden.

[0143] Bevorzugte Konservierungsstoffe sind beispielsweise Antioxidationsmittel, wie Ascorbinsäure oder Mikrobiocide, wie Sorbinsäure oder Benzoesäure.

[0144] Die Erfindung betrifft ähnlich ein Verfahren oder eine Methode zur Behandlung von einem der oben erwähnten pathologischen Zustände, speziell einer Erkrankung, die auf eine Hemmung der Mikrotubulusdepolymerisation anspricht, speziell eine entsprechende neoplastische Erkrankung. Eine Verbindung der Formel I kann als solche oder in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, prophylaktisch oder therapeutisch, vorzugsweise in einer Menge verabreicht werden, die gegen diese Erkrankungen wirksam ist, an einen Warmblüter, beispielsweise einen Menschen, der einer solchen Behandlung bedarf, wobei die Verbindungen speziell in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden. Im Fall eines Individuums mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg beträgt die Dosis etwa 0,1 mg bis etwa 1 g, vorzugsweise etwa 0,5 mg bis etwa 200 mg einer erfundungsgemäßen Verbindung. Die Verabreichung wird vorzugsweise alle 1 bis 4 Wochen ausgeführt, beispielsweise wöchentlich, alle zwei Wochen, alle drei Wochen oder alle 4 Wochen.

[0145] Die vorliegende Erfindung betrifft auch insbesondere die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, speziell einer Verbindung der Formel I, die als bevorzugte Verbindung genannt ist oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon als solche oder in Form einer pharmazeutischen Formulierung, die zumindest einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält, zur therapeutischen und auch prophylaktischen Behandlung von einer oder mehreren der obigen Erkrankungen.

[0146] Die vorliegende Erfindung betrifft auch insbesondere die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, speziell einer Verbindung der Formel I, die als bevorzugte Verbindung genannt ist oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur therapeutischen und auch prophylaktischen Behandlung von einer oder mehreren der obigen Erkrankungen.

[0147] Die bevorzugte Dosismenge, Zusammensetzung und Herstellung der pharmazeutischen Formulierungen (Arzneimittel), die in jedem Fall verwendet werden, sind oben beschrieben.

[0148] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, sollen aber ihren Schutzmfang in keiner Weise beschränken.

[0149] Die Temperaturen werden in Grad Celsius gemessen. Falls nichts anderes angegeben ist, finden die Umsetzungen bei Raumtemperatur statt.

Verwendete Abkürzungen:

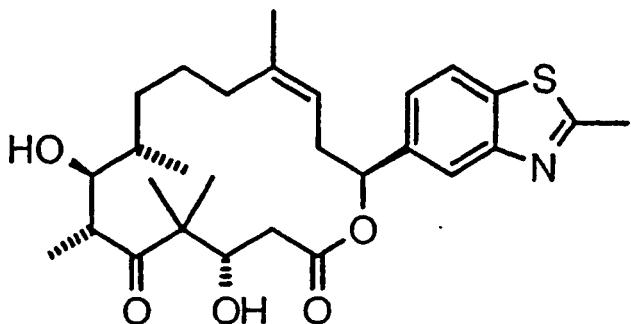
DMF N,N-Dimethylformamid

DIBAL-H Diisobutylaluminiumhydrid  
 DMSO Dimethylsulfoxid  
 EA Ethylacetat  
 ESI-MS Elektrosprayionisationsmassenspektroskopie  
 Ether Diethylether  
 FC Blitzchromatographie auf Silicagel (0,04–0,63 min, Fluka, Buchs, Schweiz)  
 Smp. Schmelzpunkt  
 ges. gesättigt  
 Hünig's Base Ethyldiisopropylamin  
 NaHMDS Natriumhexamethyldisilazid  
 Ph Phenyl  
 RT Raumtemperatur  
 tert tertär  
 TBS oder TBMS tert-Butyldimethylsilyl  
 THF Tetrahydrofuran  
 TMS Tetramethylsilan

## Beispiel 1

4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclolhexadec-13-en-2,6-dion (19)

Formel:



## 19

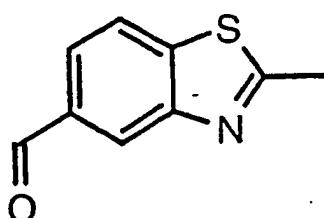
[0150] Es werden 0,175 ml Trifluoressigsäure tropfenweise über einen Zeitraum von 5 Minuten bei  $-20^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung aus 0,041 g des geschützten Lactons der Verbindung 18 [siehe Beispiel (1k)] in 0,7 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben und die Lösung wird anschließend für 1 Stunde bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Lösung wird dann durch Eindampfung konzentriert und der erhaltene Rückstand wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 100/1  $\rightarrow$  100/2 erhalten. Es werden 0,028 g der Verbindung 19 als farbloses Harz erhalten.

ESI-MS: 502 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,92 (d, d, 1H), 5,15–5,26 (m, 1H), 4,21 (d, d, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,1–3,23 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,70 (s, 3H),

$[\alpha]_D = -77,39^{\circ}$  ( $c = 0,115$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

[0151] Die Ausgangsmaterialien werden folgendermaßen hergestellt:

(1a) Aldehyd 1  
Formel:



## 1

[0152] Es werden 21,0 g an N-Bromsuccinimid zu einer Lösung aus 16,07 g an 2,5-Dimethylbenzothiazol

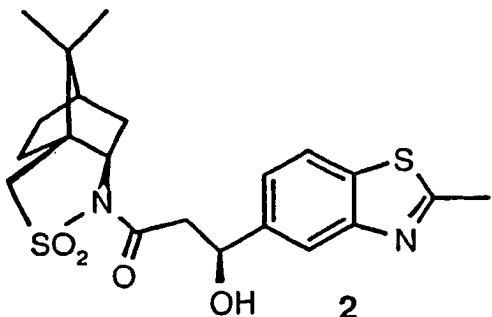
(Fluka, Buchs, Schweiz) in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben und die Suspension wird dann mit einer Wolf-ramlampe bestrillt und für 4 Stunden bei 80°C erhitzt. Nach dem Kühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur werden die ungelösten Bestandteile abfiltriert und das Lösemittel wird eingedamft. Das so erhaltene Öl wird anschließend mit 200 ml an 50% wässriger Essigsäure und 26,8 g an Hexamethylentetramin gemischt, das Gemisch wird dann anschließend für 80 Minuten bei 110°C erhitzt und die Reaktion wird dann durch die Zugabe von 250 ml Wasser gestoppt. Das Reaktionsgemisch wird durch Extraktion mit Ethylacetat aufgearbeitet. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann anschließend mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung, Wasser und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$  Lösung rückextrahiert und schließlich über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das nach der Konzentration der Lösung durch Eindampfung erhaltene Öl wird durch FC in Hexan/EA 3/1 gereinigt. Die erhaltenen Kristalle werden aus tert-Butylmethylether/Hexan umkristallisiert. So erhält man die Verbindung 1.

Smp. 98–100°C. ESI-MS: 178 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 10,11 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,95 (, 1H), 7,92 (dd, 1H), 2,88 (s, 3H).

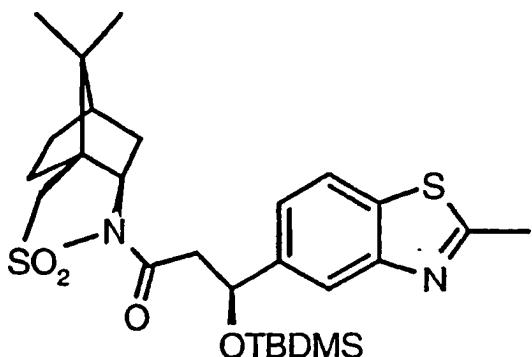
(1b) Alkohol 2

Formel:



[0153] Es werden 3,75 ml an Trifluormethylsulfonsäure tropfenweise über einen Zeitraum von 5 Minuten bei 20°C zu einer Lösung aus 6,2 ml Triethylboran in 42,5 ml Hexan gegeben und die Lösung wird anschließend für 30 Minuten bei Raumtemperatur und dann für weitere 15 Minuten bei 40°C gerührt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur werden 8,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben und das Rühren wird für 45 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Dann wird zuerst bei 0°C eine Lösung aus 8,4 g (2R)-Acetylbornan-10,2-sultam [siehe Tetrahedron Lett. 33, 24,39 [1992]] in 12 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropfenweise über 45 Minuten zugegeben und dann wird bei -4°C bis -2°C eine Lösung aus 7,3 ml Hünig's Base in 7,2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropfenweise über 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird darin auf -78°C gekühlt und bei dieser Temperatur wird eine Lösung aus 8,1 g der Verbindung 1 in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropfenweise über 30 Minuten zugegeben. Das Rühren wird anschließend für 3 Stunden bei -78°C fortgesetzt und die Reaktion wird dann durch die Zugabe von 85 ml gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung gestoppt. Nach dem Erhitzen auf Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase wird dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das nach der Eindampfung des Lösemittels entstandene Öl wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ether gereinigt. Durch nachfolgende Kristallisation aus Ether wird das gewünschte Diastereoisomer der Verbindung 2 erhalten und auch ein Batch des Gemisches der Verbindung 2 und des R-Diastereoisomers. Dieses Gemisch wird einer FC in Ether unterzogen, was eine weitere Menge der Verbindung 2 liefert.

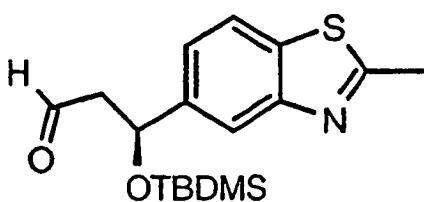
Fp. 158–160°C. ESI-M-s: 435 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm vs. TMS): 7,87, (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 5,23 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,79 (t, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

(1c) TBS-Ether 3  
Formel:**3**

[0154] Eine Lösung aus 7,46 g der Verbindung 3 in 75 ml DMF wird mit 1,76 g Imidazol und 3,11 g TBS-Cl gemischt und das Gemisch wird zuerst für 30 Minuten bei Raumtemperatur und dann für 22 Stunden bei 35°C gerührt. Dann werden weitere 0,6 g Imidazol und 1,06 g TBS-Cl zugegeben und nach weiteren 4 Stunden bei 35°C werden 1,17 g Imidazol und 2,04 g TBS-Cl zugegeben. Nach weiteren 4 Stunden bei 35°C kann sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und das Lösemittel wird eingedampft. Das so erhaltene Öl wird in 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und schließlich wird das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abgezogen. Das entstehende Öl wird durch FC in Ether/Hexan 2/1 gereinigt. Hierbei erhält man die Verbindung 3 als weiße Kristalle und als Öl. Eine weitere FC dieses Öls im selben Eluentensystem ergibt eine weitere Menge der Verbindung 3 (auch als weiße Kristalle).

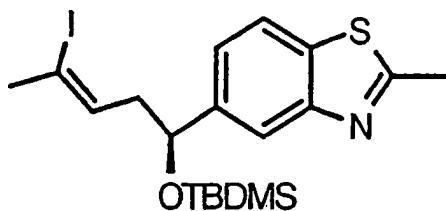
Smp. 123–126°C. ESI-MS: 549 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,88 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,34 (t, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,46 (q, 1H), 3,14 (d, 2H), 2,8 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,65 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

(4) Aldehyd 4  
Formel:**4**

[0155] Eine Lösung aus DIBAL-H in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird tropfenweise bei -78°C unter Stickstoff über 15 Minuten zu einer Lösung aus 7,97 g der Verbindung 2 in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann für 2,5 Stunden bei -78°C gerührt, wobei nach 2 Stunden weitere 3 ml des obigen DIBAL-H zugegeben werden und die Reaktion wird dann durch die Zugabe von 6 ml Methanol gestoppt. Danach werden 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 50 ml Wasser zugegeben und die Filtration wird über Celite (= Celite®, Filtrationshilfsmittel basierend auf Diatominäerde, Celite Corp, erhältlich von Fluka, Buchs, Schweiz) ausgeführt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Das so erhaltene Öl wird durch FC zweimal in Hexan/Ether gereinigt. Dann wird die Verbindung 4 als Öl erhalten. ESI-MS: 368 ( $\text{M} + \text{H} + \text{MeOH}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 9,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,35 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

(1e) Vinyliodid 5  
Formel:**5**

[0156] Es werden 6 ml einer 1 M Lösung aus NaHMDS in TFF tropfenweise unter Stickstoff über 5 Minuten zu einer Suspension aus  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+\text{I}^-$  gegeben, die auf  $-70^\circ\text{C}$  gekühlt ist. Die orangefarbene Suspension wird zuerst für 15 Minuten bei  $-70^\circ\text{C}$  gerührt und dann für 70 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$ , was zur Bildung einer orange-braunen Lösung führt. Das Gemisch wird dann wieder auf  $-70^\circ\text{C}$  gekühlt und bei dieser Temperatur wird eine Lösung des Aldehyds der Verbindung 4 in 8 ml THF tropfenweise über 10 Minuten zugegeben. Das Rühren wird anschließend für 50 Minuten bei  $-70^\circ\text{C}$  ausgeführt und die Reaktion wird dann durch die Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung gestoppt. Nach dem Verdünnen mit 100 ml Ether und 40 ml Wasser findet zuerst eine Filtration statt, dann wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und dann wird das Lösemittel eingedampft. Das entstehende Öl wird durch FC in Hexan/EA 9/1 gereinigt und die Verbindung 5 wird als Öl erhalten. ESI-MS: 474 (M + H).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm vs, TMS): 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,23 (t, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,87 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

[0157] Die Herstellung des 1-Iod-ethylphosphoniumiodids  $[\text{PHe}_3\text{P}-\text{CH}(\text{I})\text{CH}_3]^+\text{I}^-$  wird durch die tropfenweise Zugabe einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu einer Lösung einer äquimolaren Menge an Ethylphosphoniumiodid (Aldrich) in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  und Filtration des gebildeten Niederschlags ausgeführt. Eine Umkristallisation aus Dichlormethan/THF ergibt 1-Iod-ethylphosphoniumiodid als gelben kristallinen Feststoff, der in Anwesenheit von Luft stabil ist.

( $^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,1–7,7 m (15H), 6,3 m (1H), 2,55 dd (3H)).

(1f) Olefin 12  
Formel:**12**

[0158] Es werden 0,038 ml Ethylenbromid unter Stickstoff zu einer Suspension aus 0,509 g Zn/Cu Paar [Organic Synthesis 41, 72 (1969)] in Benzol gegeben und das Gemisch wird für 30 Sekunden auf  $90^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur werden 0,0375 ml Trimethylsilylchlorid zugegeben und das Rühren wird für 5 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach der Zugabe eines Gemisches aus 1,732 g Alkyliodid der Verbindung 28, Formel siehe unten [Schinzer et al., Synlett. 1998, 861-4], 0,8 ml Dimethylacetamid und 4,3 ml Benzol wird das Reaktionsgemisch zuerst für 2 Stunden 45 Minuten bei  $60^\circ\text{C}$  und dann nach folgender Zugabe von 0,0215 ml Trimethylsilyltriflat und weiteren 0,8 ml Dimethylacetamid für 1 Stunde bei  $70^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden zuerst 0,1498 g Tetrakis(triphenylphosphin)-Pd zugegeben und dann nach dem Rühren für 5 Minuten werden 1,59 g Vinyliodid der Verbindung 5 und 3 ml Benzol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten auf  $60^\circ\text{C}$  erhitzt und nach dem Kühlen auf Raumtemperatur werden 5,5 ml gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung zugegeben. Nach dem Rühren für 5 Minuten werden 32 ml tert-Butylmethylether zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das nach der Filtration und Eindampfung des Lösemittels verbleibende Öl wird durch FC zweimal gereinigt, das erste Mal mit Hexan/ tert-Butylmethylether 95/5 und das zweite Mal mit Hexan/EA 200/3. Die Verbindung 12 wird als Öl erhalten. ESI-MS: 563 (M + H).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,12 (t, 1H),

4,63 (t, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,90 (t, 2H), 1,63 (s, 3H), 0,87 (s, 18H), 0,02 (s, 9H), -0,27 (s, 3H).

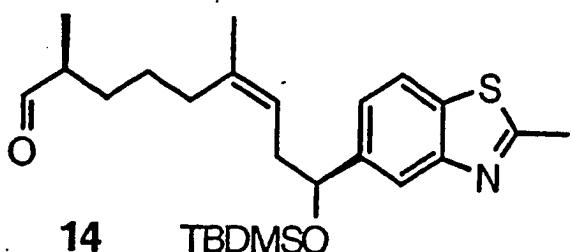
(1g) Alkohol 13  
Formel:



[0159] Es werden 0,540 g Camphersulfonsäure bei 0°C zu einer Lösung aus 1,304 g der Verbindung 12 in 40ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 1/1 gegeben und das Gemisch wird zuerst für 30 Minuten bei 0°C und dann für 100 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird dann durch die Zugabe von 2 ml einer gesättigten wässrigen  $\text{NaH-CO}_3$  Lösung gestoppt und nach weiteren 5 Minuten durch Eindampfung konzentriert. Das so erhaltene Öl wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und dann durch Eindampfung konzentriert. Das verbleibende Öl wird durch FC in Hexan/EA 3/1 gereinigt. Die Verbindung 13 wird als Öl erhalten. ESI-MS: 448 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm vs TMS): 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,15 (t, 1H), 4,74 (dt, 1H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 1,90 (dt, 2H), 1,62 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

(1h) Aldehyd 14 Formel:

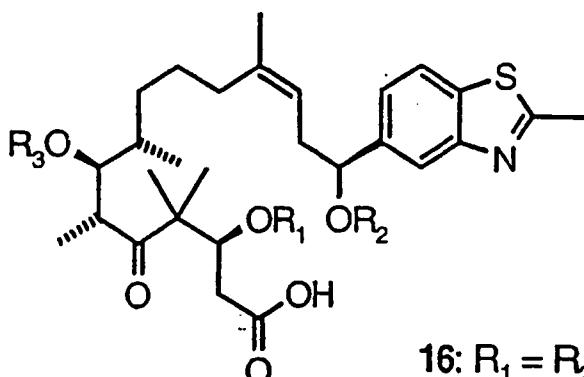


[0160] Es werden 0,310 ml DMSO zu einer Lösung aus 0,172 ml Oxalylchlorid in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben, die auf -78°C gekühlt wurde und die Lösung wird für 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nacheinander wird über 15 Minuten eine Lösung aus 0,813 g der Verbindung 13 in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  derartig zugegeben, dass die Temperatur nicht über -70°C steigt. Nach dem Rühren bei -78°C für 30 Minuten werden 1,26 ml Triethylamin zugegeben und die Lösung kann sich für 45 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur werden 5 ml Wasser zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird 3 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Das nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfung des Lösemittels verbleibende Öl wird durch FC in Hexan/EA 1/19 → 1/4 gereinigt. Es wird die Verbindung 14 als Öl erhalten.

ESI-MS: 446 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 9,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,31 (d, d, 1H), 5,18 (t, 1H), 4,74 (t, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).  $[\alpha]_D = +45,76^\circ$  ( $c = 0,295$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

## (1i) Carbonsäure 16

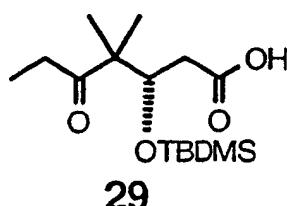
Formel:



[0161] Es werden 3,41 ml einer 1,6 M Lösung an n-Butyllithium in THF tropfenweise bei 0°C über 15 Minuten zu einer Lösung aus 0,771 ml N,N-Diisopropylethylamin in 6 ml THF gegeben. Die Lösung wird für 10 Minuten bei -4°C/-5°C gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung aus 0,660 g der Carbonsäure 29 zugegeben und die Lösung kann sich für 15 Minuten auf -40°C erwärmen und wird anschließend wieder auf -78°C gekühlt. Es werden 3 ml einer Lösung aus 0,608 g Aldehyd der Verbindung 14 in THF anschließend zugegeben und die Lösung wird für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 7 ml gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung gestoppt und nach dem Erhitzen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 0,513 ml Essigsäure gemischt und mit EA extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel wird eingedampft und der verbleibende ölige Rückstand wird durch FC in Toluol/EA 1/1 gereinigt. Das Aldolprodukt der Verbindung 15, wie erhalten (siehe obige Formel) wird in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und die Lösung wird mit 0,435 ml an 2,6-Lutidin gemischt. Nach dem Kühlen auf 0°C werden 0,720 ml TBS Triflat zugegeben und das Gemisch wird für 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. Nach der Zugabe von 8 ml an 20% Zitronensäure wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Lösung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Das verbleibende Öl wird in 20 ml Methanol aufgenommen und die Lösung wird mit 2,0 g an K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1 ml Wasser gemischt und das Gemisch wird für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert, der pH Wert des Filtrats wird auf 4,5 mit einem Dowex 50 W × 8 Ionenaustauscherharz eingestellt (sehr saurer Kationenaustauscher mit Sulfonsäuregruppen als aktive Gruppe, Styrolmatrix mit 8% DVB als Quervernetzer, Dowex R ist ein eingetragenes Warenzeichen von Dow Chemical Co.). Das Harz wird abfiltriert und das neue Filtrat wird durch Eindampfung konzentriert. Der Rückstand wird zwischen 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 20 ml gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung aufgeteilt und die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Lösung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und durch Eindampfung konzentriert. Das so erhaltene Öl wird durch FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1 → 99/2 erhalten werden, aber kann nur in einer Form erhalten werden, die durch die Carbonsäure der Verbindung der Formel 29 kontaminiert ist. Dieses Material wird einer oben beschriebenen Silylierungs/Desilylierungssequenz ein zweites Mal unterzogen. Schließlich wird die reine Verbindung 16 als Öl erhalten.

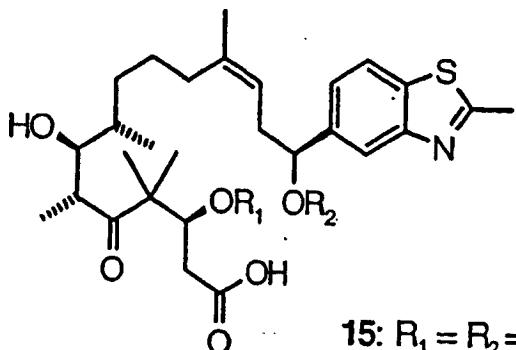
ESI-MS: 862,4 (M + H)<sup>+</sup>.

Formel der Verbindung 29:

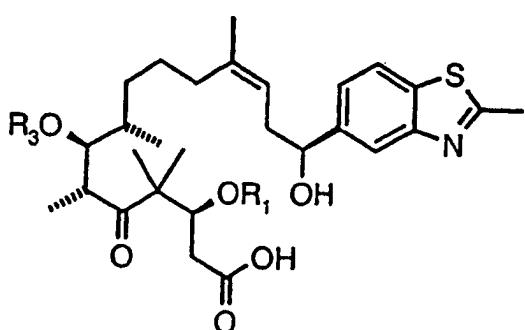


[0162] (siehe J. Am. Chem. Soc. 119, 7974 (1997). Synlett 1997, 824 ( incl. Corrigendum in Synlett 1998, 328))

Formel des Aldolprodukts 15:



(1j) Hydroxysäure 17: Formel:

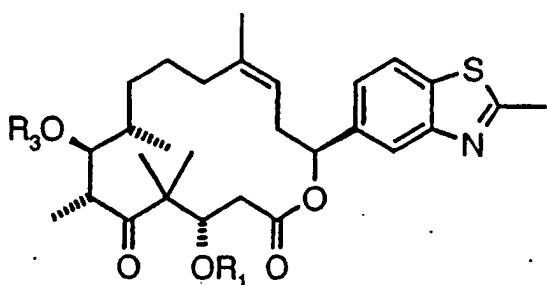


[0163] Es werden 1,85 ml einer 1 M Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid zu einer Lösung aus 0,265 g der Verbindung 16 in 6 ml THF gegeben und für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 8 ml EA und 7 ml an 20% Zitronensäure zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Lösung wird mit EA rückextrahiert. Der ölige Rückstand der nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und der Eindampfung des Lösemittels erhalten wird, wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$  98/2 97/3 gereinigt. Die Verbindung 17 wird als Öl erhalten.

ESI-MS: 748,3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 8,23 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,40 (d, d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,73–4,84 (m, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,67–3,74 (m, 1H), 3,10–3,22 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,80–0,95 (m, ca. 24H), 0,10 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

(1k) Geschütztes Lacton 18 Formel:



[0164] Es werden 0,0866 ml Triethylamin und 0,0677 ml an 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (Aldrich, Buchs, Schweiz) zu einer Lösung aus 0,216 g Hydroxysäure der Verbindung 17 in 3 ml THF gegeben, die auf 0°C gekühlt wurde und wird für 1 Stunde bei 0°C gerührt. Die Lösung wird anschließend tropfenweise bei Raum-

temperatur über 5 Minuten zu einer Lösung aus 0,345 g an N,N-Dimethylaminopyridin in Toluol gegeben und dann für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der feste Rückstand, der nach der Konzentration der Suspension durch Eindampfung bei 35°C erhalten wird, wird in 30 ml Hexan/Ether 3/2 suspendiert und filtriert und der Rückstand der Filtration wird zweimal gewaschen, jedesmal mit 15 ml dieses Lösemittelgeimsches. Das gesamte Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der feste Rückstand wird durch FC zweimal in Toluol/Aceton 100/1,25 100/5 oder 100/1 100/4 gereinigt. Die Verbindung 18 wird als farbloses Harz erhalten.

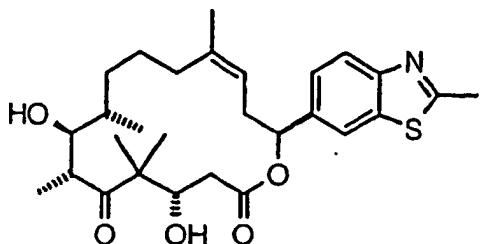
ESI-MS: 730 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 3,93–4,0 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), [α]<sub>D</sub> = -60,72° (c = 0,415 in CHCl<sub>3</sub>).

### Beispiel 2

4,8-Dihydroxy-5,5,5,7,13-pentamethyl-16-(2-methylbenzothiazol-6-yl)oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion  
(Lacton 27 ohne Schutzgruppen)

Formel:



### 27

[0165] Die Präparation der Verbindung 27 findet analog zu der der Verbindung 19 (Beispiel 1) aus 0,144 g der Verbindung 26 [Beispiel 2(m)] statt.

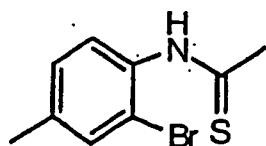
ESI-MS: 502 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 7,92 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,44 (d, d, 1H), 5,86 (d, d, 1H), 5,14–5,25 (m, 1H), 4,08 (d, d, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,67 (s, ~3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,03 (s) und 1,01 (s, zusammen 6H). [α]<sub>D</sub> = -63,75° (c = 0,4 in CHCl<sub>3</sub>).

[0166] Die Ausgangsmaterialien werden folgendermaßen hergestellt:

(2a) 2-Brom-4-methyl-thioacetanilid

Formel:

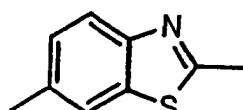


[0167] Es wird 2-Bromo-4-methyl-acetanilid (Maybridge) zu einer Suspension aus 24,74 g an P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> in 250 ml Benzol gegeben und am Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert und der Rückstand der Filtration wird mit Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 10% wässr. HCl angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird filtriert und aus Ether/Hexan umkristallisiert. Es wird 2-Bromo-4-methyl-thioacetanilid als braune Kristalle erhalten. ESI-MS: 244/246 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): Rotamerengemisch in einem Verhältnis von ca. 3 : 1. 9,00 (s, 1/3 × 1H), 8,63 (s, 2/3 × 1H), 8,15 (d, 1H), 7,49 (s, 1/3 × 1H), 7,42 (s, 2/3 × 1H), 7,18 (s, 1/3 × 1H), 7,12 (s, 2/3 × 1H), 2,77 (s, 3H), 2,40 (s, 1/3 × 3H), 2,23 (s, 2/3 × 1H).

(2b) Benzothiazol 6 (siehe M. J. Spitalnik., Syntheses 1976, 730–731)

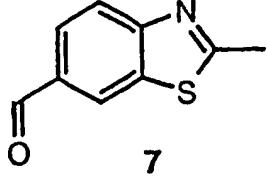
Formel:



### 6

[0168] Es werden 3,05 g einer 55% Dispersion von NaH in Öl portionsweise unter Stickstoff zu einer Lösung aus 14,27 g der Verbindung 20 in 72 ml N-Methyl-2-pyrrolidon derartig zugegeben, daß die Temperatur nicht über 25°C steigt und das Gemisch wird anschließend für 2 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird Wasser zugegeben und das Gemisch wird mit Ether extrahiert. Das nach dem Trocknen der organischen Phase und Konzentration durch Eindampfung erhaltene Öl wird durch FC in Hexan/Ether 4/1 gereinigt. Die Verbindung 6 wird als braunes Öl erhalten. ESI-MS: 164 (M + H).  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 7,81 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

(2c) Aldehyd 7  
 Formel:

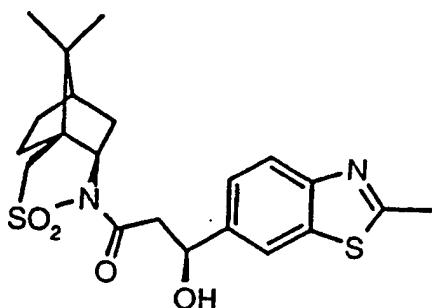


[0169] Die Präparation der Verbindung 7 findet analog zu der der Verbindung 1 [Beispiel (1a)] aus 15,08 g der Verbindung 6 statt.

Smp. 78–80°C. ESI-MS: 178 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 10,08 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H).

(2d) Alkohol 8  
 Formel.

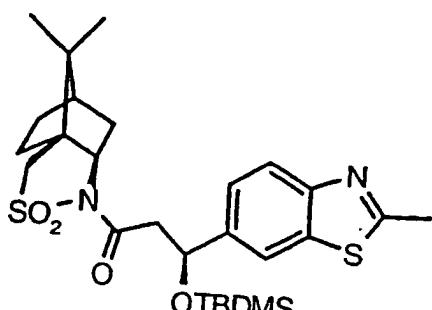


[0170] Die Präparation der Verbindung 8 (Öl) findet analog zu der der Verbindung 2 [Beispiel (1b)] aus 9,03 g der Verbindung 7 statt.

ESI-MS: 435 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm vs TMS): 7,89 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,89 (t, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

(2e) TBS-Ether 9  
 Formel:



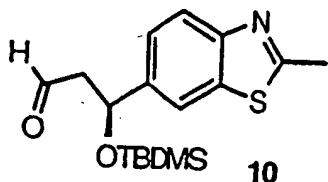
[0171] Die Präparation der Verbindung 9 (Öl) findet analog zu der der Verbindung 3 [Beispiel (1c)] aus 9,03 g der Verbindung 8 statt.

Smp. 208–212°C. ESI-MS: 549 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 7,85 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,21 (t, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,82 (s, 3H), 0,58 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), –0,18 (s, 3H).

(2f) Aldehyd 10

Formel:



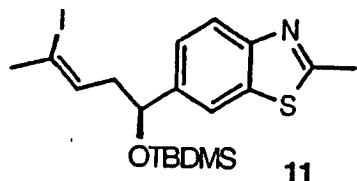
[0172] Die Präparation der Verbindung 10 (Öl) findet analog zu der der Verbindung 4 [Beispiel (1d)] aus 9,11 g der Verbindung 9 statt.

ESI-MS: 368 (M + H + MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 9,80 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,32 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), –0,15 (s, 3H).

(2g) Vinyliodid 11

Formel



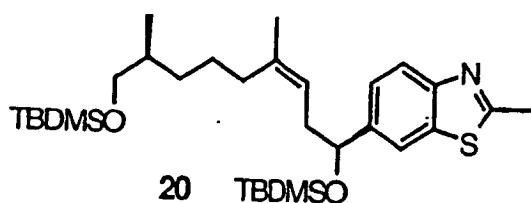
[0173] Die Präparation der Verbindung 11 (Öl) findet analog zu der der Verbindung 5 [Beispiel (1e)] aus 4,64 g der Verbindung 10 statt.

ESI-MS: 474 (M + H),

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,45 (dt, 1H), 4,85 (dt, 1H), 2,82 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

(2h) Olefin 20

Formel

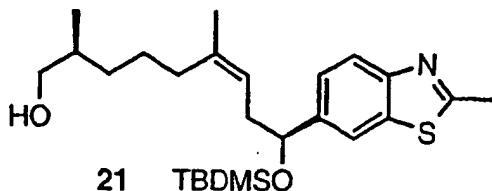


[0174] Die Präparation der Verbindung 20 (Öl) findet analog zu der der Verbindung 12 [Beispiel (1f)] aus 3,54 g der Verbindung 11 und 3,83 g des Alkyliodids 28 statt.

ESI-MS: 563 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm gegenüber TMS): 7,84 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,12 (dt, 1H), 4,70 (dt, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,87 (s, 18H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 6H), –0,13 (s, 3H).

(2i) Alkohol 21 Formel:



[0175] Die Präparation der Verbindung 21 (Öl) findet analog zur der von Verbindung 13 [Beispiel (1g)] aus 3,64 g der Verbindung 20 statt. ESI-MS: 448 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,14 (dt, 1H), 4,70 (t, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,27 (q, 2H), 1,86 (dt, 2H), 1,63 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

(2j) Aldehyd 22  
Formel:

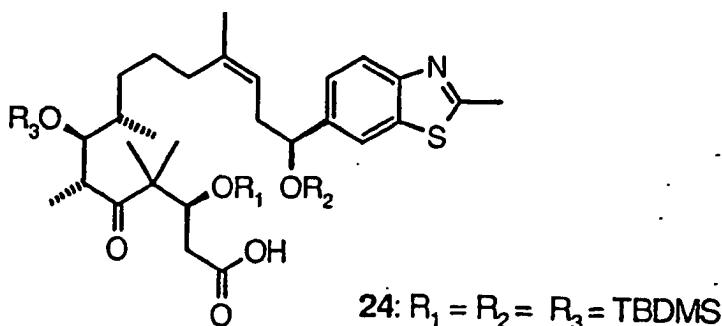
[0176] Die Präparation der Verbindung 22 findet analog zu der der Verbindung 14 [Beispiel (1h)] aus 2,26 g der Verbindung 21 statt.

ESI-MS: 446 (M + H) $^+$ ,

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 9,54, (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,35 (d, d, 1H), 5,16 (t, 1H), 4,71 (t, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).  $[\alpha]_D = -47,47^\circ$  ( $c = 0,99$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

[0177]

(2k) Carbonsäure 24 Formel:

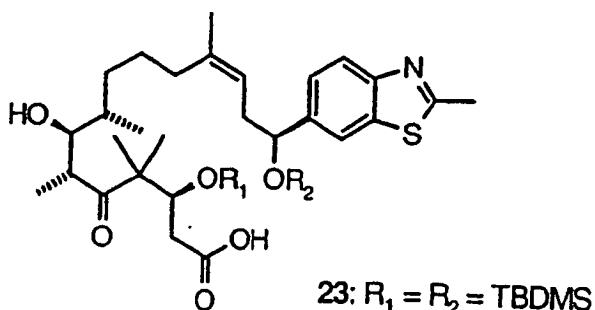
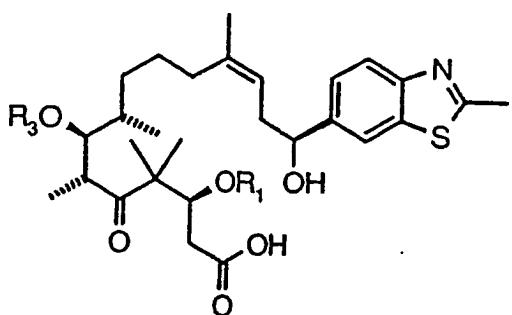


[0178] Die Präparation der Verbindung 24 findet analog zu der der Verbindung 16 [Beispiel (1i)] aus 1,82 g der Verbindung 22 und 1,98 g der Carbonsäure 29 (mittels des Aldolprodukts 23) statt.

ESI-MS: 862 (M + H) $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (d, d, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,32–4,40 (m, 1H), 3,70–3,78 (m, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 0,88 (2s, ca. 27 H), 0,01–0,08 (m, 15 H), -0,12 (s, 3H).  $[\alpha]_D = +58,3^\circ$  ( $c = 0,3$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

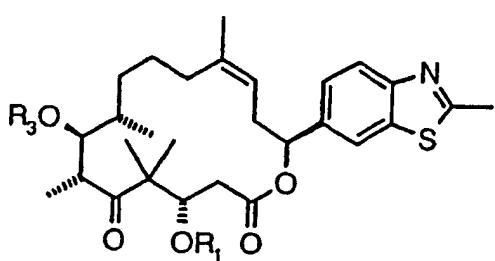
Formel des Aldolprodukts 23.

(2l) Hydroxysäure 25  
Formel:

[0179] Die Präparation der Verbindung 25 findet analog zu der der Verbindung 17 [Beispiel (1j)] aus 1,314 g der Verbindung 24 statt.

ESI-MS: 748 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41 (d, d 1H) 5,14 (d, 1H), 4,78 (d, d, 1H), 4,37 (d, d, 1H), 3,76 (breites d, 1H), 3,10 (t, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,88 (s), 0,86 (s), 0,08 (s, 3H), 0,03 (s, 9H).  $[\alpha]_D = -162,95^\circ$  ( $c = 0,305$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

(2m) Geschütztes Lacton 26  
Formel:

[0180] Die Präparation der Verbindung 26 findet analog zu der der Verbindung 18 aus 0,850 g der Verbindung 25 statt.  $[\alpha]_D = -41,19^\circ$  ( $c = 0,415$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

ESI-MS: 730 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS): 7,93 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 3,93–4,02 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).  $[\alpha]_D = -41,19^\circ$  ( $c = 0,415$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

[0181] Die folgenden Beispiele 3 und 4 werden aus den Verbindungen 19 und 27 durch Epoxidation gemäß dem folgenden Verfahren erhalten:

## Variante A:

[0182] Ein Lacton 19 (10 mg) oder die Verbindung 27 (10 mg) wird in 0,5 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei einer niedrigen Temperatur (ungefähr  $-10^{\circ}\text{C}$ ) werden 1,1 bis 1,2 Äquivalente an Meta-chlorperbenzoësäure (Fluka, Reinheitsgrad 90%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung gewaschen. Der nach dem Trocknen der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  und Konzentration durch Eindampfung (rohes Endprodukt der Verbindung 19 a oder 27 a) erhaltene Rückstand wird dann durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100/2 gereinigt.

## Variante B:

[0183] Eine Lösung aus Dimethyldioxiran in Aceton wird tropfenweise bei  $-50^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung aus 10 mg Lacton 19 oder des Lactons 27 gegeben, bis das Ausgangsmaterial nicht mehr länger durch Dünnschichtchromatographie detektiert werden kann. Eine Aufarbeitung analog der Variante A ergibt die Endprodukte:

## Variante C:

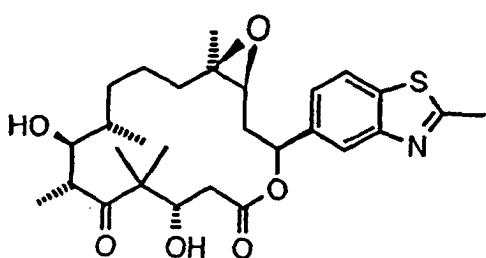
[0184] Die Reaktion wird analog zu der in der Präparation der Verbindung 72 beschriebenen ausgeführt.

Beispiel

Formel

Edukt

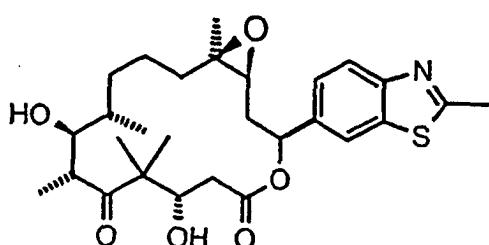
3



19

19a

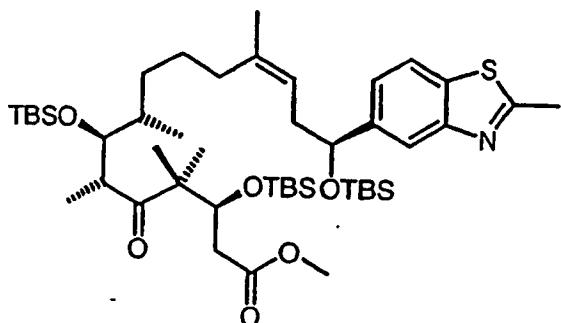
4



27

27a

[0185] Der systematische Name der Verbindung 19a ist 7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3(2methylbenzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion, und der der Verbindung 27a ist 7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

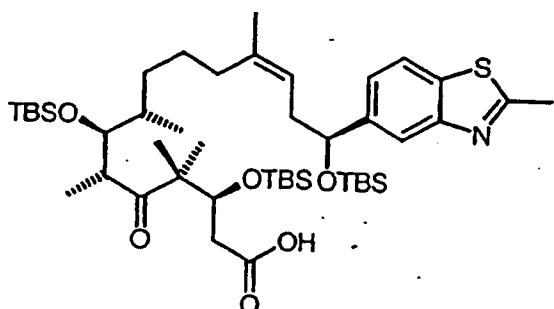
Beispiele 1/3 Alternative Route:  
Verbindung 30

[0186] Zu einer Lösung aus 1,001 g der Verbindung 96 in 10 ml THF werden 4,2 ml einer 0,5 M Lösung an BBN in THF (Aldrich) unter Ar gegeben und das Gemisch wird bei RT für 4 h (Lösung A) gerührt. In einem separaten Gefäß werden 0,679 g Vinyliodid 5 zu einem Gemisch aus 0,934 g  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 0,117 g  $\text{Ph}_3\text{As}$ , 0,140 g  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  und 0,310 ml Wasser in 10 ml DMF (Lösung B) gegeben. Die Lösung B wird bei  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt und dann wird die Lösung A zugegeben. Das Reaktionsgemisch kann sich auf RT erwärmen und wird bei RT für 21 Stunden gerührt, während 50 ml Wasser zugegeben werden. Die wässrige Lösung wird dann dreimal jeweils mit 50 ml AcOEt extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und der Eindampfung des Lösemittels, wird der Rückstand durch FC in Hexan/AcOEt 9/1 (2 Läufe) unter Bildung von 1,137 g der Verbindung 30 gereinigt.

ESI-MS: 876 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

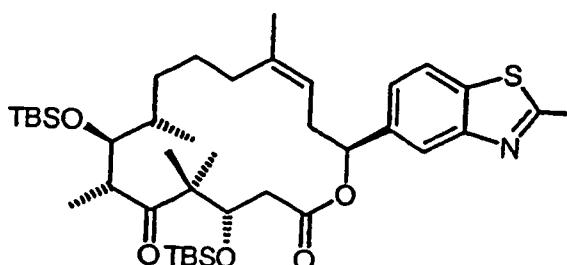
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,86, (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,16 (t, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,37 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,45–2,20 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,19 (s, 3H).

## Verbindung 16 (Alternatives Verfahren)



[0187] Zu einer Lösung aus 0,910 g der Verbindung 30 in Isopropanol/Wasser 4/1 werden 0,262 g an  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  gegeben und das Gemisch wird für 5 h auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann zur Trockne eingedampft, 10 ml Wasser werden zu dem Rückstand gegeben und der pH wird mit 0,1 N HCl auf etwa 4,5 eingestellt. Die wässrige Lösung wird dann dreimal mit jeweils 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Der Rückstand wird durch FC in Hexan/ AcOEt 6/4 (2 Läufe) unter Bildung von 0,768 g der Verbindung 16 gereinigt.

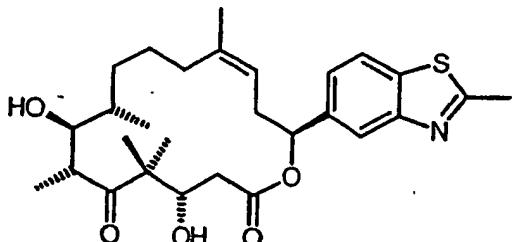
## Verbindung 18 (Alternatives Verfahren)



[0188] Zu einer Lösung aus 0,709 g Hydroxysäure 17 in 25 ml THF bei  $0^\circ\text{C}$  werden 0,792 ml  $\text{Et}_3\text{N}$  und 0,763 ml an 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid gegeben und das Gemisch wird bei dieser Temperatur für 15 Minuten ge-

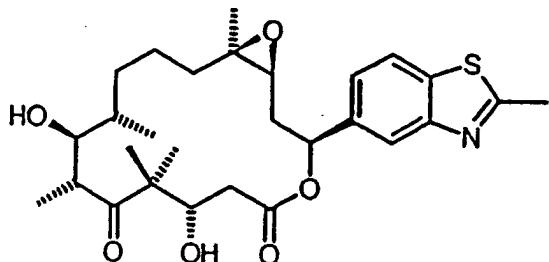
röhrt. Es wird dann mit zusätzlichen 115 ml THF verdünnt und tropfenweise zu einer Lösung aus 1,157 g Dimethylaminopyridin in 840 ml Toluol gegeben, die bei 75°C für einen Zeitraum von drei Stunden gehalten wird. Nach der vollständigen Zugabe wird das Gemisch bei RT für weitere zwei Stunden gerührt. Es wird dann filtriert und das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 200 ml AcOEt und 150 ml gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> aufgeteilt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird zusätzlich mit 200 ml Portionen an AcOEt extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit 150 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und der Eindampfung des Lösemittels wird der Rückstand durch FC in Hexan/AcOEt 9/1 unter Bildung von 0,425 g der Verbindung 18 gereinigt.

## Verbindung 19 (Alternatives Verfahren)



[0189] Zu einer Lösung aus 0,487 mg der Verbindung 18 in 75 ml THF werden 27 ml an HF-Pyridin bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 20 h gerührt, wobei es auf 0°C gekühlt wird und 300 ml gesättigtes wässriges NaHCO<sub>3</sub> zugegeben werden. Nach dem Rühren für 30 min wird die Lösung dreimal mit jeweils AcOEt extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit 250 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und der Eindampfung des Lösemittels wird der Rückstand durch FC in Hexan/AcOEt 6/4 und 7/3 (zwei Läufe) unter Bildung von 0,276 mg der Verbindung 19 gereinigt.

## Verbindung 19a



[0190] Zu einer Lösung aus 0,100 g der Verbindung 19 in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden tropfenweise 15 ml einer ca. 0,044 M Lösung aus Dimethyldioxiran in Aceton (DMDO, hergestellt gemäß: Organic Syntheses 1997, 74, 91) unter Ar bei -78°C gegeben. Das Gemisch wird bei -50°C für 2 h gerührt, während zusätzliche 5 ml der DMDO Lösung bei dieser Temperatur zugegeben werden. Zwei weitere Portionen der DMDO Lösungen werden 4 h (10 ml und 6 h (5 ml) nach der ersten Zugabe zugegeben. Nach 6,5 h wird das Lösemittel im Vakuum bei -50°C entfernt und der Rückstand wird durch FC in AcOEt/Hexan 3/2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 8/1 und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 8/1 (3 Läufe) wird unter Bildung von 0,0477 g der stereochemischen homogenen Verbindung 19a gereinigt.

ESI-MS: 518,1 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,6 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (t, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (d, 3H).

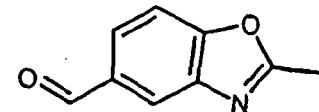
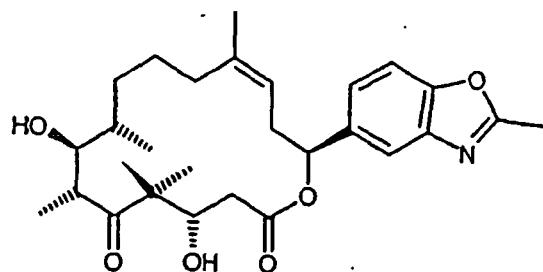
[0191] Die folgenden weiteren Verbindungen werden analog zu den in dieser Beschreibung beschriebenen Verfahren hergestellt, speziell durch die im Detail unten aufgeführten Verfahren:

Beispiel

Verbindung

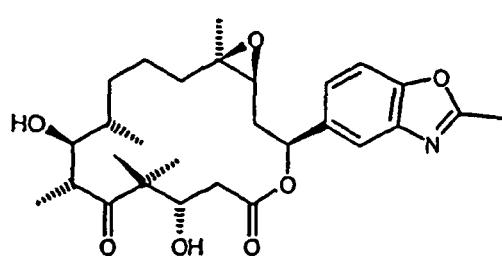
Ausgangsmaterial

5



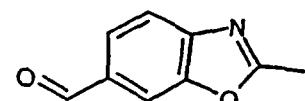
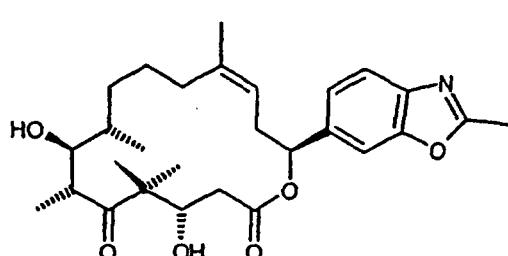
(1")-(Verbindung 35)

6



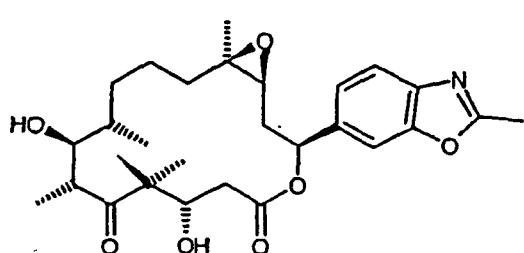
(Beispiel 5)

7

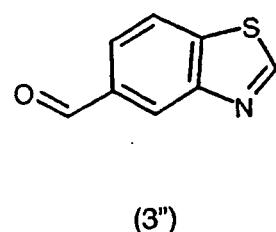
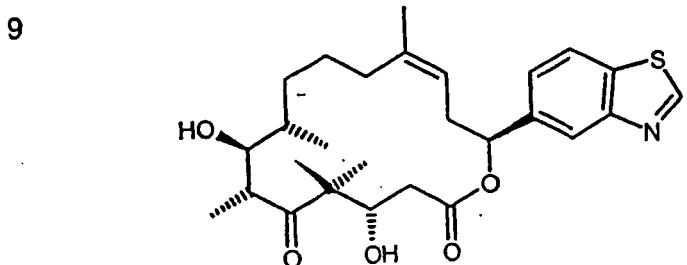


(2")

8

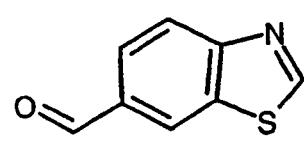
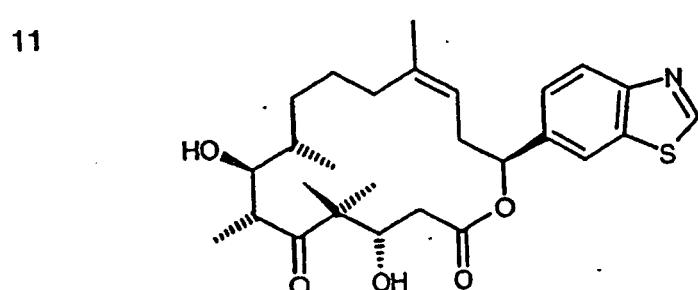


(Beispiel 7)

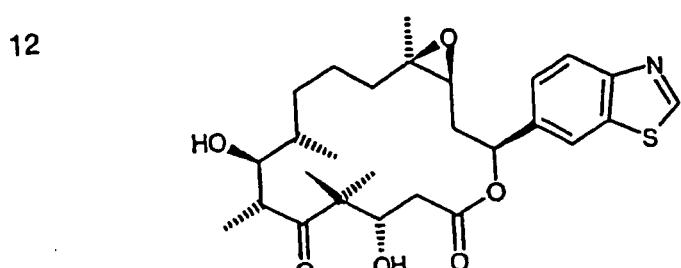


10

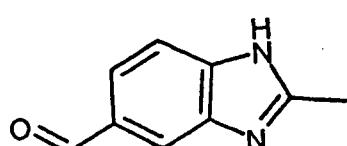
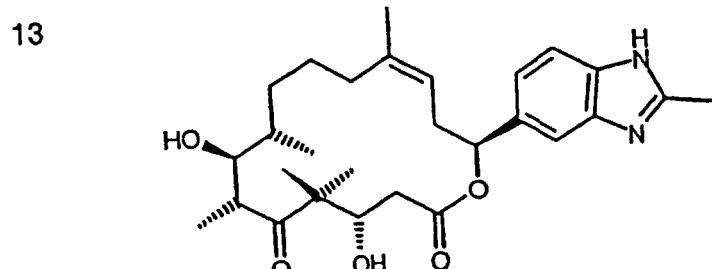
### (Beispiel 9)



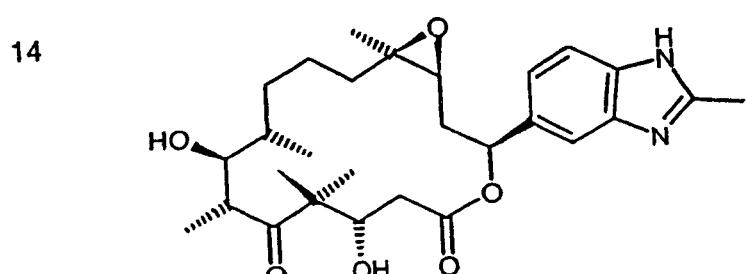
-(4")



### (Beispiel 11)

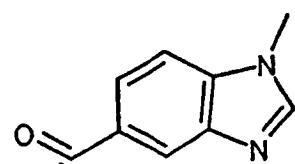
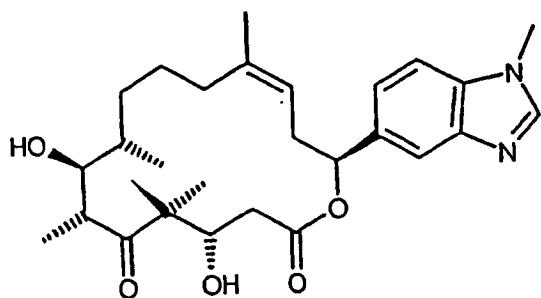


**(5") (Verbindung 40)**



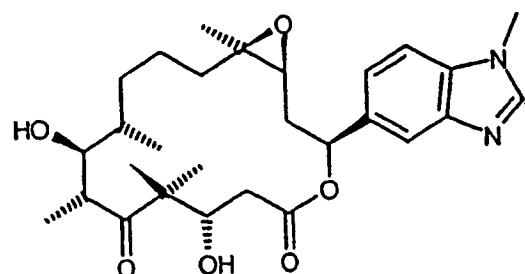
### (Beispiel 13)

15



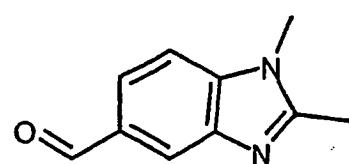
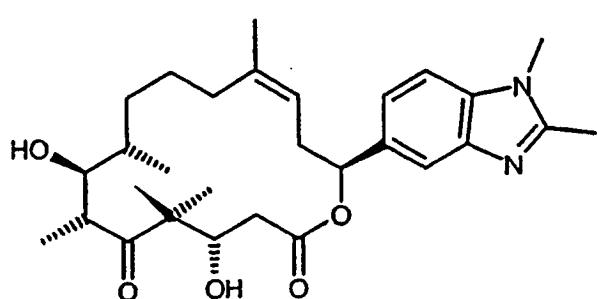
(6'') (Verbindung 49)

16



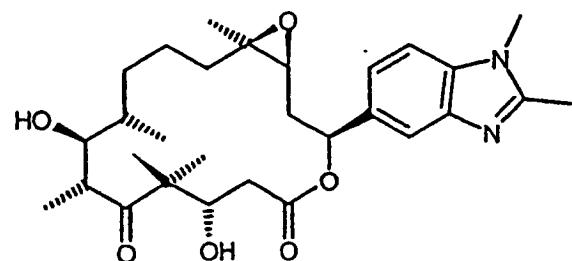
(Beispiel 15)

17



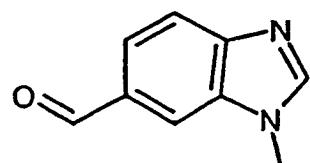
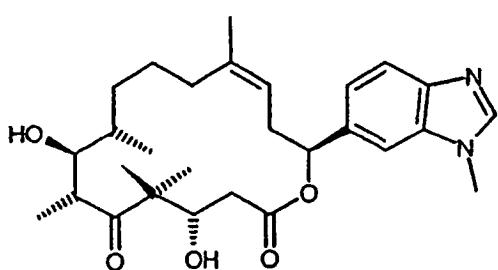
(7'') (Verbindung 62)

18



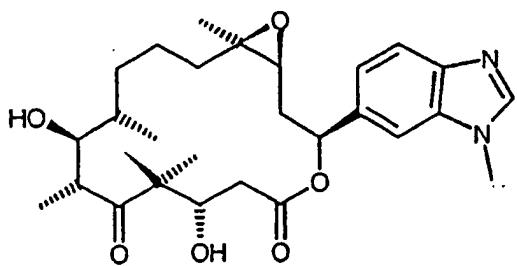
(Beispiel 17)

19



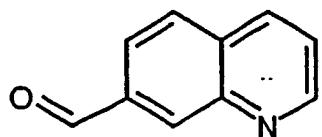
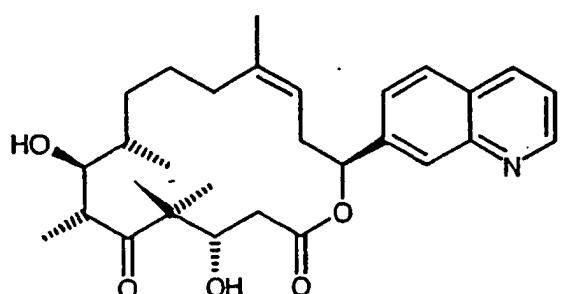
(8'')

20



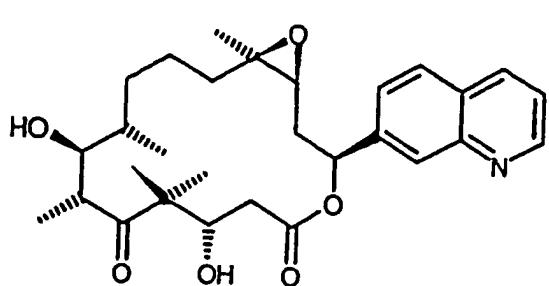
(Beispiel 19)

21



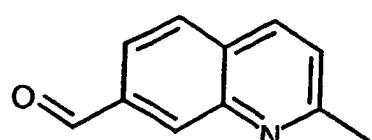
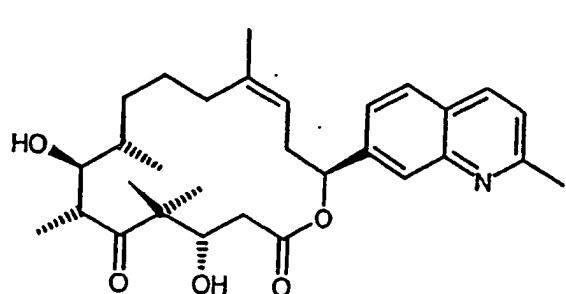
(9'')

22



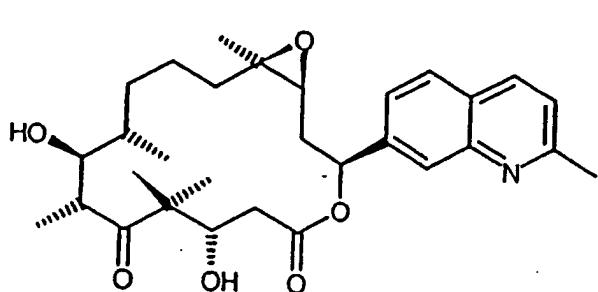
(Beispiel 21)

23



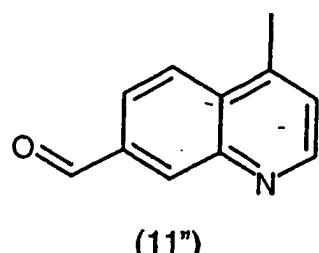
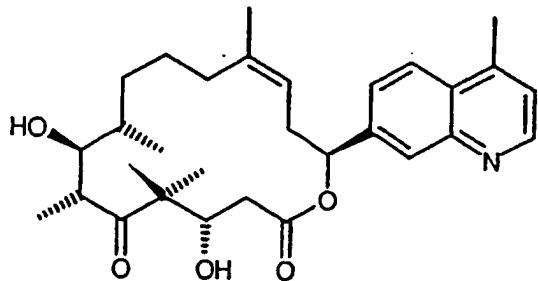
(10'')

24

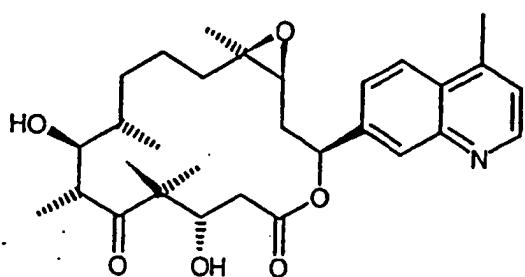


(Beispiel 23)

25

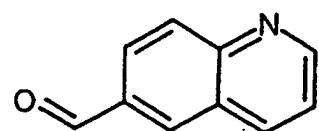
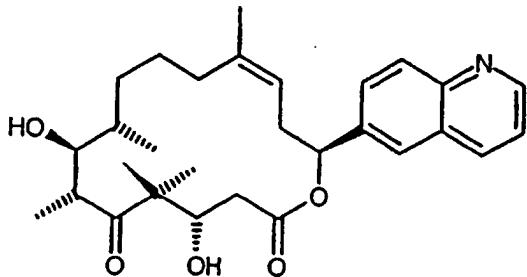


26



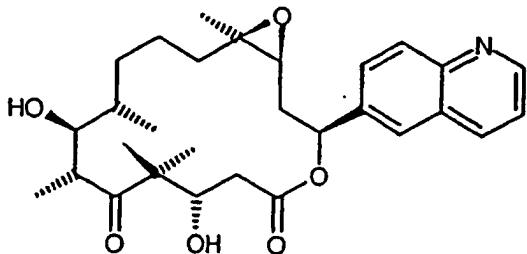
(Beispiel 25)

27



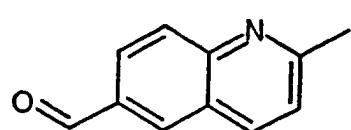
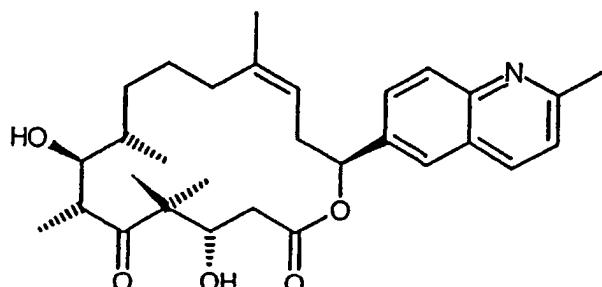
(12'')

28



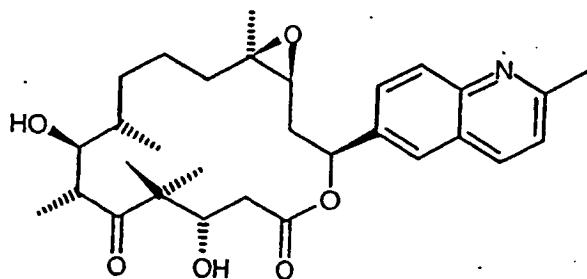
(Beispiel 27)

29



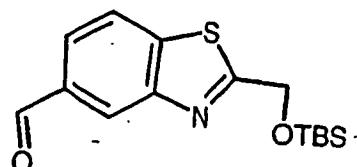
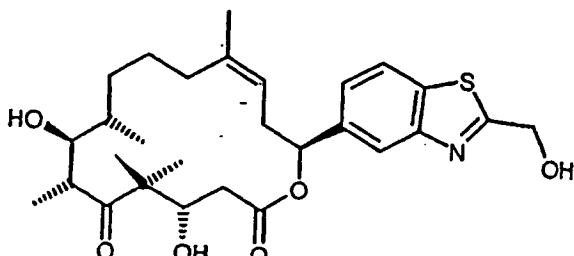
(13'')

30



(Beispiel 29)

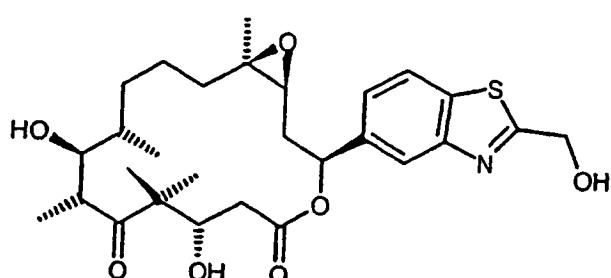
31



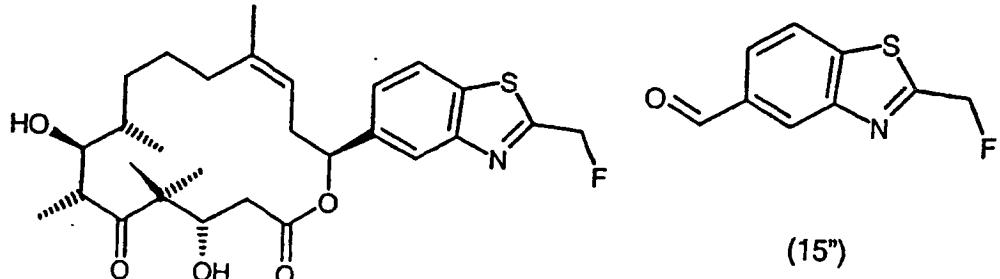
(14'')

32

(Beispiel 31)



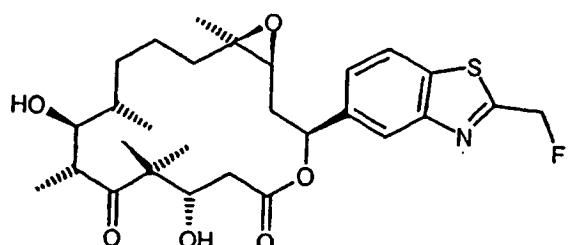
33



(15'')

34

(Beispiel 33)



Ausgangsmaterialien:

(1'') siehe Verbindung 35 unten

(2'') 2,6-Dimethylbenzoxazol [siehe 7. Org. Chem. 46, 3256 (1981)].

(5'') 2-Methyl-(1H)-benzimidazol-5-carbaldehyd-siehe Verbindung 40 unten

(6'') 1-Methyl-(1H)-benzimidazol-5-carbaldehyd-siehe Verbindung 49 unten

(7'') 1,2,5-Trimethyl-(1H)-benzimidazol-5-carbaldehyd-siehe Verbindung 62 unten

(8") 3-Methyl-(3H)-benzimidazol-5-carbaldehyd

(9") Chinolin-7-carbaldehyd (siehe J. Med. Chem., 36, 3308 (1993), Aldrich)

(10") 2,7-Dimethylchinolin (Aldrich)

(11") 4-Methyl-chinolin-7-carbaldehyd (erhältlich durch DIBAL-H Reduktion des 4-Methylchinolin-7-carbonsäureinethylesters (Bull. Soc. Chim. Fr., S. 789 (1996)).

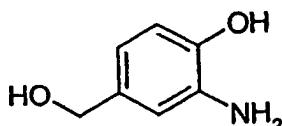
(12") Chinolin-6-carbaldehyd (siehe Liebigs Ann. Chem., 699, 98, (1966)).

(13") 2,6-Dimethyl-chinolin (Aldrich)

(14") 2-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-methyl-benzothiazol-5-carbaldehyd

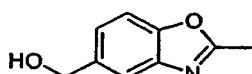
(15") 2-Fluormethylbenzothiazol-5-carbaldehyd

Beispiele 5/6 – Vorläufer  
Verbindung 31



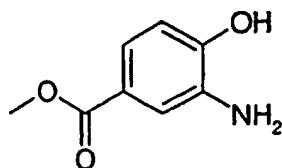
[0192] 49 g an 4-Hydroxy-3-nitrobenzylalkohol werden über 10% Pd-C in EtOH (1000 ml) bei RT und atmosphärischem Druck hydriert. Nach 2 Stunden wird der Katalysator durch Filtration entfernt und das Lösemittel wird eingedampft. Eine Umkristallisation des Rückstands aus Aceton/Hexan 15/6 ergibt die Verbindung 31 als sehr hellrote Kristalle. 142–143°C. ESI-MS: 139,9 (M + H). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,80 (s, br, 1H), 6,53 (m, 2H), 6,30 (dd, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,42 (s, br, 2H), 2,22 (d, 2H).

## Verbindung 32



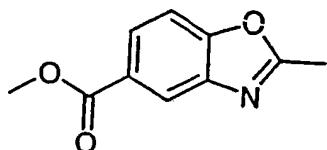
[0193] Eine Lösung aus 10,0 g der Verbindung 31, 19,7 ml Triethylorthoacetat und 0,15 ml an konzentrierter HCl in 40 ml MeOH wird für 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel verdampft und der Rückstand wird in 250 ml AcOEt rückgelöst. Die Lösung wird jeweils einmal mit 80 ml an 1 N NaOH und 80 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden mit 250 ml AcOEt rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird verdampft. Der Rückstand wird durch FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 (zweimal) und anschließend CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98/2 unter Bildung der Titelverbindung gereinigt. Smp. 96–98°C. ESI-MS: 167,9 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,33 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,73 (s, 3H).

## Verbindung 33



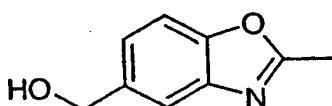
[0194] Eine Lösung aus 20,0 g an 4-Hydroxy-3-aminobenzoësäure (FLUKA) in 700 ml MeOH wird mit HCl Gas gesättigt und dann für 16 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Wasser (200 ml) wird dann zum Gemisch gegeben und der pH wird durch die Zugabe von 310 ml an 4 N NaOH auf etwa 7 eingestellt. Die Lösung wird dann mit NaCl gesättigt und mit drei Portionen an jeweils 400 ml AcOEt extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Eine Umkristallisation des Rückstands aus AcOEt/Hexan 1/1 ergibt die Verbindung 33 als kristallinen Feststoff: Smp. = 205°C (Zers.). ESI-MS: 167,9 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm gegenüber TMS) = 7,33 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,73 (s, 3H).

## Verbindung 34



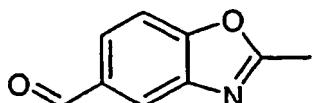
[0195] Ein Gemisch aus 7,0 g der Verbindung 33, 11,5 ml an Triethylorthoacetat, 13 ml MeOH und 0,103 ml an konzentrierter HCl wird für 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird in 100 ml Ether aufgenommen und diese Lösung wird mit 50 ml NaOH und 50 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden mit 100 ml Ether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird unter Bildung der Verbindung 34 als Feststoff verdampft. Smp. 68–69°C. ESI-MS: 191,9 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

## Verbindung 32



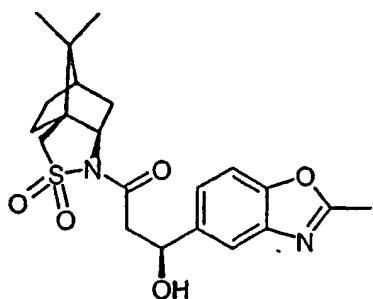
[0196] Zu einer Lösung aus 9,0 g der Verbindung 33 in 100 ml THF werden 141 ml einer 1 M Lösung aus DI-BAL-H in THF bei einer Temperatur zwischen –78°C und –68°C über einen Zeitraum von 25 Minuten gegeben. Die Lösung wird dann für 3 Stunden bei einer Temperatur zwischen –10°C und 0°C gerührt, wonach zusätzliche 40 ml der DIBAL-H Lösung zugegeben werden. Nach weiteren 4 Stunden im selben Temperaturbereich wird das Gemisch auf –40°C abgekühlt und 250 ml Wasser werden sorgfältig zugegeben. Nach der Zugabe von 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird das Gemisch filtriert, der Rückstand wird jeweils dreimal mit 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und Wasser wird zu den vereinigten Filtraten gegeben. Nach der Zugabe von festem NaCl werden die Phasen getrennt und die organische Lösung wird mit 250 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden jeweils zweimal mit 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rückextrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird verdampft. Der Rückstand wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95/5 unter Bildung der Verbindung 32 als Öl gereinigt.

## Verbindung 35



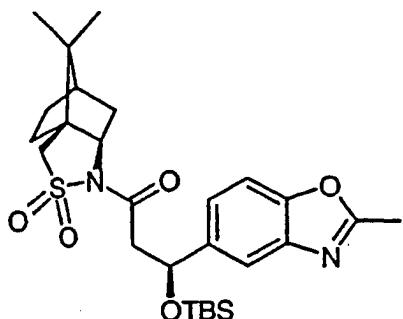
[0197] Zu einer Lösung aus 1,87 ml Oxalylchlorid in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird eine Lösung aus 3,21 ml DMSO in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei –78°C über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben. Die Lösung wird bei dieser Temperatur für 10 Minuten gerührt. Eine Lösung aus 2,69 g der Verbindung 32 wird dann bei –20°C tropfenweise innerhalb von 20 Minuten zugegeben und das Gemisch wird bei dieser Temperatur für 2 Stunden gerührt. 16 ml an  $\text{Et}_3\text{N}$  werden dann tropfenweise über 10 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich innerhalb von 1 Stunde auf RT erwärmen. 100 ml Wasser werden dann gefolgt von 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und weiteren 100 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Lösung wird mit 100 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden mit 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird verdampft. Eine Reinigung des Rückstands durch FC mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95/5 als Eluent ergibt die Titelverbindung als Öl. Smp. 78–81°C. ESI-MS: 161,9 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 10,10 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

## Verbindung 36

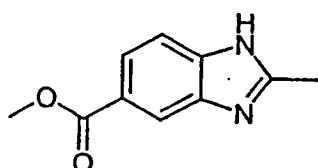


[0198] Die Verbindung 36 wird analog zum Alkohol 2 aus 0,439 g der Verbindung 35 und 0,500 g an (2R)-Acetylbornan-10,2-sultam hergestellt. Die Reinigung wird durch FC in AcOEt/Hexan 171 unter Bildung eines etwa 2/1 Gemisches der Verbindung 36 und deren 2-R-Diastereomer ausgeführt. ESI-MS: 419,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm gegenüber TMS) = 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,48 (q, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20–2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,10 (2 × s (etwa 2/1), 3H), 0,98 (s, 3H).

## Verbindung 37

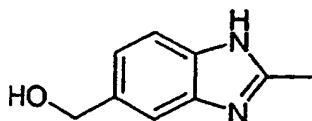


[0199] Die Verbindung 37 wird analog zum TBS-Ether 3 aus 0,100 g der Verbindung 36 und 0,056 g TBS-Cl hergestellt, außer dass die ganze Reaktion bei 45°C ausgeführt wird. Die Reinigung wird durch FC in AcOEt/Hexan 7/3 und AcOEt/Hexan 8/2 (zwei Läufe) unter Bildung von 0,060 g der Verbindung 37 ausgeführt. ESI-MS: 533,1 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm gegenüber TMS) = 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,56 (q, 2H), 3,32 (d, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 0,25 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).

Beispiele 13/14 – Vorläufer  
Verbindung 38

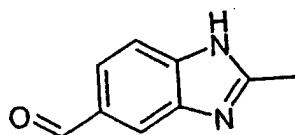
[0200] Eine Lösung aus 10,4 g an 2-Methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure (ACROS) und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure in 600 ml MeOH wird für 12 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Lösemittel verdampft und 300 ml Eiswasser werden zum Rückstand gegeben, wonach die Zugabe von 50 ml an 4 N NaOH erfolgt. Aus der entstehenden Suspension (etwa pH 9) wird das Produkt durch Filtration isoliert, mit 200 ml Wasser gewaschen und im Vakuum unter Bildung der Verbindung 38 als weißes kristallines Pulver getrocknet. Smp. 181–182°C. ESI-MS: 191,0 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm gegenüber TMS) = 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,3 (s, br), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

## Verbindung 39



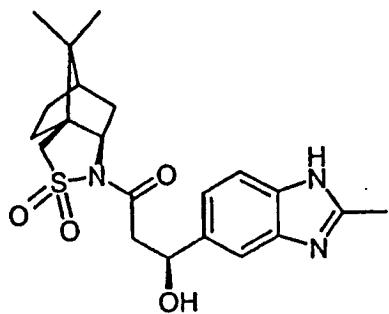
[0201] Zu einer Lösung aus 8,00 g der Verbindung 38 in 200 ml THF werden 100 ml einer 1 M Lösung an DI-BAL-H in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 20 Minuten gegeben. Die Lösung kann sich über einen Zeitraum von 4 Stunden auf RT erwärmen und wird dann für weitere 4 Stunden bei RT gerührt. Nach der Zeitspanne wird sie erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, zusätzliche 50 ml der DIBAL-H Lösung werden zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich erneut auf RT erwärmen. Nach 10 Stunden Röhren bei RT wird das Reaktionsgemisch erneut auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 100 ml MeOH werden tropfenweise zugegeben. Zu diesem Gemisch werden 80 g Silicagel gegeben und die Lösemittel werden verdampft. Nach dem Trocknen wird Silicagel mit dem adsorbierten Material auf eine Blitzchromatographiesäule gegeben und das Produkt wird eluiert und durch FC mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4/1 als Eluent gereinigt. Dieses Verfahren ergibt die Titelverbindung als weiße Kristalle. Smp. 191–193°C. ESI-MS: 163 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OH}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

## Verbindung 40



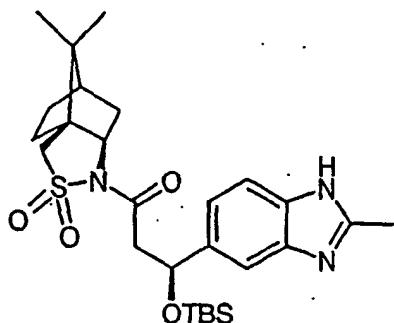
[0202] Zu einer Lösung aus 3,52 ml Oxalylchlorid in 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird eine Lösung aus 5,9 ml an DMSO in 18 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-75^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 5 Minuten gegeben. Die Lösung wird bei dieser Temperatur für 10 Minuten gerührt, wonach 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (tropfenweise), 4,9 g der Verbindung 39 (Feststoff und 160 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (tropfenweise) zugegeben werden. Das Gemisch wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für 20 Stunden gerührt bis sich eine gleichförmige Suspension gebildet hat. 28,4 ml  $\text{Et}_3\text{N}$  werden dann tropfenweise bei derselben Temperatur über einen Zeitraum von 10 Minuten gegeben, was zur Bildung einer fast klaren Lösung führt. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch kann sich auf eine Temperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  erwärmen, wonach 150 ml Wasser zugegeben werden. Nach der Zugabe von 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden die Phasen getrennt und die wässrige Lösung wird viermal mit jeweils 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Der Rückstand wird kurz im Vakuum getrocknet und dann durch FC mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1 als Eluent unter Bildung der Verbindung 40 gereinigt. Smp. 228–230°C. ESI-MS: 161,1 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 10,00 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

## Verbindung 41



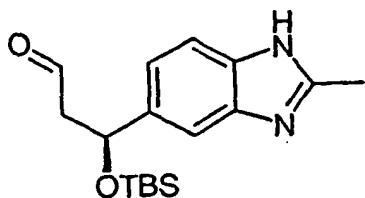
[0203] Die Verbindung 41 wird analog zum Alkohol 2 aus 4,75 g der Verbindung 49 und 4,91 g Sultam 1 hergestellt, außer dass die Verbindung 49 als Feststoff zugegeben wird und zusätzliches  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getrennt zum Reaktionsgemisch gegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird nach der Zugabe des Aldehyds eine Suspension und bleibt so bis zum Abstoppen. Eine Reinigung wird durch FC in 7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Bildung eines etwa 3/1 Gemisches der Verbindung 41 und ihres 2-R-Diastereomers bewirkt, das ebenfalls leicht mit der Verbindung 49 kontaminiert ist. Smp. °C. ESI-MS: 418,1 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, Hauptisomer):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,50 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

## Verbindung 42

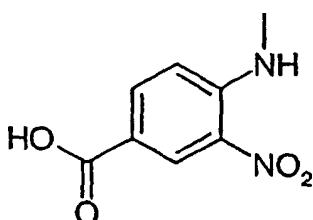


[0204] Die Verbindung 42 wird analog zum TBS-Ether 3 aus 3,0 g der Verbindung 41 und 1,62 g an TBS-Cl- hergestellt, außer dass die ganze Reaktion bei 45°C ausgeführt wird. Eine Reinigung wird durch FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton /MeOH 70/3072 (zwei Läufe) unter Bildung der Verbindung 42 mit einer Diastereomerenreinheit von > 95% bewirkt. Smp. °C. ESI-MS: 532,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, Hauptisomer): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,50 (m, sehr breit, 2H), 7,22 (d, breit, 1H), 5,32 (t, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,6 (s, br, 3H), 0,03 (s, 3H), -0,19 (s, 3H).

## Verbindung 43



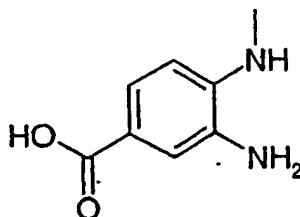
[0205] Die Verbindung 43 wird analog zum Aldehyd 4 aus 1,64 g der Verbindung 42 und 7,5 ml einer 1 M DI-BAL-H Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hergestellt, außer dass die Reaktion mit Wasser statt mit MeOH gestoppt wird und der Filtrationsschritt in der Aufarbeitung weggelassen werden kann.

Beispiel 15/16 – Vorläufer  
Verbindung 44

[0206] Ein Gemisch aus 15 g an 4-Fluor-3-nitrobenzoësäure (Aldrich), 150 ml einer 33% Lösung an Methylamin in EtOH und 400 ml EtOH wird bei RT für 18 h gerührt. Das Gemisch wird dann zur Trockne eingedampft, 500 ml Wasser werden zu dem Rückstand gegeben und das Produkt wird durch die Zugabe von 43 ml an 2 N HCl zu der orange-roten Lösung ausgefällt. Die Filtration, Waschen mit 400 ml Wasser und Trocknung im Vakuum ergibt die Verbindung 44 als gelbes Pulver.

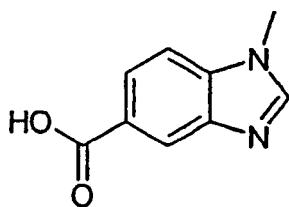
Smp. > 290°C. ESI-MS: 197,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,60 (d, 1H), 8,55 (q, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,00 (d, 3H).

## Verbindung 45



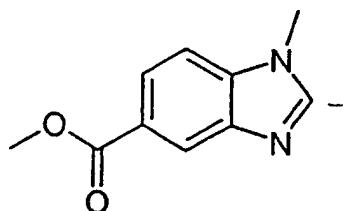
[0207] Die Verbindung 44 (9,37 g) wird über Ra-Ni in EtOH/THF 1/2 bei RT und atmosphärischem Druck hydriert. Nach 17 Stunden wird der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat wird unter Bildung der Verbindung 45 als graues Pulver entfernt. ESI-MS (negativer Modus): 165,2 (M – H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,41 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,32 ("d", br, 1H), 4,65 (s, sehr breit), 2,77 (d, 3H).

## Verbindung 46



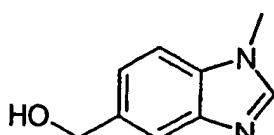
[0208] Eine Lösung aus 12,95 g der Verbindung 45 und 80 ml Triethylorthoformiat in 400 ml EtOH wird für 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Produkt durch Filtration isiert, mit 100 ml EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Eine Eindampfung der vereinigten Filtrate liefert zusätzliche Verbindung 46. Smp. > 280°C (Zers.). ESI-MS: 177,0 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 3,88 (s, 3H).

## Verbindung 47



[0209] Eine Lösung aus 13,2 g der Verbindung 46 und 12,5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 750 ml MeOH wird bei Rückfluss für 7 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf AT werden 250 ml Eiswasser zum Rückstand gegeben, wonach eine Zugabe von 63 ml an 4 N NaOH erfolgt. Die wässrige Lösung wird zweimal mit jeweils 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit 200 ml Wasser gewaschen. Der pH der Waschlösung wird dann auf 10 eingestellt und wird erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird unter Bildung der Verbindung 47 als dunkelbraunes, kristallines Pulver verdampft. ESI-MS: 191,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 3,88 (2 × s, 6H).

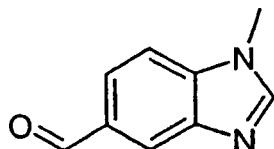
## Verbindung 48



[0210] Zu einer Lösung aus 1,00 g der Verbindung 47 in 25 ml THF werden 12,6 ml einer 1 M Lösung aus DI-BAL-H in THF bei –78°C über einen Zeitraum von 10 Minuten gegeben. Die Lösung kann sich über einen Zeitraum von 5 Stunden auf RT erwärmen, wird auf –30°C abgekühlt und 15 ml MeOH werden zugegeben. Zu

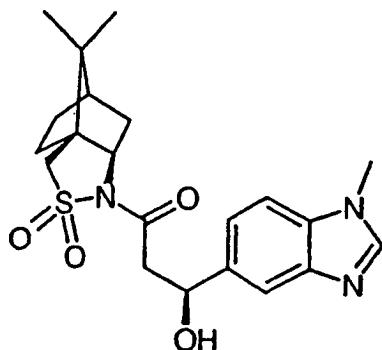
diesem Gemisch werden 10 g Silicagel gegeben und die Lösemittel werden verdampft. Nach dem Trocknen wird das Silicagel mit dem adsorbierten Material auf eine Blitzchromatographiesäule gegeben und das Produkt wird eluiert und durch FC mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1 als Eluent gereinigt. Dieses Verfahren ergibt 0,678 g der Titelverbindung als beige orange Kristalle. Smp. 151–152°C. ESI-MS: 163,0 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

## Verbindung 49



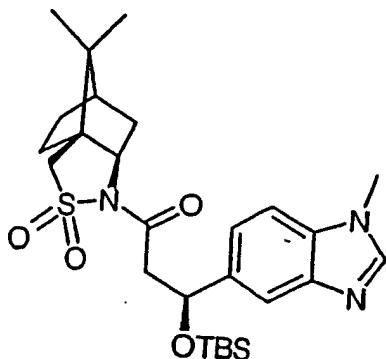
[0211] Zu einer Lösung aus 4,54 ml Oxalylchlorid in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird eine Lösung aus 7,6 ml DMSO in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-75^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 5 Minuten gegeben. Die Lösung wird bei dieser Temperatur für 10 Minuten gerührt, wonach ein Gemisch aus 6,32 g der Verbindung 48 und 240 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in Portionen über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben werden. Das Gemisch wird bei  $-78^\circ\text{C}$  für 4 Stunden gerührt, wonach sich eine einheitliche gelbe Suspension gebildet hat. 36,5 ml  $\text{Et}_3\text{N}$  werden dann tropfenweise bei derselben Temperatur über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben, was zur Bildung einer klaren gelben Lösung führt. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch kann sich auf eine Temperatur von  $-10^\circ\text{C}$  erwärmen, wonach 150 ml Wasser zugegeben werden. Nach der Zugabe von 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 50 ml Wasser werden die Phasen getrennt und die wässrige Lösung wird mit 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird verdampft. Der Rückstand wird kurz im Vakuum getrocknet und dann durch FC mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5 als Eluent gereinigt, um die Verbindung 49 als weiße Kristalle zu erhalten. ESI-MS: 160,9 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 10,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

## Verbindung 50



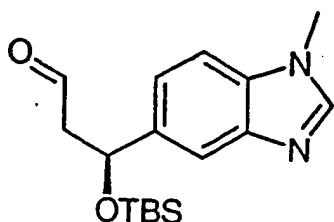
[0212] Die Verbindung 50 wird analog zum Alkohol 2 aus 3,0 g der Verbindung 49 und 4,91 g Sultam hergestellt, außer dass die Verbindung 49 als Feststoff zugegeben wird und zusätzliches  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getrennt zum Reaktionsgemisch gegeben wird. Die Reinigung wird durch FC in Aceton/AcOEt 1/1 → 3/2 unter Bildung der Verbindung 50 bewirkt, die leicht durch das R-Diastereoisomer kontaminiert zu sein scheint. ESI-MS: 418,2 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

## Verbindung 51



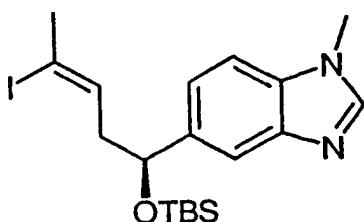
[0213] Die Verbindung 51 wird analog zu TBS-Ether 3 aus 2,31 g der Verbindung 50 und 1,24 g an TBS-Cl hergestellt, außer dass die ganze Reaktion bei 45°C ausgeführt wird. Die Reinigung wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton 7/3 (zwei Läufe) unter Bildung der Verbindung 51 ausgeführt. Smp. 90–93°C. ESI-MS: 532,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,38 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,85 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,65 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), -0,19 (s, 3H).

## Verbindung 52



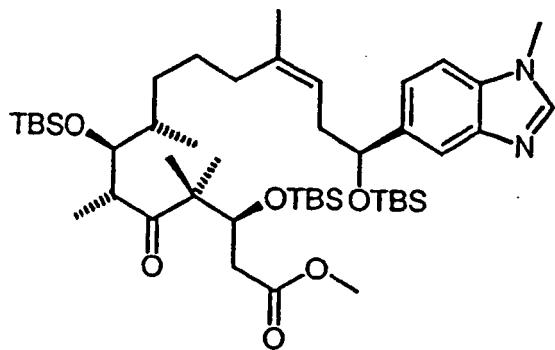
[0214] Die Verbindung 52 wird analog zum Aldehyd 4 aus 1,96 g der Verbindung 51 und 9 ml einer 1 M DI-BAL-H Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hergestellt, außer dass die Reaktion mit Wasser statt mit MeOH gestoppt wird und der Filtrationsschritt in der Aufarbeitung weggelassen werden kann. Eine Reinigung wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton 7/3 unter Bildung der Verbindung 52 als gelbes Öl erreicht. ESI-MS: 319,2 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 9,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,95 (ddd, 1H), 2,65 (ddd, 1H), 1,30 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,65 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

## Verbindung 53



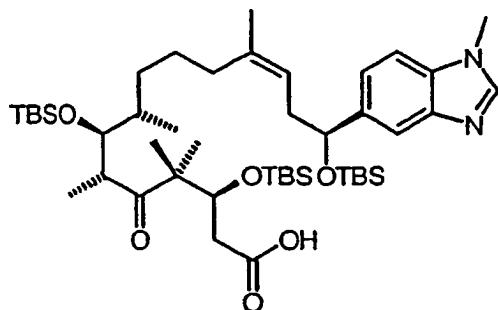
[0215] Die Verbindung 53 wird analog zum Vinyliodid 5 aus 1,12 g der Verbindung 52 und 2,4 g  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{Chl}-\text{CH}_3]^+\text{I}^-$  hergestellt, außer dass das Rühren nach der Zugabe von NaHMDS zur Suspension aus  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{Chl}\text{CH}_3]^+\text{I}^-$  für 30 Minuten bei -78°C ausgeführt wird und dass die Temperatur für 20 Minuten auf -15°C erhöht wird, bevor wieder auf -78°C abgekühlt wird und der Aldehyd zugegeben wird. Es wird eine Reinigung durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton 4/1 unter Bildung der Verbindung 53 als viskoses, gelbes Öl ausgeführt, das beim Stehen kristallisiert. Smp. 64–65°C. ESI-MS: 457 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,46 (t, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,46 (überlappende s und m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,65 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

## Verbindung 54



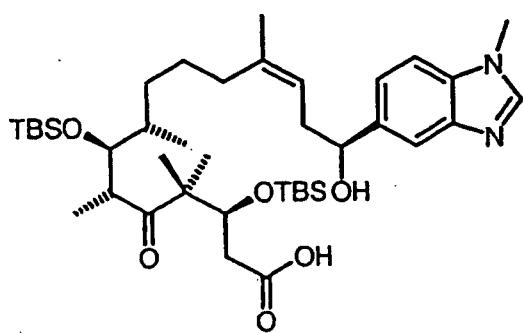
[0216] Die Verbindung 54 wird analog zur Verbindung 30 aus 0,871 g der Verbindung 96 und 0,563 g der Verbindung 53 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 7% Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 Läufe) unter Bildung der Verbindung 54 als helloranges Öl ausgeführt. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 5,16 (t, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,50–2,25 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,62 (s, 3H).

## Verbindung 55



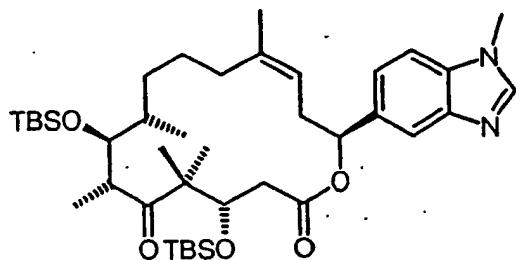
[0217] Die Verbindung 55 wird analog zur Verbindung 54 aus 0,840 g der Verbindung 54 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 Läufe) unter Bildung der Verbindung 55 als weißer Schaum ausgeführt. ESI-MS: 845,2 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,30 (t, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,42–2,20 (m, 4H), 1,73 (s, 3H).

## Verbindung 56



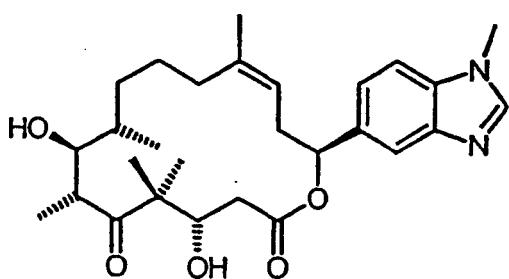
[0218] Die Verbindung 56 wird analog zur Hydroxysäure 17 aus 0,738 g der Verbindung 55 hergestellt. Es wird eine Reinigung durch FC in 8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Bildung der Verbindung 56 als weißer Schaum ausgeführt. ESI-MS: 845,2 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,30 (t, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,55–2,40 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,70–1,50 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,87 (s, 9H).

## Verbindung 57



[0219] Die Verbindung 57 wird analog zur Verbindung 18 (Lacton 18, "alternatives Verfahren") aus 0,470 g der Verbindung 56 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in 15% Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (zwei Läufe) unter Bildung der Verbindung 57 als Öl ausgeführt, das nicht vollständig rein ist. ESI-MS: 713,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

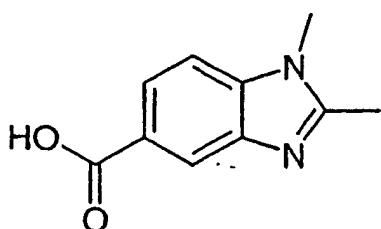
## Verbindung 58



[0220] Die Verbindung 58 wird analog zu Verbindung 19 (Lacton 19, "alternatives Verfahren") aus 0,084 g der Verbindung 57 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und eine anschließende Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan unter Bildung der Verbindung 58 als weißer kristalliner Feststoff ausgeführt. ESI-MS: 485,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (q, 1H), 3,18 (dq, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,91 (s, br, OH), 2,52 (s, br, OH), 2,45 (m, 2H), 2,31 (dd, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,27 (s überlappend mit m), 1,20 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,02 (s, 3H).

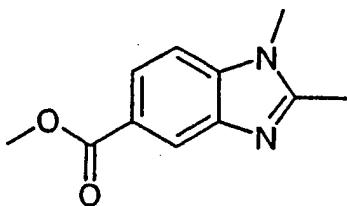
## Beispiele 17/18 – Vorläufer

## Verbindung 59



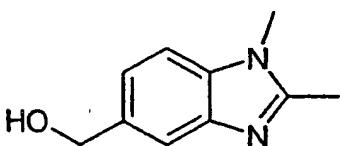
[0221] Eine Lösung aus 8,78 g der Verbindung 45 und 80 ml Triethylorthoacetat in 100 ml EtOH wird für 7 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Produkt durch Filtration isohert, mit 25 ml EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Eine Eindampfung der vereinigten Filtrate liefert zusätzliche Verbindung 59. Smp. > 290°C (zers.). ESI-MS (negativer Modus): 189,0 (M – H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 12,70 (s, br, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

## Verbindung 60



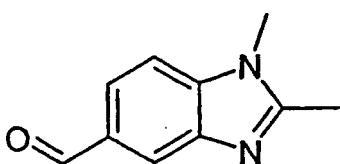
[0222] Eine Lösung aus 8,23 g der Verbindung 59 und 7,5 ml konzentrierte Schwefelsäure in 450 ml MeOH werden für 7 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 250 ml Eiswasser zum Rückstand gegeben, wonach eine Zugabe von 75 ml an 2 N NaOH erfolgt. Aus der entstehenden Suspension (etwa pH 9) wird das Produkt durch Filtration isohert, mit 200 ml Wasser gewaschen und im Vakuum unter Bildung der Verbindung 60 als graues Pulver getrocknet. Smp. 161–162°C. ESI-MS: 205,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

## Verbindung 61



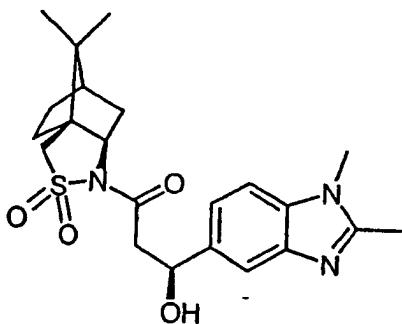
[0223] Zu einer Lösung aus 4,28 g der Verbindung 60 in 110 ml THF werden 50 ml einer 1 M Lösung aus DI-BAL-H in THF bei –78°C über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben. Die Lösung wird über Nacht gerührt, wenn sie eine Temperatur von 10°C erreicht hat. Sie kann sich dann auf RT erwärmen, wird auf 0°C abgekühlt und 30 ml MeOH werden tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird zur Trockne eingedampft und 500 ml an CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 500 ml Wasser werden zum Rückstand gegeben. Nach der Zugabe von 100 ml 1 N NaOH werden die Phasen getrennt und die wässrige Lösung wird fünfmal jeweils mit 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand wird kurz im Vakuum getrocknet. Eine Reinigung durch FC mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1 als Eluent ergibt die Verbindung 61 als beiges kristallines Pulver. Smp. 165–166°C. ESI-MS: 177,0 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,63 (s, 1H), 7,25 ("m", 2H), 4,78 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,80 (s, br, 1H), 2,59 (s, 3H).

## Verbindung 62



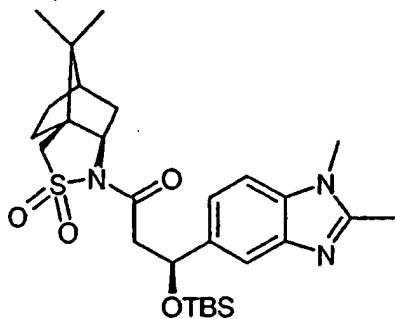
[0224] Zu einer Lösung aus 2,32 ml Oxalylchlorid in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird eine Lösung aus 4 ml DMSO in 12 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei –75°C über einen Zeitraum von 5 Minuten gegeben. Die Lösung wird bei dieser Temperatur für 10 Minuten gerührt, wonach eine Suspension aus 3,52 g der Verbindung 61 portionsweise über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben wird. Das Gemisch wird bei –78°C für 2 Stunden gerührt und dann werden 18,8 ml Et<sub>3</sub>N tropfenweise bei derselben Temperatur über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch kann sich auf eine Temperatur von –10°C erwärmen, wonach 120 ml Wasser zugegeben werden. Nach der Zugabe von 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 150 ml Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit 150 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden mit 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand wird kurz im Vakuum getrocknet. Eine Reinigung durch FC mit AcOEt/Aceton 1/1 als Eluent ergibt die Verbindung 62 als weiße Kristalle. ESI-MS: 175,0 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 10,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

## Verbindung 63



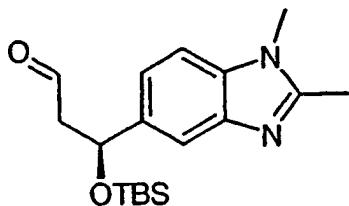
[0225] Die Verbindung 63 wird analog zum Alkohol 2 aus 3,9 g der Verbindung 62 und 4,11 g Sultam 1 hergestellt, außer dass nach der vollständigen Zugabe die Lösung der Verbindung 62 die Temperatur des Reaktionsgemisches kurz auf  $-60^{\circ}\text{C}$  erhöht wird, um eine klare Lösung herzustellen. Die Reinigung wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1 unter Bildung der Verbindung 63 ausgeführt. ESI-MS: 432,0 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,68 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,25–2,05 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

## Verbindung 64



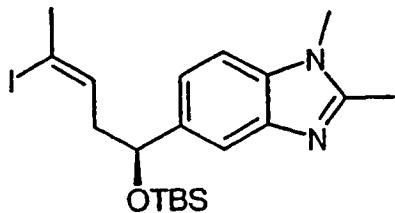
[0226] Die Verbindung 64 wird analog zum TBS-Ether 3 aus 5,03 g der Verbindung 63 und 2,63 g an TBS-Cl hergestellt, außer dass die ganze Reaktion bei  $45^{\circ}\text{C}$  ausgeführt wird. Es wird eine Reinigung durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  7/3 unter Bildung der Verbindung 63 ausgeführt. Smp. 90–93°C. ESI-MS: 546,0 ( $\text{M} + \text{H}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,63 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,25 (überlappend mit Lösemittelsignal, 1H), 5,35 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), (m, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05–1,75 (m, 5H), 0,89 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,78 (s, 3H), 0,05 (s, 3H),  $-0,2$  (s, 3H).

## Verbindung 65



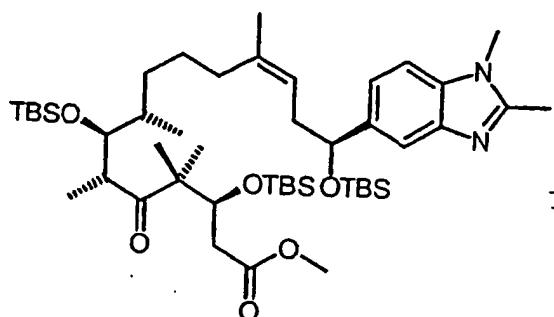
[0227] Die Verbindung 65 wird analog zum Aldehyd 4 aus 3,4 g der Verbindung 64 und 15 ml an 1 M DIBAL-H Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hergestellt, außer dass die Reaktion mit Wasser statt mit MeOH gestoppt wird und dass der Filtrationsschritt in der Aufarbeitung weggelassen werden kann. Es wird eine Reinigung durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  7/3 unter Bildung der Verbindung 65 ausgeführt. Smp. 83–85°C. ESI-MS: 365,2 ( $\text{M} + \text{Na}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 9,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,50 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0 (s, 3H).

## Verbindung 66



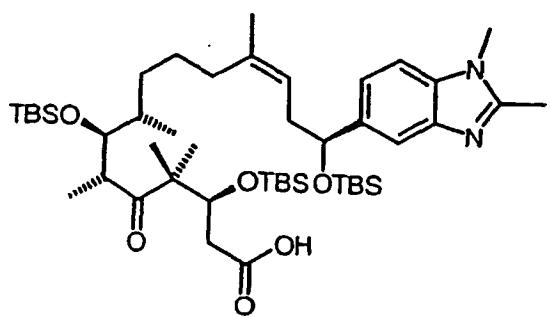
[0228] Die Verbindung 66 wird analog zum Vinyliodid 5 aus 1,65 g der Verbindung 65 und 3,41 g an  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{CHICH}_3]^+\text{I}^-$  hergestellt, außer dass das Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  nach der Zugabe von NaHDMS zur Suspension von  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{CHICH}_3]^+\text{I}^-$  für 30 Minuten ausgeführt wird und dass die Temperatur für 20 Minuten auf  $-15^\circ\text{C}$  angehoben wird, bevor sie erneut auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt wird und die Zugabe des Aldehyds erfolgt. Die Reinigung wird durch FC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  4/1 unter Bildung der Verbindung 66 ausgeführt. Smp. 71–72°C. ESI-MS: 471,0 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,61 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,45 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,45 (überlauüendes m und s, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 3H),  $-0,12$  (s, 3H).

## Verbindung 67



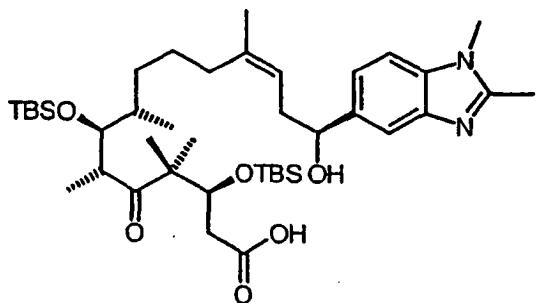
[0229] Die Verbindung 67 wird analog zur Verbindung 30 aus 1,5 g der Verbindung 96 und 0,620 g der Verbindung 66 hergestellt. Es wird eine Reinigung durch FC in 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 Läufe) unter Bildung der Verbindung 67 als orangefarbenes Öl ausgeführt. ESI-MS: 873,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm gegenüber TMS) = 7,59 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,15 (t, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (dd, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2), 1,62 (s, 3H).

## Verbindung 68



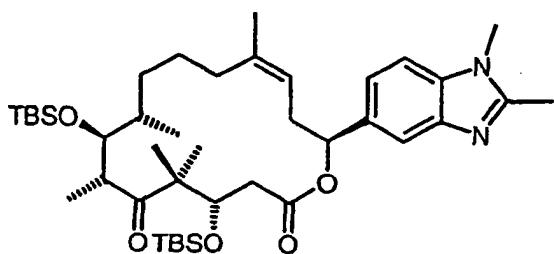
[0230] Die Verbindung 68 wird analog zur Verbindung 16 aus 1,48 g der Verbindung 67 hergestellt. Die Reinigung wird durch FC in 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Bildung der Verbindung 68 als weißer Schaum hergestellt. ESI-MS: 859,2 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm gegenüber TMS) = 7,96 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,30 (1H), 4,78 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,45–2,20 (m, 5H), 1,71 (s, 3), 1,22 (s, 3H), 1,10 (überlappendes s und d, 6H), 0,95 (d, 3H), etwa 0,88 (3 × s, 27H).

## Verbindung 69



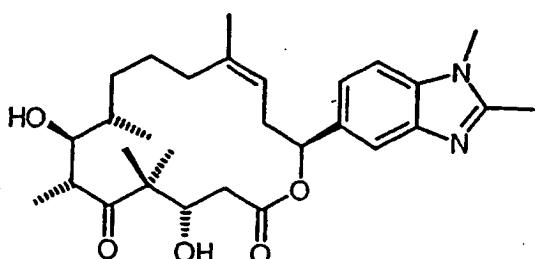
[0231] Die Verbindung 69 wird analog zur Hydroxysäure 17 aus 1,23 g der Verbindung 68 hergestellt. Eine Reinigung durch FC in 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird unter Bildung der Verbindung 69 als weißer Schaum ausgeführt. ESI-MS: 745,3 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,02 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,30 ((t, 1H, überlappend mit Spuren von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 4,78 (dd, 1H), 4,56 (t, 1H), 3,72 (überlappendes s und m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,52–2,30 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H).

## Verbindung 70



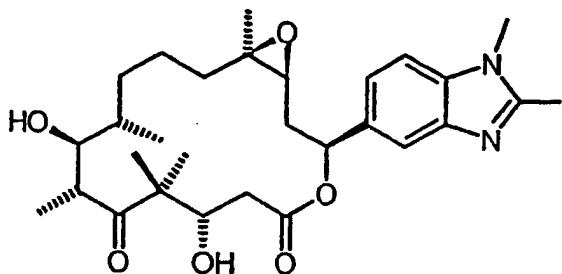
[0232] Die Verbindung 70 wird analog zur Verbindung 18 (Lacton 18, "alternatives Verfahren") aus 0,730 g der Verbindung 69 hergestellt. Eine Reinigung durch FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 9/1 liefert die Verbindung 70 als weißen Schaum. ESI-MS: 727,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,70 (s, 1H), 7,25 ("m", 2H), 5,59 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,10–2,90 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 9H).

## Verbindung 71

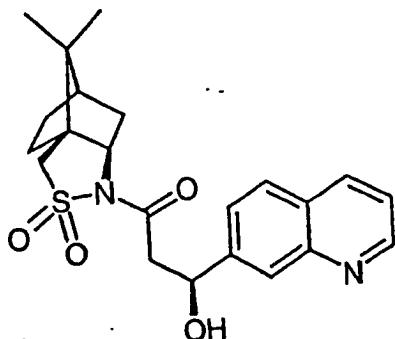


[0233] Die Verbindung 71 wird analog zur Verbindung 19 (Lacton 19, "alternatives Verfahren") aus 0,290 g der Verbindung 70 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 1/1 unter Bildung der Verbindung 71 als weißer kristalliner Feststoff ausgeführt. ESI-MS: 499,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,70 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 5,93 (dd, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (d, 2H), 1,03 (d, 3H), 1,01 (s, 3H).

## Verbindung 72

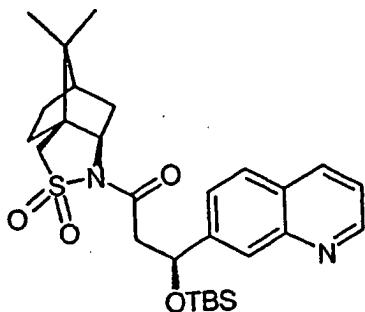


[0234] Die Verbindung 72 wird analog zur Verbindung 82 aus 0,030 g der Verbindung 71 hergestellt. Die Reinigung wird durch FC in 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 Läufe) unter Bildung der Verbindung 72 als weißer Feststoff ausgeführt. ESI-MS: 515,2 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,68 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,13 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (d, br, OH), 3,33 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,54 (br, OH), 2,54 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,24 (dd, 1H), 2,14 (dd, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (d, 2H), 1,04 (überlappendes s und d, 6H).

Beispiele 21/22 – Vorläufer  
Verbindung 73

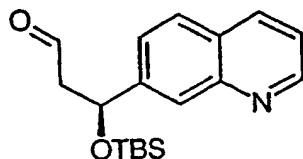
[0235] Die Verbindung 73 wird analog zum Alkohol 2 aus 5,5 g Chinolin-7-carbaldehyd (hergestellt aus 7-Methylchinolin (im Handel erhältlich von ACRO) gemäß W .D. Kingsbury et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 3308–3320) und 6,43 g Sultam 1 hergestellt. Es wird eine Reinigung durch FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1 unter Bildung eines etwa 5/1 Gemisches der Verbindung 73 und dessen R-Diastereomer ausgeführt. ESI-MS: 415,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, Hauptisomer):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,91 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,42 (m, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,75 (s, br), 3,48 (dd, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,25–2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,111 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

## Verbindung 74



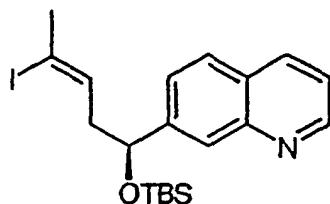
[0236] Die Verbindung 74 wird analog zum TBS-Ether 3 aus 8,48 g der Verbindung 73 (Diastereomerengemisch, siehe oben) und 4,6 g TBS-Cl hergestellt, außer dass die ganze Reaktion bei 45°C ausgeführt wird. Eine Reinigung wird durch wiederholte FC in AcOEt/Hexan-Gemischen (2/3–1/2) unter Bildung der Verbindung 63 als einzelnes Diastereomer ausgeführt. ESI-MS: 529,0 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,90 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 5,45 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,83 (s, 3H), 0,52 (s, 3H).

## Verbindung 75



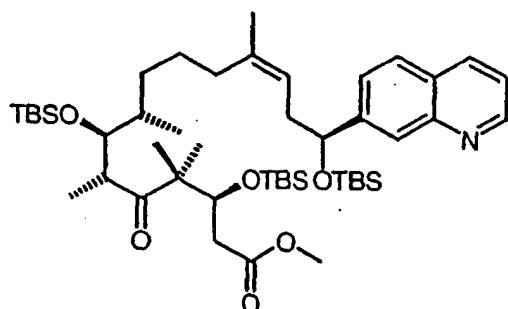
[0237] Die Verbindung 75 wird analog zum Aldehyd 4 aus 4,0 g der Verbindung 74 und 18 ml einer 1 M DiBAL-H Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hergestellt, außer dass die Reaktion mit Wasser statt mit MeOH gestoppt wird und dass der Filtrationsschritt in der Aufarbeitung weggelassen werden kann. Eine Reinigung wird durch FC in AcOEt/Hexan 1/1 unter Bildung der Verbindung 75 ausgeführt. ESI-MS: 348,2 (M + Na).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 9,85 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).

## Verbindung 76



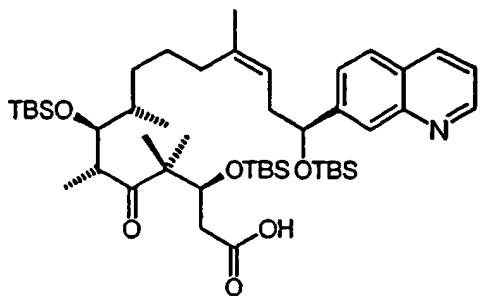
[0238] Die Verbindung 76 wird analog zum Vinyliodid 5 aus 1,86 g der Verbindung 75 und 4,04 g  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{ChlCH}_3]^+\text{I}^-$  hergestellt, außer dass das Rühren nach der Zugabe von NaHMDS zur Suspension aus  $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{ChlCH}_3]^+\text{I}^-$  für 30 Minuten bei -78°C ausgeführt wird und dass die Temperatur für 20 Minuten auf -15°C erhöht wird, bevor wieder auf -78°C abgekühlt wird und der Aldehyd zugegeben wird. Es wird eine Reinigung durch FC in Hexan/Ether 1/1 unter Bildung der Verbindung 76 ausgeführt. ESI-MS: 453,9 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,92 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,50 (t, 1H), 5,50 (t, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

## Verbindung 77



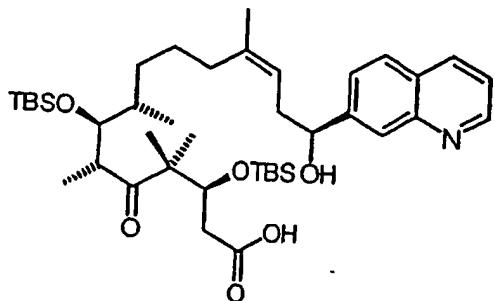
[0239] Die Verbindung 77 wird analog zur Verbindung 30 aus 1,772 g der Verbindung 96 und 1,104 g der Verbindung 76 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in Hexan/Ether 3/2 unter Bildung der Verbindung 77 als orangefarbenes Öl ausgeführt. ESI-MS: 856,1 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,85 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 5,16 (t, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,15 (dd, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,81 (s, 9H).

## Verbindung 78



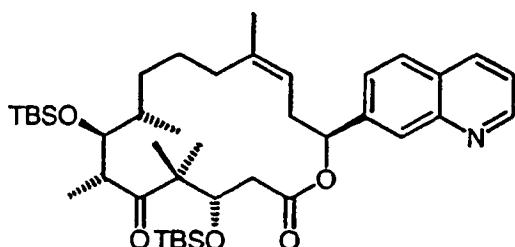
[0240] Die Verbindung 78 wird analog zur Verbindung 16 hergestellt aus 2,033 g der Verbindung 77. Die Reinigung wird durch FC in 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt, wodurch sich die Verbindung 78 als leicht beiger kristalliner Rückstand ergibt. ESI-MS: 842,0 (M + H). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,85 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,47 (dd, 1H); 5,16 (t, 1H); 4,87 (t, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,35 (m, 2H); 2,28 (dd, 1H); 2,02 (dd, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,59 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,81 (s, 9H); 0,79 (s, 9H).

## Verbindung 79



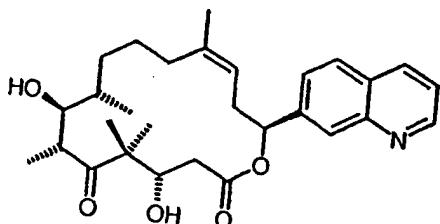
[0241] Die Verbindung 79 wird analog zur Hydroxysäure 17 hergestellt aus 1,35 g der Verbindung 78, außer dass nur 3 Äquivalente an TBAF verwendet werden. Die Reinigung wird durch FC in 6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt, wodurch man die Verbindung 79 als einen weißen Schaum erhält. ESI-MS: 728,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,85 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,28 (dd, 1H), 2,03 (dd, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,78 (d, 3H), 0,77 (s, 9H).

## Verbindung 80



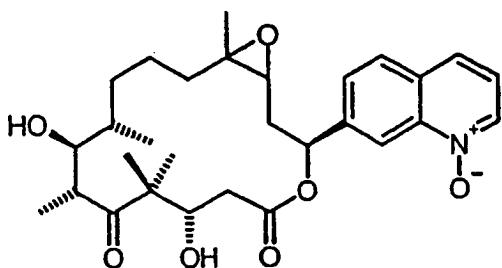
[0242] Die Verbindung 80 wird analog zur Verbindung 18 (Lacton 18; "alternatives Verfahren") hergestellt aus 0,826 g der Verbindung 79. Die Reinigung wird durch FC in AcOEt/Hexan 1/4 durchgeführt, wodurch man 0,459 g der Verbindung 80 als weißes amorphes Pulver erhält. ESI-MS: 710,2 (M + H). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,92 (dd, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 5,65 (d, 1H); 5,27 (t, 1H); 3,97 (dd, 1H); 3,91 (d, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 2,37 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,73 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 1,10 (d, 3H); 1,00 (d, 3H); 0,98 (s, 9H); 0,83 (s, 9H).

## Verbindung 81



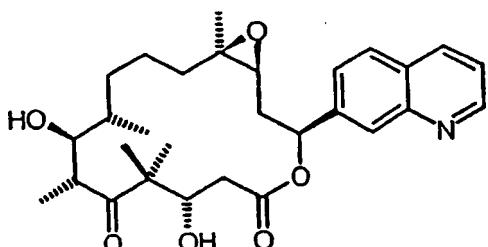
[0243] Die Verbindung 81 wird analog zur Verbindung 19 (Lacton 19; "alternatives Verfahren") hergestellt aus 0,567 g der Verbindung 80. Die Reinigung wird durch FC in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt, wodurch man 0,365 g der Verbindung 81 als weißes amorphes Pulver erhält, das Pyridin enthält. Die Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan ergibt die reine Verbindung. ESI-MS: 710,2 (M + H). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,87 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,22 (t, 1H); 4,39 (d, 1H); 3,75 (s, br, 1H); 3,67 (s, H); 3,20 (dq, 1H); 3,03 (s, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,51 (dd, 1H); 2,45 bis 2,30 (m, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,70 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,23 (d, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,06 (d, 3H).

## Verbindung 82



[0244] Zu einer Lösung aus 0,024 g der Verbindung 82 in 0,250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 0,075 ml eines Gemisches aus 6,84 ml Wasser, 0,760 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 0,048 ml Pyridin (Lösung A), gefolgt von 0,001 g Methyltrioxorhenium gegeben. Nach 2 Stunden bei RT werden zusätzliche 0,075 ml der Lösung A und 0,001 g Methyltrioxorhenium zugegeben und das Rühren bei RT wird für 15 Stunden fortgesetzt. Nach der Zugabe von wenigen mg MnO<sub>2</sub> wird das Gemisch für 1 Stunde gerührt und 20 ml Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden dann jeweils zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird verdampft. Eine FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 1/1 ergibt die Verbindung 82. ESI-MS: 514,3 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,18 (s, br), 2,92 (dd, 1H), 2,55 (t, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

## Verbindung 83



[0245] Die Verbindung 82 (0,0127 g) wird über Ra-Ni in 2 ml EtOH bei AT und atmosphärischem Druck hydriert. Nach 70 Minuten wird der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat wird eingedampft. Eine FC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 3/1 ergibt 0,0078 g der Verbindung 83 als weißen Feststoff. ESI-MS: 498,1 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 8,90 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,90 (s, 3H).

[0246] Die α,β-ungesättigten Lactone der Verbindungen der Beispiele 1 bis 34 können in einem dreistufigen Verfahren ausgehend von den oben beschriebenen Verbindungen hergestellt werden:

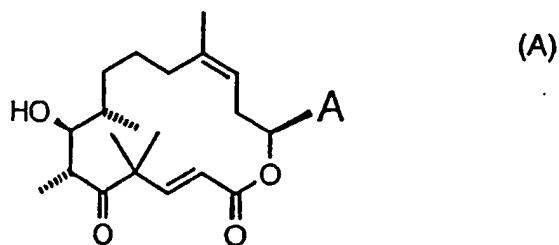
1. Bisformylierung der freien OH Gruppen an C-3 und C-7 mit Hilfe des gemischten Anhydrids der Amei-

sensäure und Essigsäure (wenn sie vorkommen, auch gleichzeitige Formylierung von weiteren Hydroxygruppen, wie der 21-Hydroxymethylgruppe).

2. Behandlung des Bisformylderivats mit DBU (1,8-Diazabicyclo[2.2.2]undec-7-en-(1,5-5)) in Dichlorehthan, die zur Eliminierung von Ameisensäure und zur Bildung einer Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 führt.

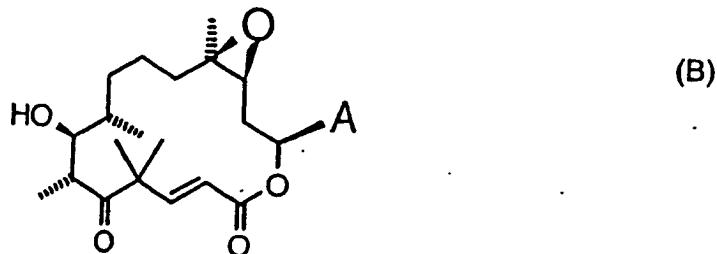
3. Entfernung der Formylschutzgruppe von der OH-Gruppe an C-7 und wahlweise weiteren Hydroxygruppen mit NH<sub>3</sub>/Methanol.

[0247] Auf diese Weise erhält man die entsprechenden Verbindungen der Formel (A) aus den Verbindungen der Beispiele 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 und 33



(die folgenden Beispiele mit ungeraden Nummern)

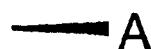
oder die entsprechenden Verbindungen der Formel (B) werden aus den Verbindungen der Beispiele 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 und 34 erhalten



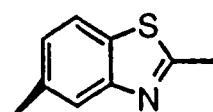
(die folgenden Beispiele mit geraden Nummern)

worin A jeweils die folgenden Bedeutungen hat:

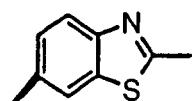
Beispiel

A

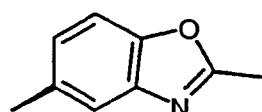
35, 36



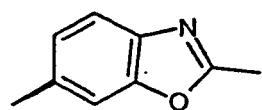
37, 38



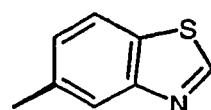
39, 40



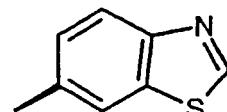
41, 42



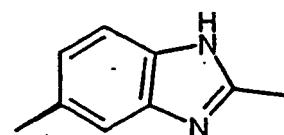
43, 44



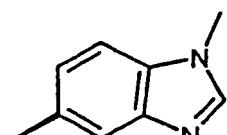
45, 46



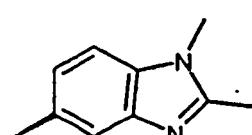
47, 48



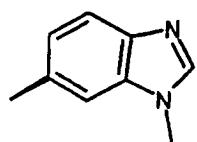
49, 50



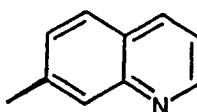
51, 52



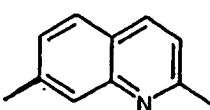
53, 54



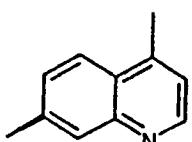
55, 56



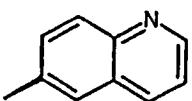
57, 58



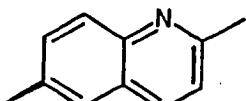
59, 60



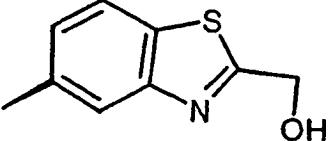
61, 62



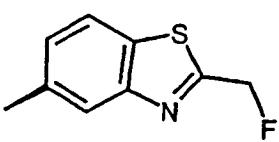
63, 64



65, 66



67, 68

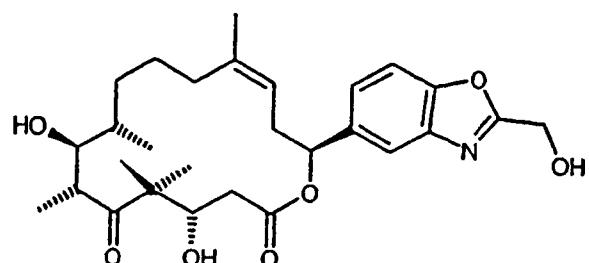


[0248] Die folgenden Beispiele werden analog zu den obigen Beispielen, Methoden und Verfahren hergestellt:

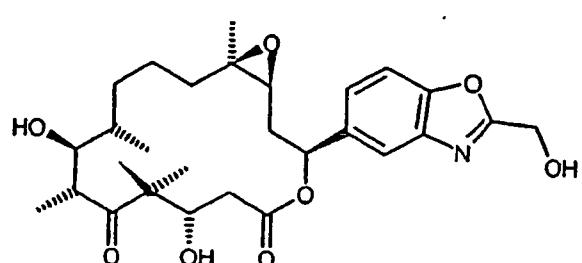
## Beispiel

## Verbindung

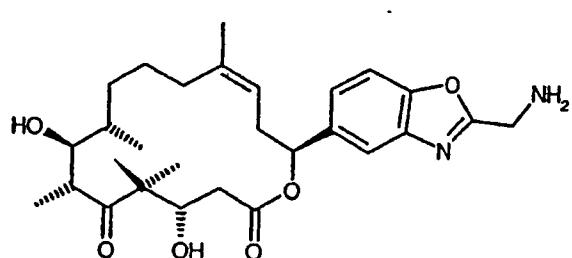
69



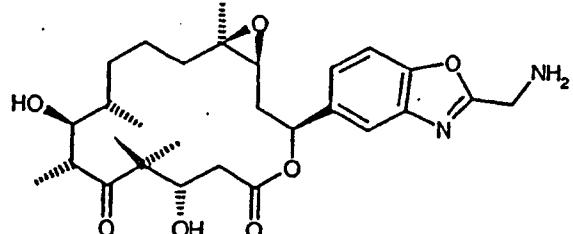
70



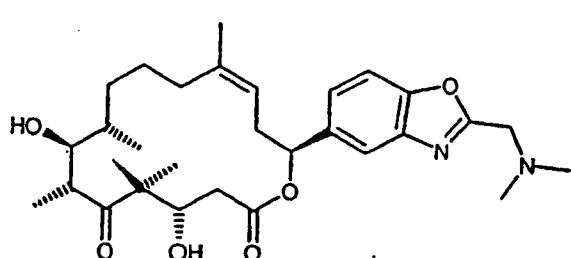
71



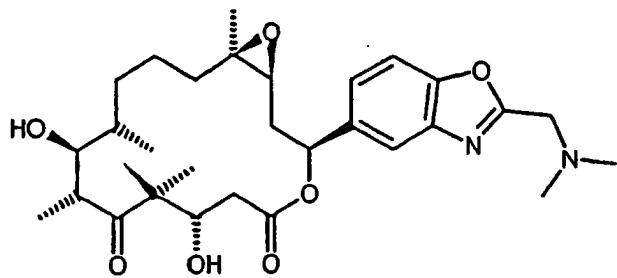
72



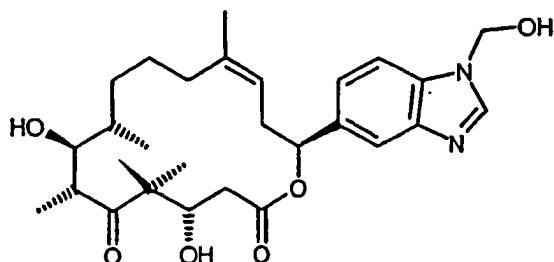
73



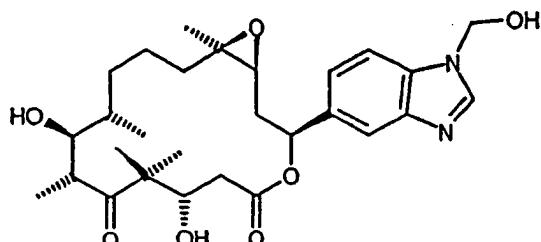
74



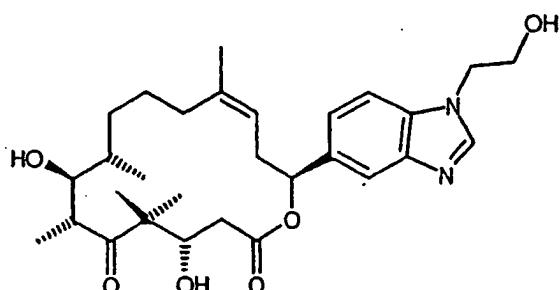
75



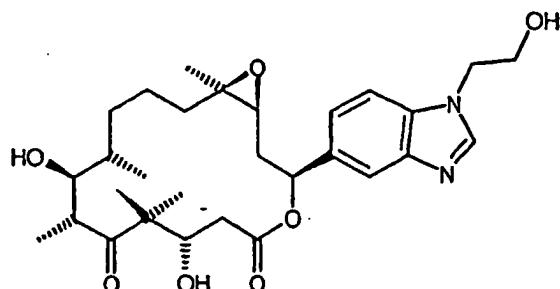
76



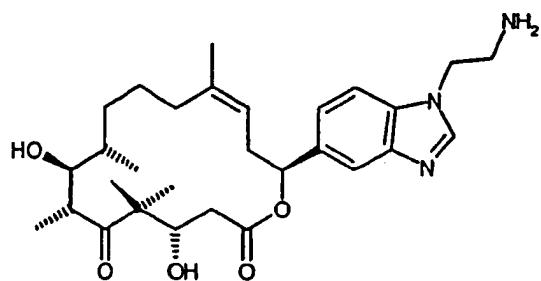
77



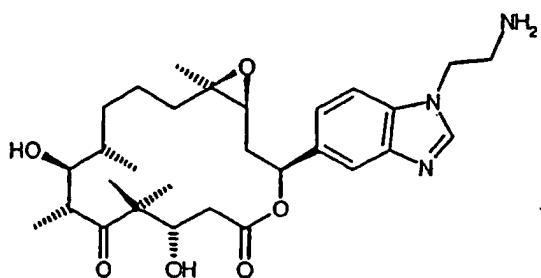
78



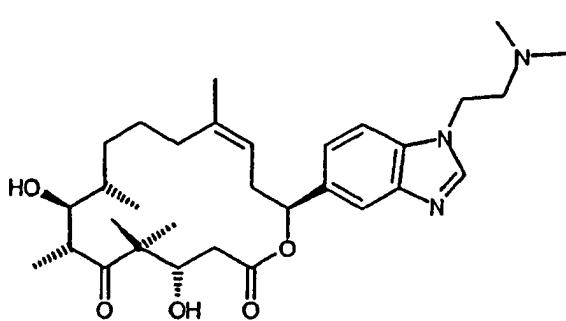
79



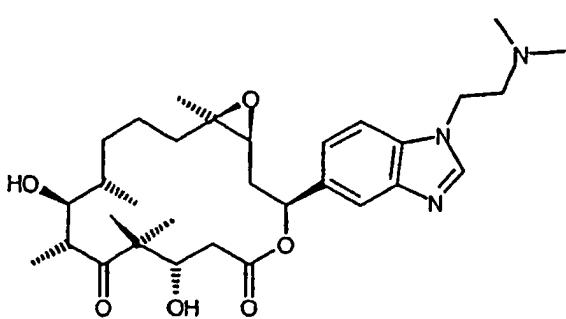
80



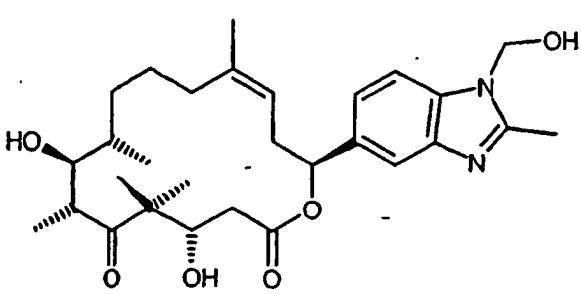
81



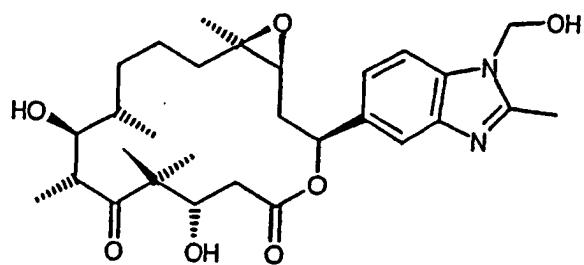
82



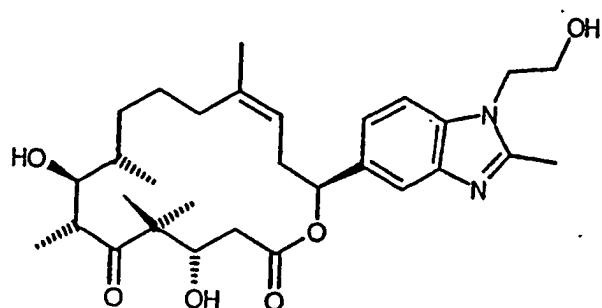
83



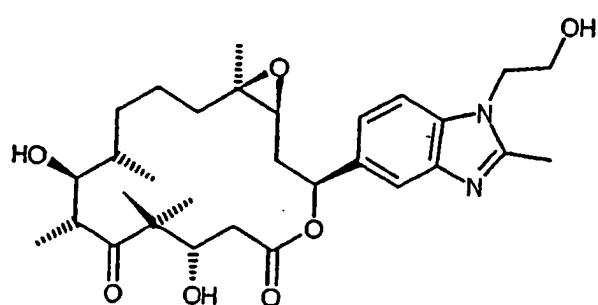
84



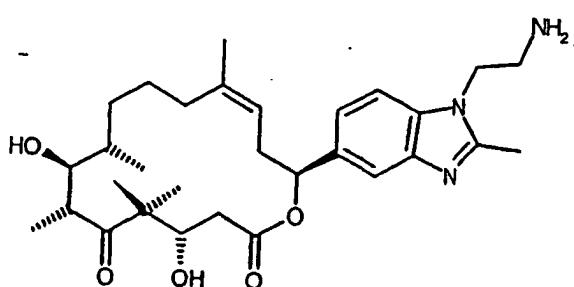
85



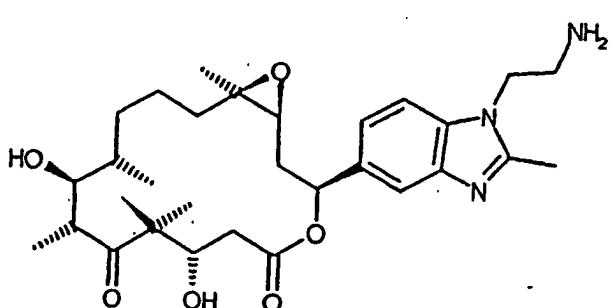
86



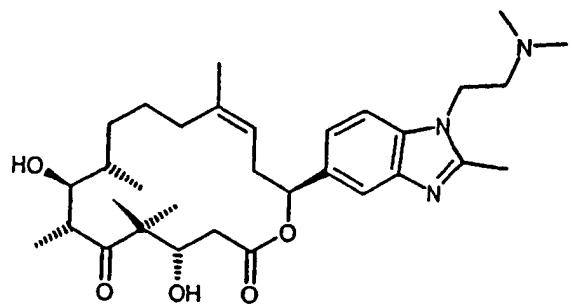
87



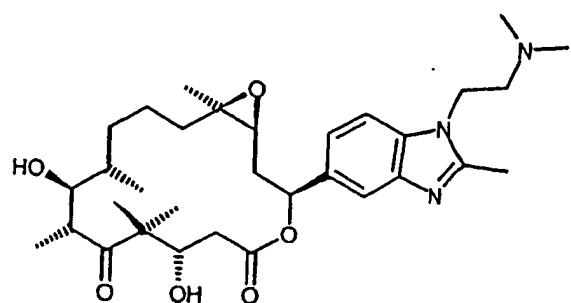
88



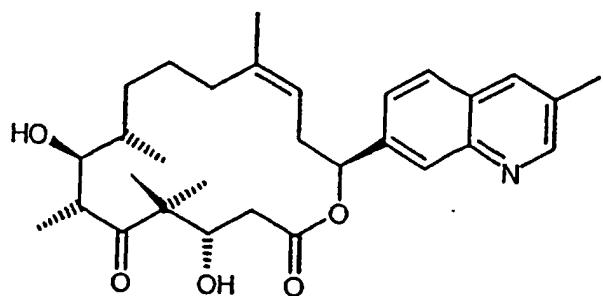
89



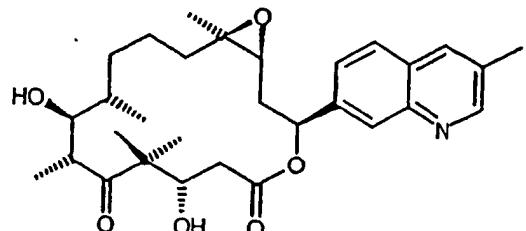
90



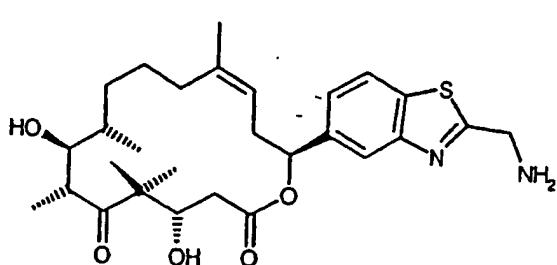
91



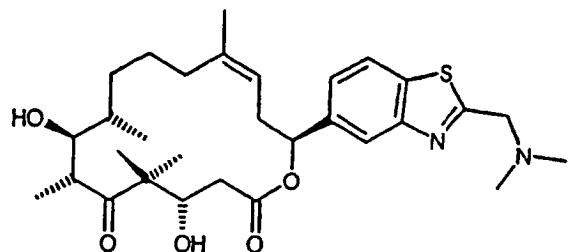
92



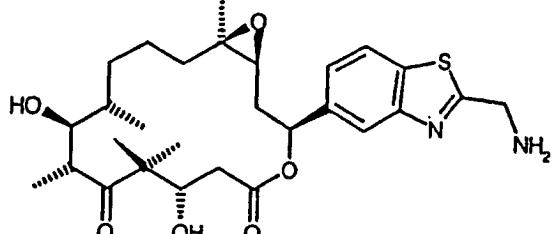
93



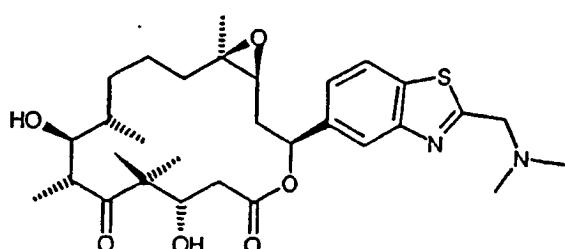
94



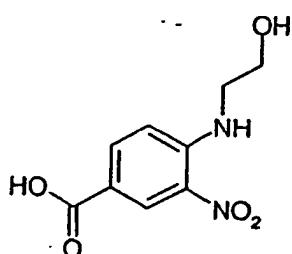
95



96

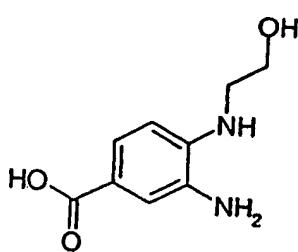


## Vorläufer für die Beispiele 77 bis 83: Verbindung 84



[0249] Eine Lösung aus 14,5 g an 4-Fluor-3-nitrobenzoësäure und 94 ml Ethanolamin in 435 ml EtOH wird bei RT für 4 Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann zur Trockne eingedampft, 500 ml Wasser werden zum Rückstand gegeben und der pH wird mit 1 N HCl auf 4 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird durch Filtration isohert, mit 200 ml Wasser gewaschen und im Vakuum unter Bildung der Verbindung 84 als gelbes Pulver getrocknet. Smp. 211–212°C. ESI-MS (negativer Modus): 225,2 (M – H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,60 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,45 (q, 2H).

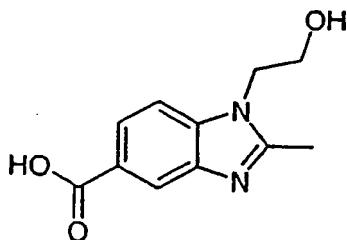
## Verbindung 85



[0250] Die Verbindung 84 (17,94 g) wird über Ra-Ni in EtOH/THF 1/2 bei RT und atmosphärischem Druck hydriert. Nach 17 Stunden wird der Katalysator durch Filtration entfernt und ausgiebig mit THF/EtOH 2/1 (etwa 1:1) gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand wird mit 200 ml Ether für 30 Minuten behandelt. Eine Filtration ergibt die Verbindung 85 als graues Pulver. Smp. 210–220°C (Zers.). ESI-MS: 197,1 (M + H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,18 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,41 (d,

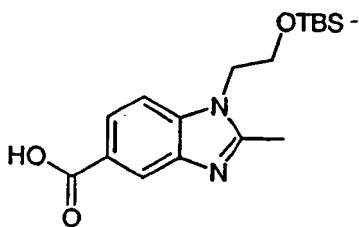
1H), 5,10 (s, br, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,18 (m, 2H).

## Verbindung 86



[0251] Eine Lösung aus 14,5 g der Verbindung 85 und 34 ml Triethylorthoacetat in 170 ml EtOH wird für 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt. nach dem Abkühlen auf RT wird das Produkt durch Filtration isohert, mit 30 ml EtOH gewaschen und unter Bildung der Verbindung 86 als weißes Pulver gewaschen. Smp. 267–270°C (Zers.) EIS-MS (negativer Modus): 219,2 (M – H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,07 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

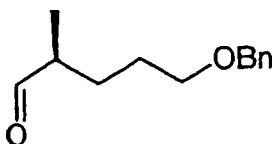
## Verbindung 87



[0252] Zu einer Lösung aus 8,5 g der Verbindung 86 in 120 ml DMF werden 6,57 g TBS-Cl und 5,78 g Imidazol gegeben und das Gemisch wird bei 45°C für 18 Stunden gerührt. An dieser Stelle werden zusätzliches Imidazol (1,73 g) und TBS-Cl (1,97 g) zugegeben und das Rühren wird bei derselben Temperatur für weitere 6 Stunden fortgesetzt. Zusätzliches Imidazol (1,16 g) und TBS-Cl (1,31 g) wird dann zugegeben und für 18 Stunden kontinuierlich gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft und 300 ml AcOEt und 500 ml einer 5% KHSO<sub>4</sub> Lösung werden zu dem Rückstand gegeben. Das unlösliche Material wird durch Filtration isohert, mit AcOEt und Wasser gewaschen und im Vakuum zur Bereitstellung getrocknet. Die Phasen der vereinigten Filtrate werden getrennt und die wässrige Lösung wird jeweils zweimal mit 300 ml AcOEt gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird unter Bildung eines etwa 4/1 Gemisches der gewünschten Säure und deren TBS-Ester eingedampft. Aus den vereinigten wässrigen Extrakten fällt zusätzlich die Verbindung 87 aus der Extraktion aus und wird durch Filtration isohert. Das obige Gemisch der Säure und des TBS-Esters wird in 100 ml MeOH gelöst, 1,38 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden zugegeben und das Gemisch wird bei RT für 3 h gerührt. Es wird dann zur Trockne eingedampft und 20 ml AcOEt und 150 ml Wasser werden zu dem Rückstand gegeben. Die Zufügung von 2,3 ml AcOH und Isoherung des Niederschlags liefert zusätzlich die Verbindung 87 als weißes Pulver. –Smp. 218–219°C. ESI-MS (negativer Modus): 333,3 (M – H).  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 8,25 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), –0,3 (s, 6H).

## Präparation des Schlüsselzwischenprodukts der Verbindung 96 – Route 1

## Verbindung 107



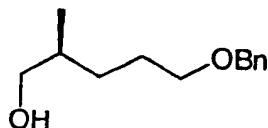
[0253] Zu einer Lösung aus 10,71 g Oxalychlorid in 170 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird eine Lösung aus 13,19 g DMSO in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei –78°C über einen Zeitraum von 15 min gegeben. Die Lösung wird bei dieser Temperatur für 15 min gerührt, während eine Lösung aus 8,79 g der Verbindung KH-1952 (cf. Schinzer et al. Synlett 1998, 861–864) in 35 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben wird. Das Gemisch wird

bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für 45 min gerührt und dann werden 25,62 g  $\text{Et}_3\text{N}$  tropfenweise bei der selben Temperatur über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch kann sich auf RT (Suspension) erwärmen. Es wird auf  $-30^{\circ}\text{C}$  rückgekühlt und 110 ml gesättigtes wässriges  $\text{NH}_4\text{Cl}$  werden zugegeben. Es wird anschließend Wasser bei RT zugegeben, bis eine klare biphasische Lösung gebildet ist und die Phasen werden getrennt. Die organische Lösung wird mit 75 ml an 2%  $\text{KHSO}_4$ , 75 ml gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und 75 ml Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Der Rückstand wird durch FC mit  $\text{AcOEt}/\text{Hexan}$  3/7 als Eluent unter Bildung der Verbindung 107 als Öl gereinigt.

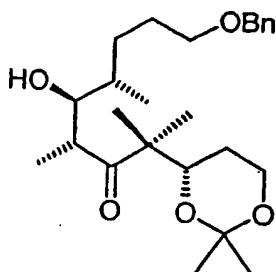
ESI-MS: 207 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 9,62 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,11 (d, 3H).

Verbindung 108



Verbindung 88

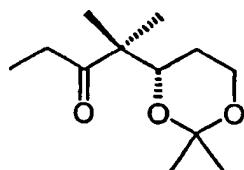


[0254] Zu einer Lösung aus 9,6 ml ( $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}$ ) in 100 ml THF werden tropfenweise 42,46 ml einer 1,6 M Lösung an  $n\text{-BuLi}$  in Hexan bei  $-5^{\circ}\text{C}$ – $0^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 10 min gegeben. Die gelbe Lösung wird bei  $0^{\circ}\text{C}$  für 30 min gerührt, auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung aus 14,83 g der Verbindung 108 (cf. Schinzer et al. Chem. Eur. J. 1996, 2, 1477–1481) in 100 ml THF wird tropfenweise bei derselben Temperatur innerhalb von 20 min zugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird eine Lösung der Verbindung 107 tropfenweise über 15 min zugegeben. Das Gemisch wird dann bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für 1 h gerührt, während 150 ml gesättigtes wässriges  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zugegeben werden. Das Gemisch kann sich dann auf RT erwärmen und 600 ml Ether werden gefolgt von Wasser zugegeben, bis sich eine klare biphasische Lösung bildet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Lösung wird zweimal mit 600 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Eine Reinigung des Rückstands durch FC in  $\text{Hexan}/\text{AcOEt}$  3/2 (drei Läufe) ergibt die Verbindung 88 als einzelnes Diastereoisomer (durch NMR).

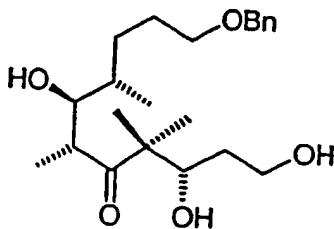
ESI-MS: 421,4 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,32 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,20–3,80 (m, 3H), 3,55–3,25 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Verbindung 108



## Verbindung 89

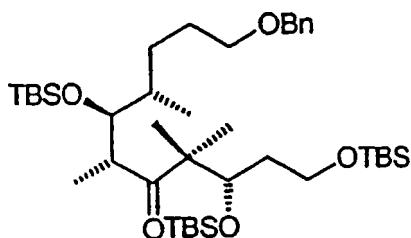


[0255] Zu einer Verbindung aus 11,96 g der Verbindung 88 in 360 ml MeOH werden 7,15 g Pyridinium-p-toluolsulfonat gegeben und das Gemisch wird bei RT für 24 h gerührt. Das Lösemittel wird dann eingedampft und der Rückstand wird durch FC in Ether unter Bildung der Verbindung 89 gereinigt.

ESI-MS: 403,0 (M + Na).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,32 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

## Verbindung 90

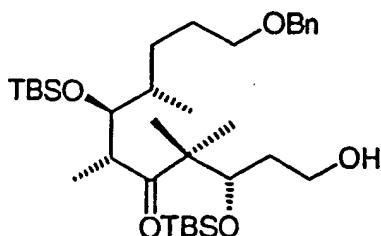


[0256] Zu einer Lösung aus 8,75 g der Verbindung 89 in 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 12,3 g 2,6-Lutidin gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 24,3 g TBS-OTf bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C über 10 min. Das Gemisch wird bei RT für 20 h gerührt, auf 50% des Originalvolumens konzentriert und dann auf ein Gemisch aus 800 ml AcOEt und 500 ml gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Lösung wird mit 300 ml AcOEt extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann anschließend mit Wasser, 5% KHSO<sub>4</sub> (2 ×), Kochsalzlösung (2 ×) und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Eindampfen des Lösemittels wird der Rückstand durch FC in 3% Hexan/Ether unter Bildung der Titelverbindung gereinigt.

ESI-MS: 723,0 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 7,32 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (d, 3H).

## Verbindung 91

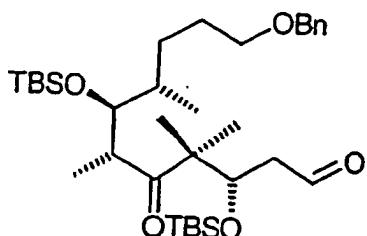


[0257] Zu einer Lösung aus 12,8 g der Verbindung 90 in 700 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1/1 bei 0°C werden 4,18 g Camphersulfonsäure portorisweise über 5 min gegeben. Das Gemisch wird bei 0°C für 1 h gerührt, während 2,5 ml Et<sub>3</sub>N zugegeben werden. Die Menge an CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird dann durch Rotationsverdampfung entfernt und 300 ml AcOEt werden zu der verbleibenden Lösung gegeben. Dies wird von einer Entfernung des Großteils an MeOH durch Rotationsverdampfung (kein Erhitzen) gefolgt, wonach eine Zugabe von zusätzlichen 200 ml AcOEt erfolgt. Diese Lösung wird mit 400 ml gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> extrahiert und Wasser (2 ×) und die vereinigten wässrigen Extrakte werden einmal mit 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Lösung wird mehrere Male mit 100 ml Portionen Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte werden dann vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösemittel werden eingedampft. Eine Reinigung des Rückstands durch FC in Hexan/Ether 2/1 ergibt die Verbindung 91.

ESI-MS: 631,3 (M + Na).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,30 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,97 (s, 3H).

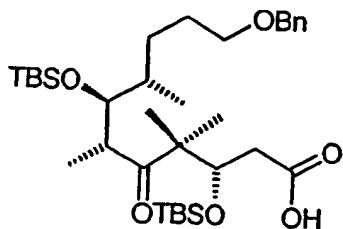
Verbindung 92



[0258] Zu einer Lösung aus 1,5 ml Oxalylchlorid in 45 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 2,7 ml DMSO bei -75°C über einen Zeitraum von 5 min gegeben. Die Lösung wird bei dieser Temperatur für 10 min gerührt, während eine Lösung aus 9,25 g der Verbindung 91 in 45 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfenweise über einen Zeitraum von 20 min zugegeben wird. Das Gemisch wird bei -75°C für 30 min gerührt und dann werden 12,0 ml Et<sub>3</sub>N tropfenweise bei derselben Temperatur über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Das Gemisch kann sich auf -10°C erwärmen, gefolgt von der Zugabe von ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die Phasen werden getrennt und die organische Lösung wird zweimal mit 300 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden einmal mit 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert. Eine Trocknung der vereinigten organischen Extrakte über MgSO<sub>4</sub>, Eindampfung des Lösemittels und Reinigung des Rückstands durch FC in Hexan/Ether 4/1 ergibt die Verbindung 92.

ESI-MS: 607,3 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,30 (m, 5H), 4,50 (überlappendes s und m, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H).

Verbindung 93

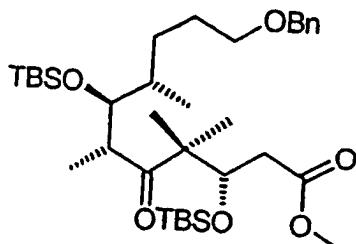


[0259] Zu einer Lösung aus etwa 7 g Isobuten in 40 ml THF bei 0°C wird eine Lösung aus 8,5 g der Verbindung 92 in 70 ml tert-Butanol tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 14 ml Wasser bei derselben Temperatur. Es werden 4,8 g NaClO<sub>2</sub> (80%) und 2,9 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> × H<sub>2</sub>O zugegeben und das Gemisch wird bei RT für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird zwischen Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (jeweils 500 ml) aufgeteilt und die Phasen werden getrennt. Der pH der wässrigen Lösung wird mit 1 N HCl auf 4,5 eingestellt und wird dann mit dem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Extrakt vereinigt. Nach der Extraktion werden die Phasen wieder getrennt und die wässrige Lösung wird zweimal mit jeweils 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 400 ml Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Eine Reinigung des Rückstands durch FC mit Hexan/Aceton 1/1 als Eluenten ergibt die Verbindung 93 als Öl.

ESI-MS (negativer Modus): 621,5 (M - H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,30 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H).

## Verbindung 94

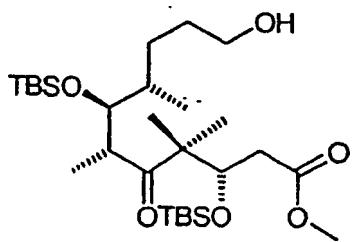


[0260] Zu einer Lösung aus 3,27 g der Verbindung 93 in 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gekühlt auf  $-20^\circ\text{C}$ , und 1,2 ml Dicyclohexylcarbodiimid werden 3,5 ml MeOH und 0,647 mg Dimethylaminopyridin gegeben. Das Gemisch kann sich auf RT erwärmen und nach 4,5 h wird es mit 400 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Diese Lösung wird zweimal mit jeweils 200 ml Wasser extrahiert und die vereinigten wässrigen Extrakte werden zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösemittel wird eingedampft und der Rückstand wird durch FC in Hexan/Ether 9/1 unter Bildung der Verbindung 94 gereinigt.

ESI-MS: 659,2 ( $\text{M} + \text{Na}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 7,30 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,28 (dd, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,87 (s, 9H).

## Verbindung 95

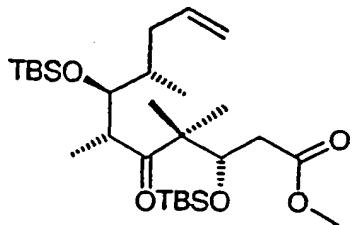


[0261] Die Verbindung 94 (1,25 g) wird über 150 mg an 5% Pd-C in 50 ml MeOH bei RT und atmosphärischem Druck hydriert. Nach 4 h wird der Katalysator durch Filtration entfernt, das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand wird durch FC in Hexan/Ether 1/1 unter Bildung der Verbindung 95 als Öl gereinigt.

ESI-MS: 569,3 ( $\text{M} + \text{Na}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 4,41 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,29 (dd, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,88 (s, 9H).

## Verbindung 96



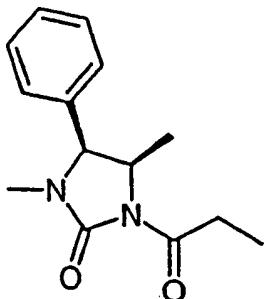
[0262] Zu einer Lösung aus 5,0 g der Verbindung 95 und 6,44 g 2-Nitrophenylselenocyanat in 50 ml THF werden 7,13 ml Tributylphosphin tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min so zugegeben, dass die Temperatur nicht über  $35^\circ\text{C}$  steigt. Das Gemisch wird bei RT für 1 h gerührt, wobei dann 23 g festes  $\text{NaHCO}_3$  zugegeben werden, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 31,2 ml an 30% wässrigem  $\text{H}_2\text{O}_2$ , wieder so, daß die Temperatur nicht über  $35^\circ\text{C}$  steigt. Nach 16 h bei RT werden 185 ml an 5%  $\text{KHSO}_4$  zu dem Reaktionsgemisch gegeben, das dann zweimal mit jeweils 400 ml Ether extrahiert wird. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 200 ml Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Eine Reinigung des Rückstands durch FC in Hexan/AcOEt 95/5 ergibt die Verbindung 96 als gelbes Öl.

ESI-MS: 529,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 5,73 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,41 (m, 1H),

3,81 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,29 (dd, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,96 (überlappendes d und s, 12H), 0,94 (s, 9H).

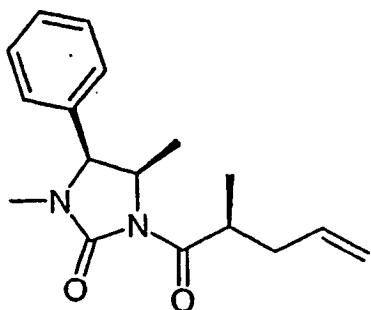
Herstellung des Schlüsselzwischenprodukts der Verbindung 96 – Route 2  
Verbindung 97



[0263] Zu einer Lösung aus 46,70 g an (4S,SR)-1,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazolidin-2-on (ALDRICH) in 450 ml THF werden 162 ml einer 1,6 M Lösung an n-BuLi in Hexan bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben und das Gemisch wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Propionylchlorid (24,99 g) wird dann zu der Lösung gegeben und das Gemisch kann sich über Nacht auf RT erwärmen. Nach der Zugabe von 150 ml an 1 N NaOH werden die Phasen getrennt und die organische Lösung wird mit 1 N NaOH und Satin gewaschen. Das Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und die Eindampfung des Lösemittels ergibt die rohe Verbindung 97, die aus AcOEt unter Bildung der reinen Verbindung 97 als weiße Kristalle umkristallisiert wird.

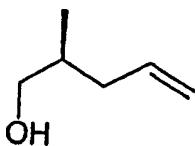
Smp. 104–106°C. ESI-MS: 247,1 (M + H).

## Verbindung 98



[0264] Zu einer Lösung aus 16,93 g an ( $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{}_2\text{NH}$  in 100 ml THF werden tropfenweise 104 ml einer 1,6 M Lösung aus n-BuLi in Hexan bei  $0^{\circ}\text{C}$  gegeben. Die Lösung wird bei  $0^{\circ}\text{C}$  für 10 min gekühlt, auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung aus 41,36 g der Verbindung 97 in 150 ml THF wird tropfenweise bei derselben Temperatur zugegeben. Nach weiteren 3 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  werden 28,9 g Allyliodid und 150 ml THF zugegeben. Das Gemisch wird dann über Nacht bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann in 200 ml 2 N HCl gegossen. Nach dem Rühren für 45 Minuten werden die Phasen getrennt und die wässrige Lösung wird zweimal mit 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird eingedampft. Eine Blitzfiltration mit Hexan/AcOEt 1/1 ergibt einen festen Rückstand, der aus Hexan (2 x) unter Bildung der Verbindung 98 als einzelnes Diastereoisomer (weiße Kristalle) umkristallisiert wird. Smp. 58–61°C. ESI-MS: 287,2 (M + H).

## Verbindung 99

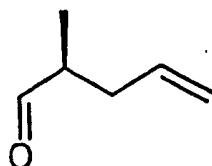


[0265] Zu einer Suspension aus 27,90 g der Verbindung 98 in 400 ml THF werden 6,20 g  $\text{LiAlH}_4$  gegeben und das Gemisch wird bei  $0^{\circ}\text{C}$  für 1 Stunde gerührt, dann wird Was???.. zugegeben, das feste Material wird durch Filtration enthält und das Lösemittel wird verdampft. Die FC in Hexan/Ether ergibt die rohe Verbindung 99 (enthält noch Lösemittel, die Eindampfung der Lösemittel nach FC wird bei einem Druck von etwa 500 mbar aus-

geführt, um einen Verlust des Produkts zu vermeiden).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 5,80 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 0,91 (d, 3H).

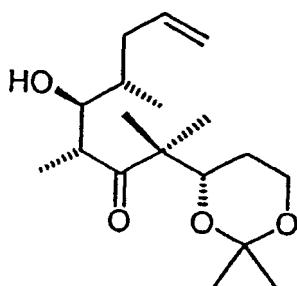
Verbindung 100



[0266] Die Verbindung 100 wird analog zu der Verbindung 107 aus 14,22 g der rohen Verbindung 99 (siehe oben) erhalten. Die FC in Pentan/Ether 9/1 ergibt die rohe Verbindung 100 (ca. 70%, enthält noch Lösemittel), die im nächsten Schritt direkt verwendet wird (die Verdampfung der Lösemittel nach FC wird bei einem Druck von etwa 500 mbar aufgeführt, um einen Verlust des Produkts zu vermeiden).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 9,65 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,10 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Verbindung 101

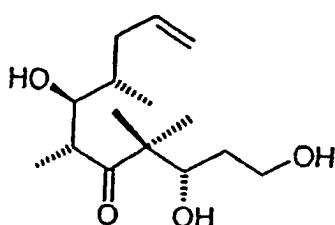


[0267] Die Verbindung 101 wird analog zu der Verbindung 88 aus 14,679 g der Verbindung 108 und 3,36 g KH-2115 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in 5% Ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 2,5% Ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 Läufe) unter Bildung der Verbindung 101 als Öl ausgeführt.

ESI-MS: 313,3 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 5,73 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,89 (dt, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,00 (s, 6H), 0,95 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

Verbindung 102

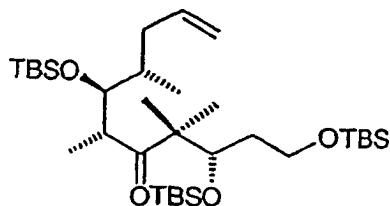


[0268] Die Verbindung 102 wird analog zu der Verbindung 89 aus 7,732 g der Verbindung 101 hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in 1% MeO/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Bildung der Verbindung 102 als Öl hergestellt.

ESI-MS: 252 (M - OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 5,72 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,74 (dd, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

## Verbindung 103

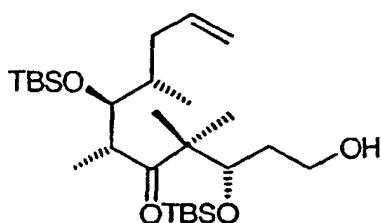


[0269] Die Verbindung 103 wird analog zu der Verbindung 90 aus 6,373 g der Verbindung 102 und 20,8 ml TBS-OTf hergestellt. Das rohe Produkt das nach der Extraktion erhalten wird, wird direkt im nächsten Schritt verwendet.

ESI-MS: 615,1 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 5,73 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,05 (s, 3H).

## Verbindung 104

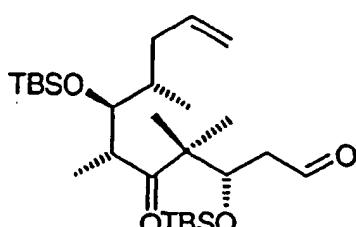


[0270] Die Verbindung 104 wird analog zu der Verbindung 91 aus 13,824 g der rohen Verbindung 103 und 5,221 g Camphersulfonsäure hergestellt. Eine Reinigung wird durch FC in Hexan/Ether 3/1 unter Bildung der Verbindung 104 als hellgelbes Harz hergestellt.

ESI-MS: 483,1 (M - OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 5,72 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,39 (t, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,98 (überlappendes s und d, 6H).

## Verbindung 105

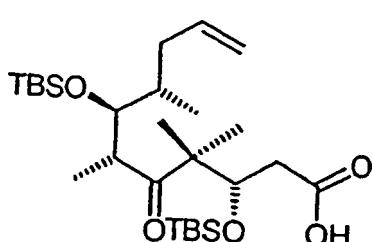


[0271] Die Verbindung 105 wird analog zu der Verbindung 92 aus 8,445 g der Verbindung 104 hergestellt. Das rohe Produkt das nach der Extraktion erhalten wird, wird direkt im nächsten Schritt verwendet.

ESI-MS: 499,0 (M + H).

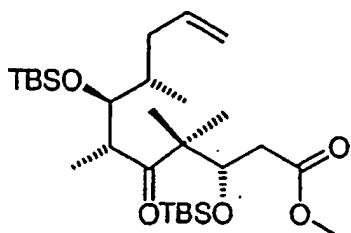
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm gegenüber TMS) = 9,77 (t, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,49 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,51 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (d, 3H).

## Verbindung 106



[0272] Die Verbindung 106 wird analog zur Verbindung 93 aus 9,310 g der rohen Verbindung 105 erhalten. Das rohe Produkt das nach der Extraktion erhalten wird, wird direkt im nächsten Schritt verwendet. Smp. °C ESI-MS: 178 (M + H).

### Verbindung 96



[0273] Die Präparation der Verbindung 96 aus der Verbindung 106 wird analog zu der Präparation 94 aus der Verbindung 93 ausgeführt, ausgehend von 8,1 g der rohen Verbindung 106. Eine Reinigung durch FC in Hexan/ Ether 8/2 ergibt die Verbindung 96 als Öl.

ESI-MS: 515 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm gegenüber TMS) = 5,72 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,41 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,5 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (d, 3H).

[0274] Die Beispiele 79 und 81 können aus dem Beispiel 77 durch Aktivierung der primären Hydroxylgruppe (beispielsweise als Tosylat, Mesylat oder Triflat) und nachfolgende Umsetzung mit N<sub>3</sub> (gefolgt von der Reduktion) erhalten werden. Genauso werden die Beispiele 87 und 89 aus dem Beispiel 85 erhalten.

### Beispiel 97: Weichgelatinekapseln

[0275] Es werden 5000 Weichgelatinekapseln, die jeweils als Wirkstoff 0,05 g einer Verbindung der Formel I enthalten, der in den vorhergehenden Beispielen aufgeführt sind, beispielsweise die Verbindungen der Beispiele 1,2,3 oder 4, folgendermaßen hergestellt:

#### Zusammensetzung:

Wirkstoff	250 g
Lauroglycol	2 Liter

#### Herstellverfahren:

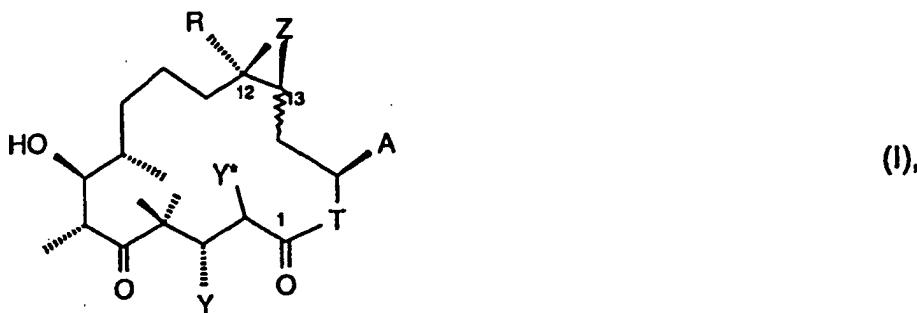
[0276] Der pulverisierte Wirkstoff wird in Lauroglykol (Propylenglycollaurat, Gattefosse S.A., Saint Priest, France) suspendiert und in einem Naßpulverisiergerät zu einer Korngröße von etwa 1 bis 3 µm zerkleinert. Dann werden Mengen von jeweils 0,419 g des Gemisches mit einer Kapselfüllmaschine in Weichgelatinekapseln gefüllt.

### Beispiel 98: Infusionslösung

[0277] Die Verbindung der Beispiele 1,2,3 oder 4 wird bei einer Konzentration von 1 mg/ ml in Polyethylen-glycol 300 (PEG) gelöst und in 2 ml Gefäße gefüllt. Zur Infusion wird diese Lösung mit 50 bis 100 ml an 0,9% Kochsalzlösung gemäß der US Pharmakopöe verdünnt.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel I



worin

T für O, NH oder N(Alk') steht, worin Alk' für Alkyl steht,  
A für einen Rest der Formel Ia steht



der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl, Hydroxyniederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl steht, N(Ar), worin Ar für Aryl steht, C(Rk\*)=N, N=C(Rk\*) oder C(Rk\*)=C(Rk\*\*), worin Rk\* und Rk\*\* unabhängig voneinander für H, Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes aminoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl oder insbesondere Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl stehen, und

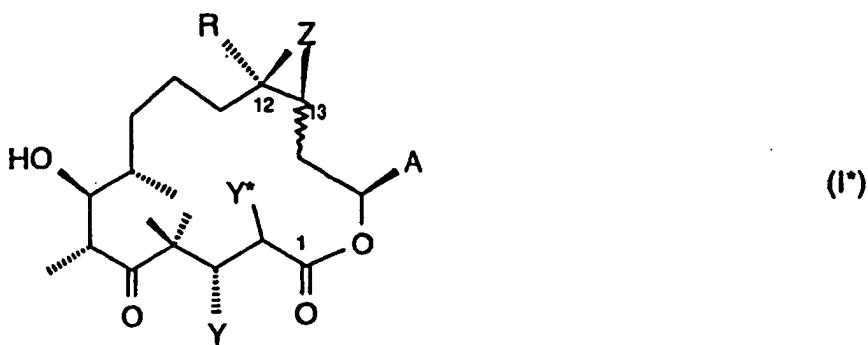
Rk für H, Alkyl (speziell Niederalkyl), unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl steht,

entweder Y für OH steht und Y\* für Wasserstoff steht oder -Y und -Y\* zusammen eine Bindung bilden (so, daß sie zusammen mit der benachbarten Bindung, die die zwei -Y und -Y\* tragenden Kohlenstoffatome verbindet, eine Doppelbindung bilden),

R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht,

und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, worin die Vorsilbe "Nieder" für einen Rest mit bis zu und einschließlich maximal 4 Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

## 2. Verbindung der Formel I\* nach Anspruch 1,



worin

A für einen Rest der Formel Ia steht



der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin

X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl steht, N(Ar), worin Ar für Aryl steht, C(Rk\*)=N, N=C(Rk\*) oder

$C(Rk^*)=C(Rk^{**})$ , worin  $Rk^*$  und  $Rk^{**}$  unabhängig voneinander für H, Alkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl stehen, und  
 $Rk$  für H, Alkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl steht,  
entweder Y für OH steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht oder -Y und - $Y^*$  zusammen eine Bindung bilden (so, daß sie zusammen mit der benachbarten Bindung, die die zwei -Y und - $Y^*$  tragenden Kohlenstoffatome verbindet, eine Doppelbindung bilden),  
R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht, und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder ein Salz hiervon.

3. Verbindung der Formel I\* nach Anspruch 2, worin

A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin  
X für S, O, NH, N(Alk),  $C(Rk^*)=N$ ,  $N=C(Rk^*)$  oder  $C(Rk^*)=C(Rk^{**})$  steht, worin  $Rk^*$  und  $Rk^{**}$  unabhängig voneinander für H, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl stehen, und  
Rk für H, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl steht, entweder Y für OH steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht oder -Y und - $Y^*$  zusammen eine Bindung bilden,  
R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht,  
und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

T für O oder NH steht,  
A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin  
X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl, Hydroxyniederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl steht,  $C(Rk^*)=N$ ,  $N=C(Rk^*)$  oder  $C(Rk^*)=C(Rk^{**})$ , worin  $Rk^*$  und  $Rk^{**}$  unabhängig voneinander für H, Alkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxyniederalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl stehen, und  
Rk für H, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxyniederalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aminoniederalkyl oder Carbamoylniederalkyl steht,  
entweder Y für OH steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht oder -Y und - $Y^*$  zusammen eine Bindung bilden,  
R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht,  
und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

T für O steht,  
A für einen Rest der Formel Ia steht



der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin  
X steht für S, O, NH, N(Alk), worin Alk für Alkyl steht, N(Ar), worin Ar für Aryl steht,  $C(Rk^*)=N$ ,  $N=C(Rk^*)$  oder  $C(Rk^*)=C(Rk^{**})$ , worin  $Rk^*$  und  $Rk^{**}$  unabhängig voneinander für H, Alkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Aminoniederalkyl stehen, und  
Rk für H, Alkyl, Halogenniederalkyl oder Hydroxyniederalkyl steht,  
entweder Y für OH steht und  $Y^*$  für Wasserstoff steht oder -Y und - $Y^*$  zusammen eine Bindung bilden (so, daß sie zusammen mit der benachbarten Bindung, die die zwei -Y und - $Y^*$  tragenden Kohlenstoffatome verbindet, eine Doppelbindung bilden),  
R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogenniederalkyl steht,  
Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hiervon.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

T für NH oder O steht,  
A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlen-

stoff atome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin X steht für S, O, NH, N(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), N(CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>), C(Rk<sup>\*</sup>)=N oder CH=C(Rk<sup>\*</sup>), worin Rk<sup>\*</sup> für H, Methyl, Hydroxymethyl, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>) oder Fluormethyl steht, und Rk für Wasserstoff Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Aminomethyl, Aminoethyl, Dimethylamino methyl, Carbamoyl oder Fluormethyl steht, R für Wasserstoff Methyl, Ethyl oder Fluormethyl steht, und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder Salze hier von, wobei die durch eine geschwungene Linie gekennzeichnete Bindung bedeutet, daß die Verbindung der Formel I in cis- oder trans-Form vorkommt.

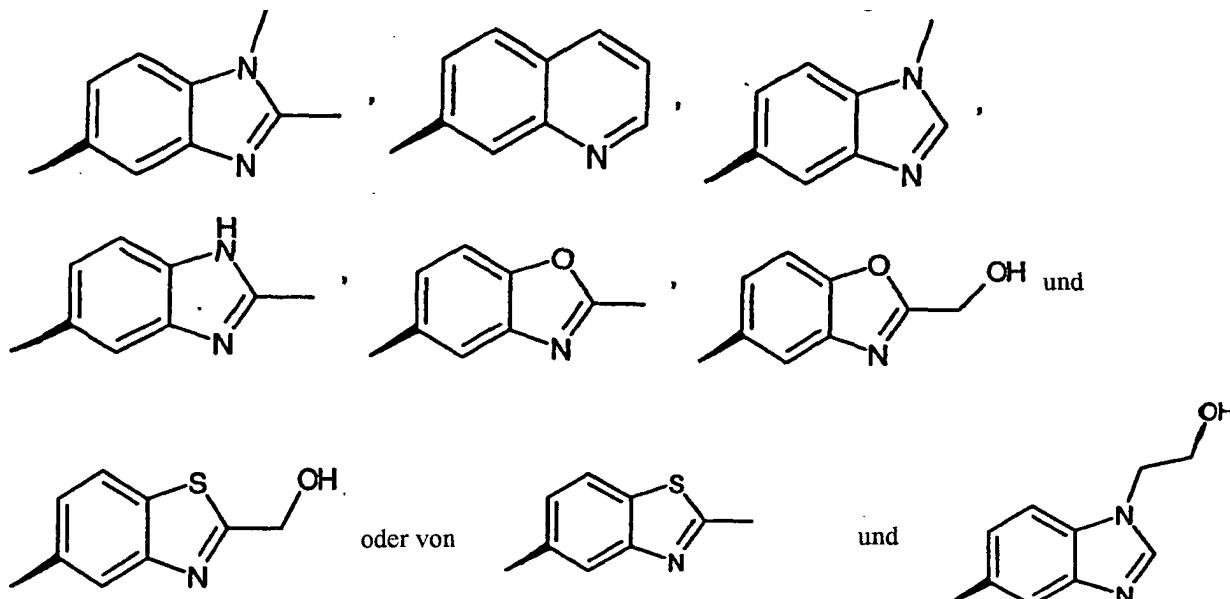
7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

T für O steht,  
A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoff atome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin X steht für S, O, NH, N(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), C(Rk<sup>\*</sup>)=N oder CH=C(Rk<sup>\*</sup>), worin Rk<sup>\*</sup> für H, Methyl oder Hydroxymethyl steht,  
Rk für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Hydroxymethyl steht,  
R für Wasserstoff Methyl, Ethyl oder Fluormethyl steht,  
Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder ein Salz hier von, wobei die durch eine geschwungene Linie gekennzeichnete Bindung bedeutet, daß die Verbindung der Formel I in cis- oder trans-Form vorkommt.

8. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

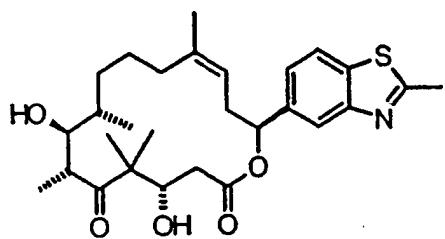
A für einen Rest der Formel Ia steht, der an den Rest des Moleküls der Formel I durch eines der zwei Kohlenstoff atome gebunden ist, die mit einem Pfeil markiert sind, und worin X für S, N(CH<sub>3</sub>) oder CH=CH steht,  
Rk für H, Methyl oder Hydroxymethyl steht,  
R für Wasserstoff Niederalkyl oder Halogeniederalkyl steht, und Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, oder ein Salz hier von.

9. Verbindung der Formel I, worin ——— A für einen Rest steht, der aus den Resten der folgenden Formeln ausgewählt ist



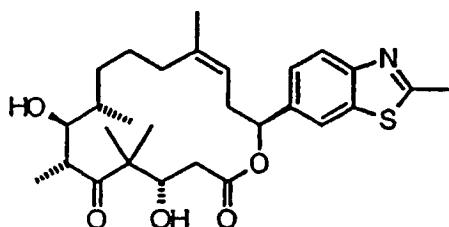
R für Wasserstoff Methyl oder Ethyl steht, Z für O steht oder -Z- für eine Bindung zwischen den zwei bindenden Kohlenstoffatomen steht, Y für Hydroxy steht, Y\* für Wasserstoff steht und T für O steht und die durch eine geschwungene Linie gekennzeichnete Bindung bedeutet, daß die Verbindung der Formel I in cis-Form vorkommt oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hier von.

10. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



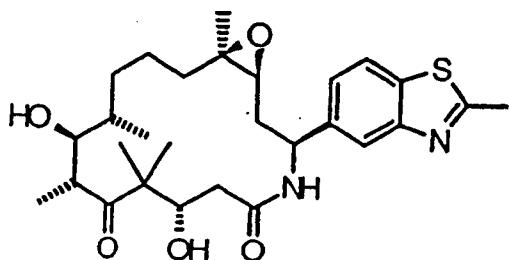
19

11. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



27

12. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



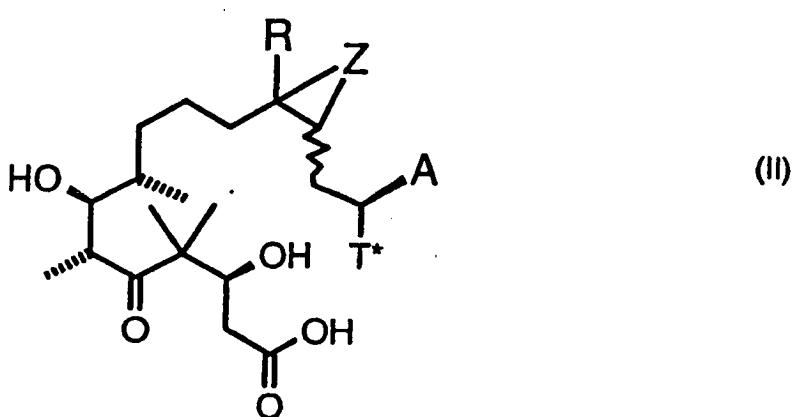
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein Salz hiervon falls salzbildende Gruppen vorhanden sind, nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger umfaßt.

14. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung in einem Verfahren zur diagnostischen oder therapeutischen Behandlung von Menschen.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines pharmazeutischen Produkts zur Behandlung einer Tumorerkrankung.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Säure der Formel II



worin T\* für Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(Alk') oder N<sub>3</sub> steht und Alk', A, Z und R die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin die funktionellen Gruppen, die nicht an der Reaktion teilnehmen sollen, falls sie vorhanden sind, erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, cyclisiert wird und falls T\* für N<sub>3</sub> steht, dies nach der Reduktion der Azidgruppe stattfindet und erforderlichenfalls alle Schutzgruppen entfernt werden und erforderlichenfalls eine erhältliche Verbindung der Formel I in eine unterschiedliche Verbindung der Formel I umgewandelt wird, eine erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz umgewandelt wird, ein erhältliches Salz einer Verbindung der Formel I in ein anderes Salz oder die freie Verbindung der Formel I umgewandelt wird und/oder erhältliche Isomerengemische der Verbindungen der Formel I in die Isomere getrennt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen