



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 916 T2** 2007.11.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 506 203 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 493/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 916.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/26367**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 793 304.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/018478**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.02.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.11.2007**

(30) Unionspriorität:

| | | |
|-----------------|-------------------|-----------|
| 405823 P | 23.08.2002 | US |
| 408589 P | 06.09.2002 | US |
| 423129 P | 01.11.2002 | US |
| 456159 P | 20.03.2003 | US |
| 402004 | 28.03.2003 | US |
| 435408 | 09.05.2003 | US |
| 496741 P | 21.08.2003 | US |

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

DANISHEFSKY, J., Samuel, Englewood, NJ 07631, US; RIVKIN, Alexey, Hoboken, NJ 07030, US; YOSHIMURA, Fumihiko, Kita-ku, Sapporo, JP; GABARDA ORTEGA, Ana Esther, Boston, MA 02215, US; CHO, Shin, Young, New York, NY 10028, US; CHOU, Ting-Chao, Paramus, NJ 07652, US; DONG, Huajin, Beijing 100850, CN

(73) Patentinhaber:

Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, New York, N.Y., US

(74) Vertreter:

Stenger, Watzke & Ring Patentanwälte, 40547 Düsseldorf

(54) Bezeichnung: **SYNTHESE VON EPOTHILONEN, ZWISCHENPRODUKTE DAFÜR, ANALOGA UND DEREN VERWENDUNGEN**

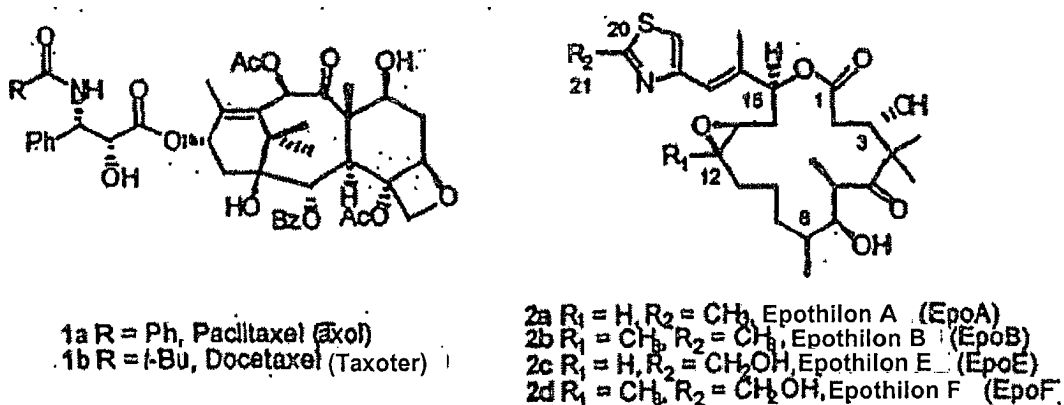
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Epothilone A und B (2a und 2b, Schema 1) sind natürlich vorkommende zytotoxische Makrolide, die aus einem Zellulose-abbauenden Mycobacterium, *Sorangium cellulosum*, isoliert wurden (Höfle et al. *Angew. Chem., Int. Ed Engl.* 1996, 35, 1567 and *J. Antibiot.* 1996, 49, 560). Trotz ihrer erheblich unterschiedlichen Strukturen teilen die Epothilone A und B den gleichen Wirkungsmechanismus wie Paclitaxel (Taxol®), welcher die Wachstumshemmung von Tumorzellen durch Tubulinpolymerisation und Stabilisierung von Mikrotubulus-Anordnungen involviert (Bollag et al. *Cancer Res.* 1995,55,2325). Trotz seines unbestrittenen klinischen Wertes als ein Frontlinien-chemotherapeutischer Wirkstoff, ist Taxol® bei weitem kein ideales Arzneimittel. Seine geringe Wasserlöslichkeit erfordert den Rückgriff auf Formulierungsverhelfer, wie Cremophore, die ihre eigenen Risiko- und Managementbelange darstellen (Essayan et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97, 42). Weiters ist Taxol® für die Deaktivierung durch Mehrfacharzneimittelresistenz (MDR) anfällig (Giannakakou et al. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 17118). Es wurde jedoch gezeigt, dass Epothilone A und B außergewöhnlich wirksam bleiben gegen MDR Tumorzellen (Kowalski et al; *Mol. Biol. Cell* 1995, 6, 2137). Zusätzlich kann die erhöhte Wasserlöslichkeit im Vergleich zu Paclitaxel für die Formulierbarkeit von Epothilonen nützlich sein. Während die natürlich vorkommende Verbindung, Epothilon B (2b, EpoB, in Schema 1) ein wirksames Mitglied der Epothilon-Familie von natürlichen Produkten ist, besitzt es leider, zumindest in Xenograft-Mäusen, einen Besorgnis erregenden engen therapeutischen Index (Su et al. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 1997, 36, 1093; Harris et al. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8434).



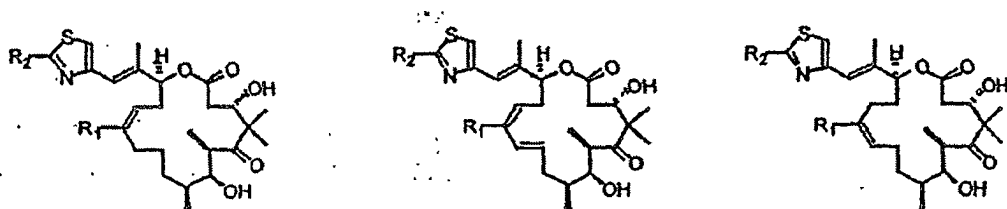
Schema 1: Taxoide und Epothilone

[0002] In Anbetracht des beschränkten therapeutischen Index von EpoB, wurden andere Epothilon-Analoga, insbesondere die 12,13-Desoxyepothilone, auf ihre Fähigkeit untersucht, ein verbessertes therapeutisches Profil bereitzustellen (siehe U.S. Patent Nr.: 6,242,469, 6,284,781, 6,300,355, 6,369,234, 6,204,388, 6,316,630).

[0003] In verschiedenen Mausmodellen ausgeführte in vivo Experimenten demonstrierten, dass 12,13-Desoxyepothilon B (3b, dEpoB in Schema 2) therapeutisches Potential gegen verschiedene sensitive und resistente menschliche Tumore in Xenograft-Mäusen besitzen (Chou et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998, 95, 9642 und 15798).

[0004] Unlängst wurde die therapeutische Überlegenheit dieser Desoxyepothilone über andere Antikrebs-Wirkstoffe durch gründliche Vergleichsstudien schlüssig demonstriert (Chou et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001, 98, 8113).

[0005] Aufgrund seines beeindruckenden in vivo Profils wurde dEpoB durch Toxikologie-Evaluierungen in Hunden erweitert, und ist nun in menschlichen Versuchen als ein Antikrebs-Wirkstoff.



3a R₁=H, R₂=CH₃, Desoxyepothilon A (dEpoA)
 3b R₁=CH₃, R₂=CH₃, Desoxyepothilon B (dEpoB)
 3c R₁=H, R₂=CH₂OH, Desoxyepothilon E (dEpoE)
 3d R₁=CH₃, R₂=CH₂OH, Desoxyepothilon F (dEpoF)
 3e R₁=H, R₂=NH₂, Desmethylamino-dEpoA (dadEpoA)
 3f R₁=CH₃, R₂=NH₂, Desmethylamino-dEpoB (dadEpoB)
 3g R₁=CH₂F, R₂=CH₃, 26-Fluor-dEpoB
 3h R₁=CF₃, R₂=CH₃, 26-Trifluor-dEpoB

4a R₁=H, R₂=CH₃, Dehydro-dEpoA (ddEpoA)
 4b R₁=CH₃, R₂=CH₃, Dehydro-dEpo B (ddEpoB)
 4c R₁=H, R₂=CH₂OH, Dehydro-dEpo E (ddEpoE)
 4d R₁=CH₃, R₂=CH₂OH, Dehydro-dEpo F (ddEpoF)
 4e R₁=H, R₂=NH₂, Desmethylamino-ddEpoA
 4f R₁=CH₃, R₂=NH₂, Desmethylamino-ddEpoB
 4g R₁=CH₂F, R₂=CH₃, 26-Fluor-ddEpoB
 4h R₁=CF₃, R₂=CH₃, 26-Trifluor-ddEpoB

5a R₁=H, R₂=CH₃, Iso-dEpoA
 5b R₁=CH₃, R₂=CH₃, Iso-dEpo B
 5c R₁=H, R₂=CH₂OH, Iso-dEpo E
 5d R₁=CH₃, R₂=CH₂OH, Iso-dEpo F (ddEpoF)
 5e R₁=H, R₂=NH₂, Desmethylamino-iso-dEpoA
 5f R₁=CH₂F, R₂=NH₂, Desmethylamino-iso-dEpoB

Schema 2. Verschiedene Desoxyepothilon-Analoga

[0006] Angesichts des vielversprechenden therapeutischen Nutzens der 12,13-Desoxyepothilone wäre es wünschenswert, zusätzliche Analoga sowie zusätzliche synthetische Methodologien für die Synthese von existierenden Epothilonen, Desoxyepothilonen und Analoga davon, sowie neuartige Analoga davon zu untersuchen. Angesichts des Interesses in den therapeutischen Nutzen von dieser Klasse von Verbindungen, wäre es besonders wünschenswert, Methodologien zu entwickeln, die in der Lage sind, signifikante Menge von jedem Epothilon oder Desoxyepothilon, das früher beschrieben ist oder jene, die hierin beschrieben sind, für klinische Versuche und für die großtechnische Zubereitung bereitzustellen.

Beschreibung der Zeichnungen

[0007] [Fig. 1](#) ist eine Tabelle der IC₅₀ Werte von Epothilonen gegen CCRF-CEM, CCRF-CEM/VBL, und CCRF-CEM/Taxol Zellwachstum. Die Zellwachstumsinhibierung wurde durch die XTT-Tetrazoniumuntersuchung nach 72 Stunden Inkubation für Zellwachstum gemessen, wie zuvor beschrieben (Scudiero et al. Cancer Res. 46:4827-4833, 1988; hierin durch Bezugnahme aufgenommen). IC₅₀ Werte wurden aus Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei sechs oder sieben Konzentrationen für jedes Arzneimittel unter Verwendung eines Computerprogramms bestimmt (Chou et al. Adv. Enzyme Regul. 22:27-55, 1984; Chou et al. CalcuSyn für Windows (Biosoft, Cambridge, UK), 1997; welche hierin durch Bezugnahme aufgenommen sind) wie zuvor beschrieben (Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:15798-15802, 1998; hierin durch Bezugnahme aufgenommen).

[0008] [Fig. 2](#) ist ein ¹H NMR Spektrum von trans-9,10-Dehydro-12,13-desoxyEpoB.

[0009] [Fig. 3](#) ist ein ¹³C NMR Spektrum von trans-9,10-Dehydro-12,13-desoxyEpoB.

[0010] [Fig. 4](#) zeigt ein Schema für die Synthese von 11-R und 14-R Epothilonen unter Verwendung der LAC-DAC-Ringschluss-Olefinmetathese und illustriert bestimmte Substitutionen, die mit synthetischen Strategien, die über ein 9,10-Dehydroepothilon ablaufen, zugänglich sind.

[0011] [Fig. 5](#) präsentiert relative Cytotoxizitätsdaten gegen menschliche Leukämiezellen in vitro für eine Vielzahl von Epothilon-Verbindungen und Derivaten, einschließlich bestimmten 9,10-Dehydro-Verbindungen (z.B., Verbindung 7 in [Fig. 5A](#) und Verbindung 88 und 89 in [Fig. 5B](#)).

[0012] [Fig. 6](#) stellt alternative synthetische Strategien zum Herstellen von 9,10-Dehydroepothilon-Analoga dar. [Fig. 6A](#) illustriert eine Macro-Stille-Strategie, eine sp³-sp³-Kopplungsstrategie und β-Suzuki-Strategie. [Fig. 6B](#) illustriert eine Julia-Olefinierungsstrategie, eine Wadsworth-Emmons-Strategie, und eine Macro-Reformatsky-Strategie. [Fig. 6C](#) illustriert eine McMurry Kopplungsstrategie und eine Lactam-Analogon-Synthese.

[0013] [Fig. 7](#) zeigt verschiedene Analoga von 9,10-Dehydro-12,13-desoxyEpoB.

[0014] [Fig. 8](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB und dEpoB in Nacktmäusen, die menschliches Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen (iv Infusion Q2Dx3).

[0015] [Fig. 9](#) zeigt die Stabilität von Epothilon-Analoga in Mausplasma. Epo1 ist 12,13-desoxyEpoB, Epo2 ist 26-F₃-12,13-desoxyEpoB, Epo3 ist (E)-9,10-Dehydro-12,13-desoxyEpoB, und Epo4 ist 16-F₃-(E)-9,10-Dehyd-

ro-12,13-desoxyEpoB.

[0016] [Fig. 10](#) zeigt die therapeutische Wirkung von Epothilon-Analoga in Nacktmäusen, die HCT-116 Heterotransplantat tragen (iv Infusion, Q2Dx7, n=3). Die Pfeile zeigen die Arzneimittel-Verabreichung an. Epo 3 ist (E)-9,10-Dehydro-12,13-desoxyEpoB.

[0017] [Fig. 11](#) zeigt die Wirksamkeiten von verschiedenen Epothilon-Analoga gegen Tumor-Zellwachstum in vitro und den therapeutischen Index, im Vergleich zu Paclitaxel und Vinblastin.

[0018] [Fig. 12](#) ist eine Tabelle, die die Wirkung von dEpoB, Taxol, und 26-trif-9,10-deH-dEpoB gegen MX-1 Heterotransplantat in Nacktmäusen zusammenfasst.

[0019] [Fig. 13](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-EpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9).

[0020] [Fig. 14](#) zeigt die Körpergewichtsveränderungen von Nacktmäusen, die menschliches Mammakarzinom-Tumor MX-1-Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-EpoB (6 Stunden Infusion, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9).

[0021] [Fig. 15](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB und 9,10-DehydroEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9).

[0022] [Fig. 16](#) zeigt die Körpergewichtsveränderungen von Nacktmäusen, die menschliches Mammakarzinom-Tumor MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-EpoB (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9).

[0023] [Fig. 17](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die HCT-116 Heterotransplantate tragen (iv Infusion, Q2Dx7).

[0024] [Fig. 18](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die menschliche Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantate tragen (iv Infusion, Q3Dx5).

[0025] [Fig. 19](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die A549/Taxol-Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion, Q3Dx7).

[0026] [Fig. 20](#) zeigt die Veränderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die A549/Taxol-Heterotransplantat tragen, die mit 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-dEpoB (6 Stunden iv Infusion, Q3Dx7) behandelt wurden.

[0027] [Fig. 21](#) zeigt die Wirkung von 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die A549/Taxol Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx7).

[0028] [Fig. 22](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die A549/Taxol Heterotransplantate tragen, die mit 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-dEpoB behandelt wurden (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx7).

[0029] [Fig. 23](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-EpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die menschliche Kolonkarzinom HCT-116-Tumor-Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion).

[0030] [Fig. 24](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die menschliches Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-EpoB (6 Stunden iv Infusion).

[0031] [Fig. 25](#) zeigt die Mikrotubulus-Bildung aus Tubulin in der Gegenwart von verschiedenen Epothilon-Analoga bei 37°C.

[0032] [Fig. 26](#) zeigt die Mikrotubulus-Bildung aus Tubulin in der Gegenwart von verschiedenen Epothilon-Analoga bei 4°C.

- [0033] [Fig. 27](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB und dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die HCT-116 Heterotransplantate tragen (iv Infusion, Q2Dx6).
- [0034] [Fig. 28](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die HCT-116 Heterotransplantate tragen, nach der Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoB und dEpoB (iv Infusion, Q2Dx6).
- [0035] [Fig. 29](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die menschliches Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantate tragen (iv Infusion, Q3Dx4).
- [0036] [Fig. 30](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die menschliche Kolonkarzinomtumor HCT-116 Heterotransplantate tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoB (5 mg/kg, iv Infusion, X3Dx4).
- [0037] [Fig. 31](#) ist eine Tabelle mit IC_{50} Werten für Epothilon-Analoga gegenüber CCRF-CEM Zellwachstum.
- [0038] [Fig. 32](#) zeigt die metabolische Stabilität von Epothilonanaloga in vitro.
- [0039] [Fig. 33](#) ist eine Tabelle, die die therapeutischen Wirkungen von verschiedenen Epothilon-Analoga gegenüber menschlichen Tumor-Heterotransplantaten in Mäusen mit 6 Stunden iv Infusion detailliert beschreibt.
- [0040] [Fig. 34](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-EpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die menschliches Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-Heterotransplantat tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx7).
- [0041] [Fig. 35](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die menschliche Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-Heterotransplantate tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-EpoB und Oxazol-EpoD (6 Stunden Infusion, Q2Dx7).
- [0042] [Fig. 36](#) zeigt die Wirkung von 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB und 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die A549/Taxol-Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx4).
- [0043] [Fig. 37](#) zeigt die Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die A549/Taxol-Heterotransplantate tragen (6 Stunden iv Infusion, Q3Dx3).
- [0044] [Fig. 38](#) zeigt die Stabilität von Epothilon-Analoga in 20% Mausplasma/PBS.
- [0045] [Fig. 39](#) zeigt die Stabilität von Epothilon-Analoga in 10% menschlicher Leber S9/PBS.
- [0046] [Fig. 40](#) zeigt EpoD-Stabilitätschromatogramm in 10% menschlicher Leber S9/PBS.
- [0047] [Fig. 41](#) sind Tabellen, die die Wirkung von verschiedenen Epothilon-Analoga auf die in vitro-Mikrotubulus Polymerisation bei 37°C in der Abwesenheit von GTP (A) und die Cytotoxizität von verschiedenen Epothilon-Analoga in der menschlichen Lungenzelllinie A549(B) beschreiben.
- [0048] [Fig. 42](#) zeigt die Stabilisierung von Mikrotubulus-Bildung durch Epothilone bei 35°C und 4°C.
- [0049] [Fig. 43](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB in Nacktmäusen, die T menschliches Mammakarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen (6 Stunden Infusion, Q2Dx5).
- [0050] [Fig. 44](#) zeigt die Änderung des Körpergewichts von Nacktmäusen, die menschliches Mammakarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoB (6 Stunden Infusion, Q2Dx8).
- [0051] [Fig. 45](#) zeigt die Änderung des Körpergewichts von Nacktmäusen, die HCT-116 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoB (iv Infusion, Q2Dx7).
- [0052] [Fig. 46](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoF, dEpoB, und Taxol auf die Tumorgroße in Nacktmäusen, die menschliches Mammakarzinom (MX-1) Tumor-Heterotransplantat tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx6).
- [0053] [Fig. 47](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom

(MX-1) Tumor-Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoF, dEpoB und Taxol (6 Stunden Infusion, Q2Dx6).

[0054] [Fig. 48](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoF und dEpoB in Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantat tragen (6 Stunden Infusion, Q2Dx8).

[0055] [Fig. 49](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die HCT-116 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoF und dEpoB (6 Stunden Infusion, Q2Dx8).

[0056] [Fig. 50](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoF und dEpoB in Nacktmäusen, die Taxol-resistentes humanes Lungenkarzinom (A549/Taxol) Heterotransplantat tragen (6 Stunden Infusion, Q2Dx5).

[0057] [Fig. 51](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die Taxol-resistentes humanes Lungenkarzinom (A549/Taxol) Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoF und dEpoB (6 Stunden Infusion, Q2Dx5).

[0058] [Fig. 52](#) ist eine Tabelle, die die Wirksamkeit von verschiedenen Epothilon-Analoga in Bezug auf die Hemmung des Tumorwachstums in vitro und den relativen therapeutischen Index vergleicht.

[0059] [Fig. 53](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen (Q3Dx9, 6 Stunden iv Infusion).

[0060] [Fig. 54](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die ein MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoB (Q3Dx9, 6 Stunden iv Infusion).

[0061] [Fig. 55](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-Epothilon B in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen (Q3Dx9, 6 Stunden Infusion).

[0062] [Fig. 56](#) zeigt Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-Epothilon B (Q3Dx9, 6 Stunden iv Infusion).

[0063] [Fig. 57](#) zeigt die therapeutische Wirkung von geringen Dosen von 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx12).

[0064] [Fig. 58](#) zeigt Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die ein MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit geringen Dosen von 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx12).

[0065] [Fig. 59](#) zeigt die chemotherapeutische Wirkung von Epothilon-Analoga gegenüber menschlichen Tumor-Heterotransplantaten in Nacktmäusen. Tumorgewebe (40-50 mg) wurde s.c. am Tag 0 implantiert. Die Behandlung wurde begonnen, wenn die Tumorgroße etwa 100 mm³ oder größer erreichte, wie angegeben. Alle Behandlungen, wie durch die Pfeile angezeigt, wurden mit 6 Stunden iv Infusion über die Schwanzvene unter Verwendung eines Mini-Katheters und programmierbarer Pumpe, wie früher beschrieben (Su, D.-S. et al, Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 2093; Chou, T. C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998, 95, 15798) ausgeführt. Jede Dosisgruppe bestand aus vier oder mehr Mäusen. Das Körpergewicht wurde als das Gesamtkörpergewicht minus Tumorgewicht, wobei angenommen wird, dass 1 mm³ Tumor einem 1 mg Tumorgewebe entspricht, bezeichnet. Ein Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat wurde mit einer geringen Dosis von 25-Trifluor-(E)-9,10-Dehydro-12,13-DesoxyEpoB (10 mg/kg) behandelt, im Vergleich zu jenen in Tabelle 1 (20 mg/kg und 30 mg/kg). B. MX-1 große Heterotransplantate (500 mm³) wurden mit 25-Trifluor-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB (25 mg/kg) und dEpoB (30 mg/kg) behandelt. C. Langsam-wachsendes A549 Lungenkarzinom-Heterotransplantat wurde mit 25-Trifluor-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB (25 mg/kg) und dEpoB (30 mg/kg) behandelt. D. A549/Taxol (44-fache Resistenz gegen Paclitaxel in vitro) Heterotransplantat wurde mit 25-Trifluor-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB (20 mg/kg) und (E)-9,10-Dehydro-12,13-desoxyEpoB (4 mg/kg) behandelt. Die Behandlung für deH-dEpoB am Tag 28 wurde aufgrund einer markanten und schnellen Körpergewichtsabnahme übersprungen.

[0066] [Fig. 60](#) stellt die Synthese von C-21 modifizierten 9,10-(E)-Dehydro-Epothilonen dar. [Fig. 60A](#) zeigt die Synthese von 26-Trifluor-21-Methylamino-9,10-(E)-Dehydro-12,13-Desoxyepothilon B. [Fig. 60B](#) ist ein synthetisches Schema für die Herstellung von 26-Trifluor-21-amino-9,10-(E)-Dehydro-12,13-desoxyepothilon

B als ein Zwischenprodukt bei der Synthese von 26-Trifluor-21-dimethylamino-9,10-(E)-dehydro-12,13-desoxyepothilon B.

[0067] [Fig. 61](#) ist eine Tabelle mit IC_{50} Werten für C-21 modifizierte Epothilone gegen Tumor-Zelllinie CCRF-CEM und ihren Wirkstoff-resistenten Sublinien.

[0068] [Fig. 62](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die ein humanes T-Zell lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM Heterotransplantat (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx8) tragen.

[0069] [Fig. 63](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichts von Nacktmäusen, die ein humanes T-Zell lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 25-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und Taxol (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx8).

[0070] [Fig. 64](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM/Taxol Heterotransplantat (Taxol resistent) tragen (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx7, x5).

[0071] [Fig. 65](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichts von Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM/Taxol Heterotransplantat (Taxol resistent) tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und Taxol (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx7, x5).

[0072] [Fig. 66](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantat tragen (Q2Dx4, x2, 6 Stunden iv Infusion).

[0073] [Fig. 67](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichts von Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpoB und Taxol (Q2Dx4, x2, 6 Stunden iv Infusion).

[0074] [Fig. 68](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-EpoB in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen (6 Stunden iv Infusion).

[0075] [Fig. 69](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die menschliches Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-EpoB (6 Stunden iv Infusion).

[0076] [Fig. 70](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-EpoB in Nacktmäusen, die humanes T-Zell-lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM/Taxol Heterotransplantat tragen (Taxol resistent) (6 Stunden iv Infusion, Q3Dx5, x2).

[0077] [Fig. 71](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM/Taxol-Heterotransplantat (Taxol-resistent) tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-EpoB (6 Stunden iv Infusion, Q3Dx5, x2).

[0078] [Fig. 72](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-dEpoB und 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoF in Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen (Q2Dx11, iv Infusion).

[0079] [Fig. 73](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 26-Trifluor-dEpoB und 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoF (Q2Dx11, iv Injektion).

[0080] [Fig. 74](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 9,10-Dehydro-dEpoB in Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen (Q3Dx9, 6 Stunden iv Infusion).

[0081] [Fig. 75](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichts von Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-Dehydro-dEpoB (Q3Dx9, 6 Stunden iv Infusion).

[0082] [Fig. 76](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoF in Nacktmäusen, die humanes Lungenkarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen (6 Stunden iv Infusion und iv Injektion).

[0083] [Fig. 77](#) zeigt die Änderungen des Körpergewichtes von Nacktmäusen, die MX1-Heterotransplantat tragen, im Anschluss an die Behandlung mit 26-Trifluor-9,10-Dehydro-dEpo-F (6 Stunden iv Infusion und iv Injektion).

Definitionen

[0084] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, und Definitionen von spezifischen funktionellen Gruppen werden ebenfalls später detaillierter beschrieben. Im Sinne dieser Erfindung werden die chemischen Elemente in Übereinstimmung mit dem Periodensystem der Elemente, CAS Version, Handbook of Chemistry and Physics, 75. Ausgabe, Hrsg, Deckelinnenseite, identifiziert und spezifische funktionelle Gruppen werden wie hierin beschrieben definiert. Zusätzlich sind allgemeine Prinzipien der Organischen Chemie, sowie spezifische funktionelle Reste und Reaktivitäten in "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 beschrieben.

[0085] Es ist durch einen Fachmann weiters erkennbar, dass die synthetischen Verfahren, wie hierin beschrieben, eine Vielzahl von Schutzgruppen ausnutzen. Mit dem Begriff „Schutzgruppe“, wie hierin verwendet, wird verstanden, dass ein bestimmter funktioneller Anteil, z.B., O, S, oder N, vorübergehend blockiert ist, so dass eine Reaktion selektiv an einer anderen reaktiven Stelle in einer multifunktionellen Verbindung ausgeführt werden kann. In bevorzugten Ausführungsformen reagiert eine Schutzgruppe selektiv mit einer guten Ausbeute, um ein geschütztes Substrat zu ergeben, das bei den geplanten Reaktionen stabil ist; die Schutzgruppe muss mit einer guten Ausbeute durch leicht erhältliche, vorzugsweise nicht-toxische Reagenzien entfernbar sein, die die anderen funktionellen Gruppen nicht angreifen; die Schutzgruppen bilden ein leicht trennbares Derivat (mehr bevorzugt ohne die Erzeugung von neuen stereogenen Zentren); und die Schutzgruppe weist ein Minimum an zusätzlicher Funktionalität auf, um weitere Reaktionsstellen zu vermeiden. Wie hierin detailliert beschrieben ist, können Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder Kohlenstoff-Schutzgruppen verwendet werden. Beispielhafte Schutzgruppen sind hierin detailliert beschrieben, es ist jedoch erkennbar, dass die vorliegende Erfindung nicht auf diese Schutzgruppen beschränkt ist; vielmehr kann eine Vielzahl zusätzlichen äquivalenten Schutzgruppen unter Verwendung der obigen Kriterien leicht identifiziert werden und in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Ferner sind eine Vielzahl von Schutzgruppen in „Protective Groups in Organic Synthesis“ Third Ed. Greene, T.W. und Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999 beschrieben.

[0086] Es ist erkennbar, dass die Verbindungen, wie hierin beschrieben, mit einer Reihe von Substituenten oder funktionellen Resten substituiert sein können. Im Allgemeinen bezieht sich der Begriff „substituiert“, ob der Begriff „gegebenenfalls“ vorangeht oder nicht“, und die in Formeln dieser Erfindung enthaltenden Substituenten auf das Ersetzen von Wasserstoffradikalen in einer gegebenen Struktur mit dem Radikal eines spezifizierten Substituenten. Wenn mehr als eine Position in einer beliebigen Struktur mit mehr als einem Substituent, der aus einer spezifizierten Gruppe ausgewählt ist, substituiert werden kann, kann der Substituent an jeder Position entweder gleich oder unterschiedlich sein.

[0087] Substituenten-Kombinationen und Variablen, die durch diese Erfindung vorgesehen sind, sind vorzugsweise jene, die zu der Bildung von stabilen Verbindungen führen, die bei der Behandlung von z.B. proliferativen Erkrankungen, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Krebs nützlich sind. Der Begriff „stabil“, wie er hierin verwendet wird, bezieht sich vorzugsweise auf Verbindungen, die eine Stabilität besitzen, welche ausreicht, um die Herstellung zu ermöglichen und die die Integrität der Verbindung für eine ausreichende Zeitspanne bewahren, um selektiert zu werden und vorzugsweise für eine Zeitspanne, die ausreicht, um für die hierin detaillierten Zwecke nützlich zu sein.

[0088] Der Begriff „aliphatisch“ so wie er hierin verwendet wird, beinhaltet sowohl gesättigte als auch ungesättigte gerade (d.h. unverzweigte) Ketten, verzweigte, cyclische, oder polycyclische aliphatische Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind. Wie der Durchschnittsfachmann erkennen wird, wird „aliphatisch“ hierin so verstanden, dass dieser Begriff, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, und Cycloalkynyl-Reste beinhaltet. Somit beinhaltet der Begriff „Alkyl“, so wie er hierin verwendet wird, sowohl gerade, verzweigte als auch cyclische Alkyl-Gruppen. Eine analoge Konvention betrifft andere allgemeine Begriffe wie „Alkenyl“, „Alkynyl“ und dergleichen. Weiters umfassen die Begriffe „Alkyl“, „Alkenyl“, „Alkynyl“ und dergleichen, wie sie hierin verwendet werden, sowohl substituierte als auch unsubstituierte Gruppen. In bestimmten Ausführungsformen, so wie hierin verwendet, wird „Niederalkyl“ verwendet, um jene Alkylgruppen (cyclisch, acyclisch, substituiert, unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt) mit 1-6 Kohlenstoffatomen anzuzeigen.

[0089] In bestimmten Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen 1-20 aliphatische Kohlenstoffatome. In bestimmten anderen Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen 1-10 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen 1-8 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen 1-6 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen 1-4 aliphatische Kohlenstoffatome. Somit enthalten illustrative aliphatische Gruppen, ohne darauf beschränkt zu sein, zum Beispiel, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, -CH₂-cyclopropyl, Allyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Cyclobutyl, -CH₂-Cyclobutyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl, Cyclopentyl, -CH₂-Cyclopentyl, n-Hexyl, sec-Hexyl, Cyclohexyl, -CH₂-Cyclohexyl Anteile und dergleichen, welche wiederum einen oder mehrere Substituenten tragen können. Alkenyl-Gruppen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, zum Beispiel, Ethenyl, Propenyl, Butenyl, 1-Methyl-2-buten-1-yl, und dergleichen. Repräsentative Alkynyl-Gruppen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Ethynyl, 2-Propynyl (Propargyl), 1-Propynyl und dergleichen.

[0090] Der Begriff "Alkoxy", oder "Thioalkyl", so wie hierin verwendet, betrifft ein, Alkyl-Gruppe, wie zuvor definiert, die an den molekularen Stammanteil durch ein Sauerstoffatom oder durch ein Schwefelatom angehängt ist. In bestimmten Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-20 aliphatische Kohlenstoffatome. In bestimmten anderen Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-10 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl-, und Alkynyl-Gruppen 1-8 aliphatische Kohlenstoffe. In noch anderen Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-6 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-4 aliphatische Kohlenstoffe. Beispiele von Alkoxy umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert-Butoxy, Neopentoxy und n-Hexoxy. Zu Beispielen von Thioalkyl zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio, und dergleichen.

[0091] Der Begriff „Alkylamino“ bezieht sich auf eine Gruppe mit der Struktur -NHR', wobei R' ein Alkyl, wie hierin definiert, ist. In bestimmten Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-20 aliphatische Kohlenstoffatome. In bestimmten anderen Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-10 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthalten die in der Erfindung eingesetzten Alkyl-, Alkenyl-, und Alkynyl-Gruppen 1-8 aliphatische Kohlenstoffe. In noch anderen Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-6 aliphatische Kohlenstoffatome. In noch anderen Ausführungsformen enthält die Alkyl-Gruppe 1-4 aliphatische Kohlenstoffe. Zu Beispielen von Alkylamino zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Methylamino, Ethylamino, Iso-Propylamino und dergleichen.

[0092] Zu einigen Beispielen von Substituenten der oben beschriebenen aliphatischen (und anderen) Resten von Verbindungen der Erfindungen zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Aliphath; Heteroaliphath; Aryl; Heteroaryl; Arylalkyl; Heteroarylalkyl; Alkoxy; Aryloxy; Heteroalkoxy; Heteroaryloxy; Alkylthio; Arylthio; Heteroalkylthio; Heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; S(O)R_x; -NR_x(CO)R_x, wobei jedes Auftreten von R_x unabhängig umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphath, Heteroaliphath, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, oder Heteroarylalkyl, wobei jeder der oben und hierin beschriebenen Aliphath-, Heteroaliphath-, Arylalkyl-, oder Heteroarylalkyl-Substituenten substituiert oder unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, cyclisch oder acyclisch sein kann, und wobei jeder der Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten, die oben und hierin beschrieben sind, substituiert oder unsubstituiert sein können. Zusätzliche Beispiele von allgemein anwendbaren Substituenten sind durch die spezifischen Ausführungsformen, die in den hierin beschriebenen Beispielen gezeigt sind, illustriert.

[0093] Im Allgemeinen beziehen sich die Begriffe „Aryl“ und „Heteroaryl“, so wie sie hierin verwendet werden, auf stabile mono- oder polycyclische, heterocyclische, polycyclische, und polyheterocyclische ungesättigte Reste mit vorzugsweise 3-14 Kohlenstoffatomen, wobei jeder substituiert oder unsubstituiert sein kann. Zu Substituenten zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, irgendeiner der zuvor erwähnten Substituenten, d.h. die für aliphatische Reste zitierten Substituenten, oder für andere Reste, wie hierin offenbart ist, die zu der Bildung einer stabilen Verbindung führen. In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung bezieht sich „Aryl“ auf ein mono- oder bicyclisches carbocyclisches Ringssystem mit einem oder zwei aromatischen Ringen, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, und dergleichen. In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Begriff „Heteroaryl“, so wie er hierin verwendet wird, auf ein cyclisches aromatisches Radikal mit fünf bis zehn Ringatomen, wobei ein Ringatom ausgewählt ist aus S, O, und N; null, ein, oder zwei Ringatome sind zusätzliche

Heteroatome, die unabhängig ausgewählt sind aus S, O, und N; und die restlichen Ringatome sind Kohlenstoff; das Radikal ist mit dem Rest des Moleküls über ein beliebiges der Ringatome verbunden, wie zum Beispiel, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, und dergleichen.

[0094] Es ist erkennbar, dass Aryl und Heteroaryl-Gruppen (einschließlich bicyclischer Arylgruppen) unsubstituiert oder substituiert sein können, wobei die Substitution den Austausch von einem, zwei oder drei der Wasserstoffatomen darauf, unabhängig mit einem oder mehreren beliebigen der folgenden Reste enthält, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein: Aliphat; Heteroaliphat; Aryl; Heteroaryl; Arylalkyl; Heteroarylalkyl; Alkoxy; Aryloxy; Heteroalkoxy; Heteroaryloxy; Alkylthio; Arylthio; Heteroalkylthio; Heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, wobei jedes Auftreten von R_x unabhängig umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphat, Heteroaliphat, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, oder Heteroarylalkyl, wobei jeder der oben und hierin beschriebenen Aliphat-, Heteroaliphat-, Arylalkyl-, oder Heteroarylalkyl-Substituenten substituiert oder unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, cyclisch oder acyclisch sein kann, und wobei jeder der Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten, die oben und hierin beschrieben sind, substituiert oder unsubstituiert sein können. Zusätzliche Beispiele von allgemein anwendbaren Substituenten sind durch die spezifischen Ausführungsformen, die in den hierin beschriebenen Beispielen gezeigt sind, illustriert.

[0095] Der Begriff „Cycloalkyl“, so wie er hierin verwendet wird, bezieht sich spezifisch auf Gruppen mit drei bis sieben, vorzugsweise drei bis zehn Kohlenstoffatome. Zu geeigneten Cycloalkylen zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen, welche, wie im Falle von anderen aliphatischen, heteroaliphatischen oder heterocyclischen Resten, gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein können, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein Aliphat; Heteroaliphat; Aryl; Heteroaryl; Arylalkyl; Heteroarylalkyl; Alkoxy; Aryloxy; Heteroalkoxy; Heteroaryloxy; Alkylthio; Arylthio; Heteroalkylthio; Heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, wobei jedes Auftreten von R_x unabhängig umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphat, Heteroaliphat, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, oder Heteroarylalkyl, wobei jeder der oben und hierin beschriebenen Aliphat-, Heteroaliphat-, Arylalkyl-, oder Heteroarylalkyl-Substituenten substituiert oder unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, cyclisch oder acyclisch sein kann, und wobei jeder der Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten, die oben und hierin beschrieben sind, substituiert oder unsubstituiert sein können. Zusätzliche Beispiele von allgemein anwendbaren Substituenten sind durch die spezifischen Ausführungsformen, die in den hierin beschriebenen Beispielen gezeigt sind, illustriert.

[0096] Der Begriff „Heteroaliphat“, so wie hierin verwendet, betrifft aliphatische Anteile, die ein oder mehrere Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoff-, Phosphor- oder Siliziumatome enthalten, z.B. anstelle von Kohlenstoffatomen. Heteroaliphatische Anteile können verzweigt, unverzweigt, cyclisch oder acyclisch sein und umfassen gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, wie Morpholino, Pyrrolidinyl, etc. In bestimmten Ausführungsformen sind heteroaliphatische Anteile durch unabhängigen Austausch von einem oder mehreren Wasserstoffatomen darauf mit einem oder mehreren Anteilen substituiert, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphat; Heteroaliphat; Aryl; Heteroaryl; Arylalkyl; Heteroarylalkyl; Alkoxy; Aryloxy; Heteroalkoxy; Heteroaryloxy; Alkylthio; Arylthio; Heteroalkylthio; Heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, wobei jedes Auftreten von R_x unabhängig umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphat, Heteroaliphat, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, oder Heteroarylalkyl, wobei jeder der oben und hierin beschriebenen Aliphat-, Heteroaliphat-, Arylalkyl-, oder Heteroarylalkyl-Substituenten substituiert oder unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, cyclisch oder acyclisch sein kann, und wobei jeder der Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten, die oben und hierin beschrieben sind, substituiert oder unsubstituiert sein können. Zusätzliche Beispiele von allgemein anwendbaren Substituenten sind durch die spezifischen Ausführungsformen, die in den hierin beschriebenen Beispielen gezeigt sind, illustriert.

[0097] Die Begriffe „Halo“ und „Halogen“ beziehen sich, so wie hierin verwendet, auf ein Atom, welches aus Fluor, Chlor, Brom, und Iod ausgewählt ist.

[0098] Der Begriff „Haloalkyl“ bezeichnet eine Alkylgruppe, wie oben definiert, mit einem, zwei oder drei Halogenatomen, die daran angeheftet sind, und wird durch solche Gruppen wie Chlormethyl, Bromethyl, Trifluormethyl und dergleichen beispielhaft erläutert.

[0099] Der Begriff „Heterocycloalkyl“ oder „Heterocyclus“, so wie hierin verwendet, betrifft ein nicht-aromati-

scher 5-, 6-, oder 7-gliedriger Ring oder eine polycyclische Gruppe, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, einer bi- oder tri-cyclischen Gruppe, die kondensierte sechs-gliedrige Ringe mit zwischen einem und drei Heteroatomen aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wobei (i) jeder 5-gliedrige Ring 0 bis 1 Doppelbindung aufweist und jeder 6-gliedrige Ring 0 bis 2 Doppelbindungen aufweist, (ii) die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome können gegebenenfalls oxidiert sein, (iii) das Stickstoff-Heteroatom kann gegebenenfalls quarternisiert sein, und (iv) jeder der obigen heterocyclischen Ringe kann an einen Benzenring kondensiert sein. Zu repräsentativen Heterocyclen zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, Pyrrolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, und Tetrahydrofuryl. In bestimmten Ausführungsformen wird eine „substituierte Heterocycloalkyl- oder Heterocyclus“ Gruppe verwendet und so wie hierin verwendet, betrifft eine Heterocycloalkyl oder Heterocyclus-Gruppe, so wie oben definiert, die substituiert ist durch den unabhängigen Austausch von einem, zwei oder drei Wasserstoffatomen darauf mit, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphath; Heteroaliphath; Aryl; Heteroaryl; Arylalkyl; Heteroarylalkyl; Alkoxy; Aryloxy; Heteroalkoxy; Heteroaryloxy; Alkylthio; Arylthio; Heteroalkylthio; Heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, wobei jedes Auftreten von R_x unabhängig umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, Aliphath, Heteroaliphath, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, oder Heteroarylalkyl, wobei jeder der oben und hierin beschriebenen Aliphath-, Heteroaliphath-, Arylalkyl-, oder Heteroarylalkyl-Substituenten substituiert oder unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, cyclisch oder acyclisch sein kann, und wobei jeder der Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten, die oben und hierin beschrieben sind, substituiert oder unsubstituiert sein können. Zusätzliche Beispiele von allgemein anwendbaren Substituenten sind durch die spezifischen Ausführungsformen, die in den hierin beschriebenen Beispielen gezeigt sind, illustriert.

[0100] „Markiert“: so wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff „markiert“, dass eine Verbindung zumindest ein Element, Isotop oder chemische Verbindung aufweist, die daran angeheftet ist, um die Ermittlung der Verbindung zu ermöglichen. Im Allgemeinen fallen Markierungen in drei Klassen: a) isotope Markierungen, die radioaktive oder schwere Isotope sein können, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, ²H, ³H, ³²P, ³⁵S, ⁶⁷Ga, ^{99m}Tc (Tc-99m), ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹⁶⁹Yb und ¹⁸⁶Re; b) Immunmarkierungen, die Antikörper oder Antigene sein können; und c) farbige oder fluoreszierende Farbstoffe. Es ist erkennbar, dass die Markierungen an jeder Position in die Verbindung eingebaut werden können, die mit der biologischen Aktivität oder Eigenschaft der Verbindung nicht interferiert, die detektiert wird. In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung wird eine Photoaffinitätsmarkierung benutzt für die direkte Aufklärung von intermolekularen Interaktionen in biologischen Systemen (z.B. um die Epothilon-Bindungsstelle in einem Tubulin-Dimer zu sondieren). Eine Vielzahl von bekannten Photophoren kann eingesetzt werden, wobei die meisten auf der Photokonversion von Diazo-Verbindungen, Aziden, oder Diazirinen zu Nitrenen oder Carbenen beruhen (siehe Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam). In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung sind die eingesetzten Photoaffinitätsmarkierungen o-, m- und p-Azidobenzoyl, die mit einem oder mehreren Halogen-Anteilen substituiert sind, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, 4-Azido-2,3,5,6-Tetrafluorbenzoesäure.

[0101] „Polymer“: Der Begriff „Polymer“, so wie hierin verwendet, betrifft eine Zusammensetzung, die Ketten aufweist, die offen, geschlossen, linear, verzweigt, oder vernetzt von sich wiederholenden Einheiten (Monomeren) sein können, die die gleichen oder unterschiedlich sein können. Es ist erkennbar, dass in bestimmten Ausführungsformen der Begriff Polymer Biopolymere betrifft, welche, wie hierin verwendet, polymeres Materialien betreffen, die in der Natur gefunden werden, oder auf diesen, in der Natur gefundenen Materialien basieren, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Nukleinsäuren, Peptide und Mimetika davon. In bestimmten anderen Ausführungsformen betrifft der Begriff Polymer synthetische Polymere, wie biologisch-abbaubare Polymere oder andere polymere Materialien. Es ist erkennbar, dass polymere Feststoffträger ebenfalls durch die Polymere der vorliegenden Erfindung umfasst sind. Erfindungsgemäße Verbindungen können an polymere Träger angeheftet werden und somit können bestimmte synthetische Modifikationen an der Festphase durchgeführt werden. Wie hierin verwendet bedeutet der Begriff „Feststoffträger“ folgendes zu umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Pellets, Scheiben, Kapillaren, Hohlfasern, Nadeln, Stifte, feste Fasern, Zellulose-Kügelchen, Porenglas-Kügelchen, Silicagele, Polystyrol-Kügelchen, die gegebenenfalls mit Divinylbenzen vernetzt sind, aufgepfropfte co-Poly Kügelchen, Polyacrylamid-Kügelchen, Latex-Kügelchen, Dimethylacrylamid-Kügelchen, die gegebenenfalls mit N-N'-bis-Acryloylthyldiamin vernetzt sind, und Glaspartikel, die mit einem hydrophoben Polymer beschichtet sind. Der Fachmann wird erkennen, dass die Wahl des jeweiligen Feststoffträgers durch die Kompatibilität des Trägers mit der Reaktionschemie, die benutzt wird, beschränkt ist. Ein beispielhafter Feststoffträger ist ein Tentagel-Aminoharz, ein Verbundwerkstoff aus 1) einem Polystyrol-Kügelchen, das mit Divinylbenzen vernetzt ist, und 2) PEG (Polyethylenglycol). Tentagel ist ein besonders nützlicher Feststoffträger, da er einen vielseitigen Träger für die Verwendung in on-bead und off-bead Unter-

suchungen bietet, und er ebenfalls eine exzellente Quellung in Lösungsmittel von Toluol bis Wasser erfährt.

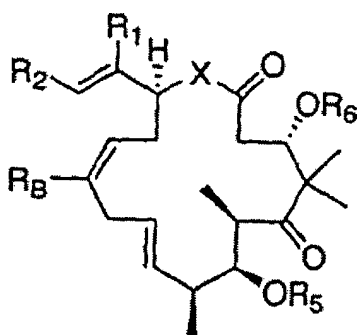
Beschreibung von bestimmten Ausführungsformen der Erfindung

[0102] In Anerkennung des Bedarfs, neuartige und wirksame Krebstherapien zu entwickeln, bietet die derzeitige Erfindung neuartige Methodologien, die den Zugang zu Makrozyklen mit einem weiten Bereich von biologischer oder pharmakologischer Aktivität zu ermöglichen, sowie neuartige Verbindungen mit solcher Aktivität, neuartige therapeutische Zusammensetzungen, und Verfahren zum Verwenden dieser Verbindungen und Zusammensetzungen.

[0103] In bestimmten Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krebs nützlich. Bestimmte Verbindungen der Erfindung zeigen cytotoxische oder Wachstums-inhibierende Wirkungen auf Krebs-Zelllinien, zeigen eine Fähigkeit, Tubulin zu polymerisieren und Mikrotubulus-Anordnungen zu stabilisieren und/oder führen zu der Schrumpfung oder dem Verschwinden von Tumoren in Krebszell-Heterotransplantat-Modellen. In bestimmten Ausführungsformen können die Verbindungen reduzierte oder minimale Nebenwirkungen aufweisen, einschließlich der Toxizität gegen vitale Organe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Alopecia, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Lebertoxizität, Hauterkrankungen, etc. Die Verbindungen können ebenfalls leichter formuliert werden, aufgrund einer erhöhten Wasserlöslichkeit, einer verringerten Toxizität, eines erhöhten therapeutischen Bereichs, einer erhöhten Wirksamkeit, etc.

Allgemeine Beschreibung der Verbindungen der Erfindung

[0104] Die Verbindungen der Erfindung umfassen Verbindungen der allgemeinen Formel, wie später weiters definiert ist:



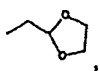
wobei R_1 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist; in bestimmten Ausführungsformen ist R_1 Methyl; in bestimmten Ausführungsformen ist R_1 -CF₃, CF₂H oder CH₂F; in anderen Ausführungsformen ist R_1 eine perfluorierte oder fluoridierte Alkyl-Gruppe; in noch anderen Ausführungsformen ist R_1 eine halogenierte oder perhalogenierte Alkyl-Gruppe.

R_2 ein substituierter oder unsubstituierter Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, oder Heteroarylalkyl-Anteil ist; in bestimmten Ausführungsformen ist R_2 ein substituiertes oder unsubstituiertes Oxazol; in anderen Ausführungsformen ist R_2 ein substituiertes oder unsubstituiertes Thiazol;

R_5 und R_6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder eine Schutzgruppe sind; in bestimmten Ausführungsformen sind R_5 und R_6 beide Wasserstoff.

X O, S, C(R_7)₂, oder NR₇ ist, wobei jedes Auftreten von R_7 unabhängig Wasserstoff oder niederes Alkyl ist; in bestimmten Ausführungsformen ist X O; in anderen Ausführungsformen ist X NH;

R_B unabhängig für jedes Auftreten Wasserstoff; Halogen; -OR_B; -SR_B; -N(R_B)₂; -C(O)OR_B; -C(O)R_B; -CONHR_B; -O(C=O)R_B; -O(C=O)R_B; -NR_B(C=O)R_B; N₃; N₂R_B; zyklisches Acetal oder zyklisches oder azyklisches, lineares oder verzweigtes Aliphath, Heteroaliphath, Aryl, oder Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren von Wasserstoff; Halogen; -OR_B; -SR_B; -N(R_B)₂; -C(O)OR_B; -C(O)R_B; -CONHR_B; -O(C=O)R_B; -O(C=O)OR_B; -NR_B(C=O)R_B; N₃; N₂R_B; zyklisches Acetal; oder zyklisches oder azyklisches, lineares oder verzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes Aliphath; Heteroaliphath, Aryl, oder Heteroaryl-Anteil ist; oder ein Epothilon, Desoxyepothilon, oder Analoga davon ist; oder ein Polymer, Kohlenhydrat, Photoaffinitätsmarkierung, oder Radiomarkierung ist; in bestimmten Ausführungsformen ist R_B Wasserstoff,



Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, oder Cyclohexyl ist, jedes unsubstituiert oder gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Auftreten von Halogen, -OH, -OR_B, NH₂,

oder $N(R_B)_2$ oder jeder Kombination davon, wobei jedes Auftreten von R_B unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder eine Schutzgruppe ist, in anderen Ausführungsformen ist R_B Wasserstoff, Methyl, oder Ethyl, in noch anderen Ausführungsformen ist R_B Methyl, in noch anderen Ausführungsformen ist R_B $-CF_3$ $-CH_2F$ CHF_2 ; und pharmazeutisch akzeptable Derivative davon.

[0105] In bestimmten Ausführungsformen ist X O. In anderen Ausführungsformen ist X NH. In anderen Ausführungsformen ist X CH_2 .

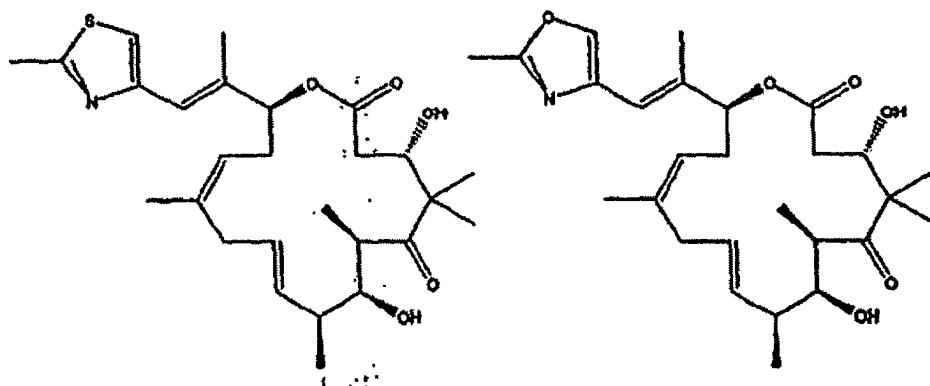
[0106] In einigen Ausführungsformen ist R_2 ein substituiertes oder unsubstituiertes Thiazol. In bestimmten Ausführungsformen ist R_2 2-Methylthiazo-4-yl. In anderen Ausführungsformen ist R_2 2-Hydroxymethyl-thiazo-4-yl. In noch anderen Ausführungsformen ist R_2 2-Aminomethyl-thiazo-4-yl. In anderen Ausführungsformen ist R_2 2-Thiolmethyl-thiazo-4-yl.

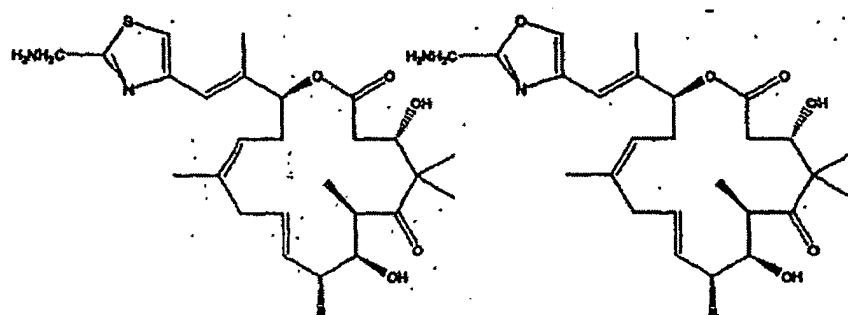
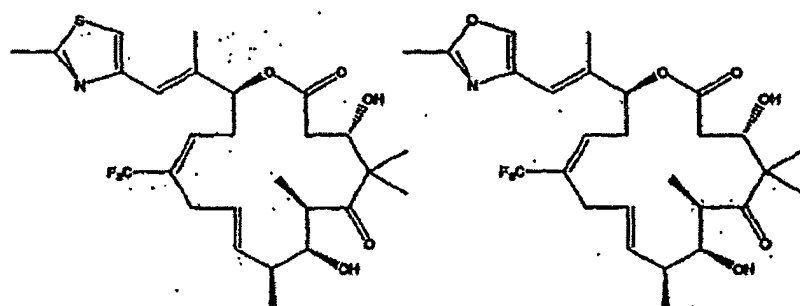
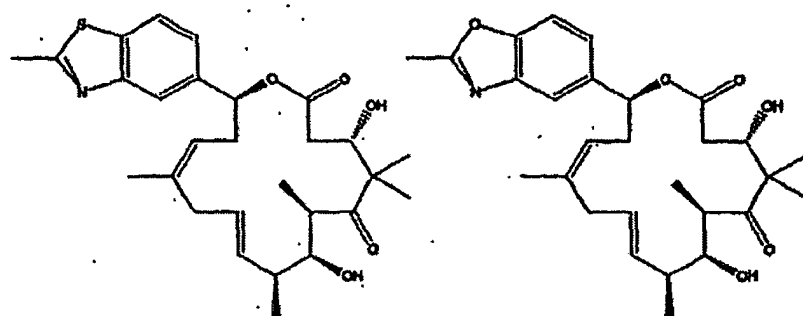
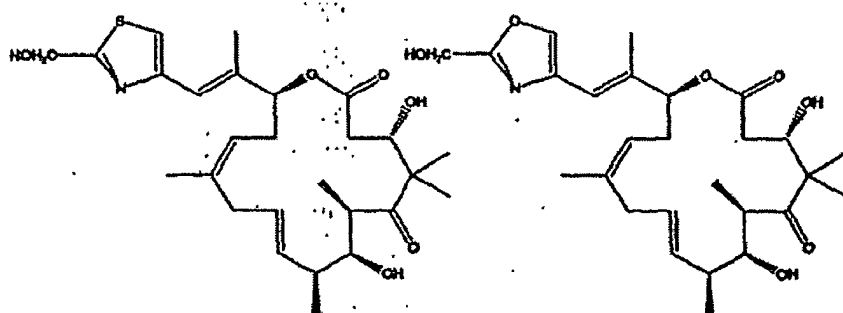
[0107] In bestimmten Ausführungsformen ist R_2 ein substituiertes oder unsubstituiertes Oxazol. In bestimmten Ausführungsformen ist R_2 2-Methyl-oxazo-4-yl. In anderen Ausführungsformen ist R_2 2-Hydroxymethyl-oxazo-4-yl. In noch anderen Ausführungsformen ist R_2 2-Aminomethyl-oxazo-4-yl. In anderen Ausführungsformen ist R_2 2-Thiolmethyl-oxazo-4-yl.

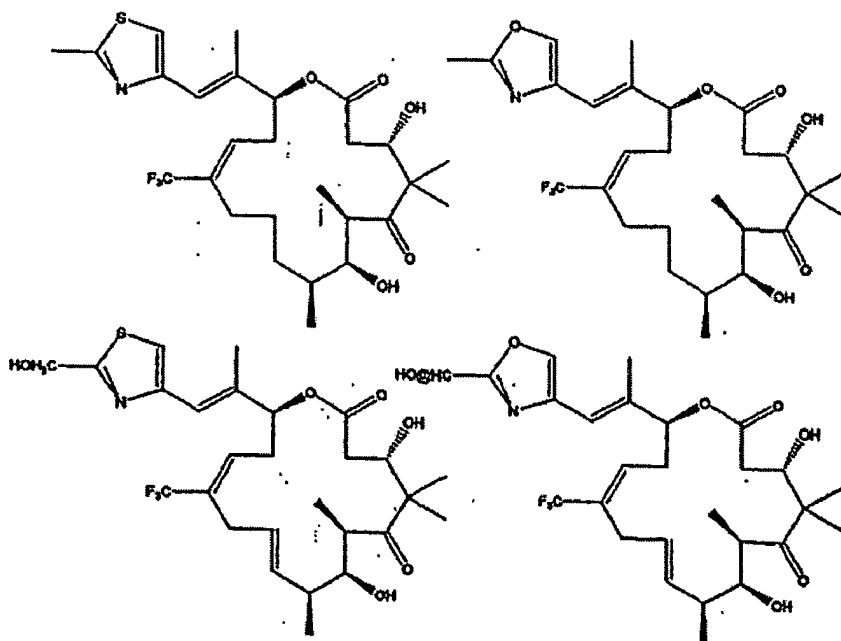
[0108] In bestimmten Ausführungsformen ist R_B Wasserstoff, Methyl, Ethyl, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2H$. In bestimmten Ausführungsformen ist R_B Methyl. In noch anderen Ausführungsformen ist R_B $-CF_3$. In bestimmten Ausführungsformen ist R_B Wasserstoff.

[0109] In anderen Ausführungsformen ist R_B Ethyl.

[0110] Bestimmte bevorzugte Verbindungen umfassen, zum Beispiel







[0111] Verbindungen dieser Erfindung umfassen jene, die oben spezifisch dargelegt und hierin beschrieben sind, und die teilweise durch die verschiedenen Klassen, Untergattungen und Spezies, die an anderer Stelle offenbart sind, illustriert werden.

[0112] Es ist für einen Fachmann erkennbar, dass asymmetrische Zentren in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung existieren können. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen davon in Form eines individuellen Enantiomers, Diastereomers oder geometrischen Isomers sein, oder können in Form einer Mischung von Stereoisomeren sein. In bestimmten Ausführungsformen sind die Verbindungen der Erfindung enantiomereine Verbindungen. In bestimmten anderen Ausführungsformen sind Mischungen von Stereoisomeren oder Diastereomeren bereitgestellt.

[0113] Es ist erkennbar, dass einige der vorangehenden Klassen und Unterklassen von Verbindungen in verschiedenen isomeren Formen existieren können. Die Erfindung umfasst die Verbindungen als individuelle Isomere, die im Wesentlichen frei von anderen Isomeren sind und alternativ als Mischungen von verschiedenen Isomeren, z. B. als racemische Mischungen von Stereoisomeren. Zusätzlich umfasst die Erfindung sowohl (Z) als auch (E) Doppelbindungsisomere, wenn nicht anders spezifisch angegeben ist.

[0114] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen ist die Doppelbindung an der C12-C13 Position in der cis oder Z-Konfiguration. Bei einigen Ausführungsformen ist die Doppelbindung an der C9-C10 Position in der trans oder E Konfiguration. Bei noch anderen Ausführungsformen ist die Doppelbindung an der C12-C13 Position in der cis oder Z Konfiguration und die Doppelbindung an der C9-C10 Position in der trans oder E Konfiguration. Die Erfindung umfasst Tautomere von spezifischen Verbindungen, wie oben beschrieben.

[0115] Zusätzlich bietet die vorliegende Erfindung pharmazeutisch akzeptable Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, und Verfahren zum Behandeln eines Lebewesens unter Verwendung dieser Verbindungen, pharmazeutischen Zusammensetzungen davon, oder eine von beiden in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Wirkstoffen. Die Phrase „pharmazeutisch akzeptables Derivat“, wie hierin verwendet, bezeichnet ein beliebiges pharmazeutisch akzeptables Salz, Ester, oder Salz eines solchen Esters, von solchen Verbindungen, oder jedes andere Addukt oder Derivat, das, nach der Verabreichung an einen Patienten, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung, wie andererseits hierin beschrieben ist, oder ein Metabolit oder Rest davon bereitzustellen. Pharmazeutisch akzeptable Derivate umfassen somit unter anderem Pro-Pharmaka. Ein Pro-Pharmakon ist ein Derivat einer Verbindung, üblicherweise mit einer signifikant reduzierten pharmakologischen Aktivität, welches einen zusätzlichen Anteil enthält, der für eine Entfernung in vivo empfänglich ist, um das Stammolekül als die pharmakologisch aktive Spezies zu ergeben. Ein Beispiel eines Pro-Pharmakons ist ein Ester, der in vivo gespalten wird, um eine Verbindung von Interesse zu ergeben. Pro-Pharmaka von einer Vielzahl von Verbindungen, Materialien und Verfahren zum Derivatisieren der Stammverbindungen, um die Pro-Pharmaka zu erzeugen, sind bekannt und können auf die vorliegende Erfindung adaptiert werden. Bestimmte beispielhafte pharmazeutische Zusammensetzungen und pharmazeutisch akzeptable Derivate werden später detaillierter diskutiert.

- [0116]** Verbindungen dieser Erfindung, die von speziellem Interesse sind, umfassen jene, die:
- eine cytotoxische oder Wachstum-inhibierende Wirkung auf Krebs-Zelllinien zeigen, die in vitro oder in Tierstudien unter Verwendung eines wissenschaftlich-akzeptablen Krebszell-Heterotransplantat-Modells gehalten werden;
 - eine Fähigkeit zeigen, Tubulin zu polymerisieren und Mikrotubulus-Anordnungen zu stabilisieren;
 - minimale Toxizitätsniveaus gegenüber vitalen Organen zeigen;
 - zu dem Verschwinden von Tumoren in wissenschaftlich-akzeptablen Krebszell-Heterotransplantat-Modellen führen;
 - zu dem Schrumpfen von Tumoren in wissenschaftlich-akzeptablen Krebszell-Heterotransplantat-Modellen führen;
 - zu dem Verschwinden von Tumoren in wissenschaftlich-akzeptablen Krebszell-Heterotransplantat-Modellen führen und eine verzögerte/ oder keine Wiederkehr des Tumors nach Beendigung der Behandlung zeigen;
 - vorübergehende und reversible Körpergewichtsabnahmen zeigen und therapeutische Wirkungen in wissenschaftlich akzeptablen-Krebszell-Heterotransplantat-Modellen zeigen;
 - erhöhte Wasserlöslichkeit im Vergleich zu Epothilonen A, B, C oder D, oder Paclitaxel zeigen, oder zusätzlich oder alternativ eine ausreichende Löslichkeit zeigen, um in einem wässrigen Medium unter Verwendung eines reduzierten Anteils an Chremophor formuliert zu werden; und/oder
 - ein therapeutisches Profil (z.B. optimale Sicherheit und heilende Wirkung) zeigen, das jenem von Epothilon B, Epothilon D, oder Paclitaxel überlegen ist.

[0117] Eine Vielzahl von Epothilon-Analoga, wie oben beschrieben, wurden hergestellt, charakterisiert, und getestet, wie hierin beispielhaft erläutert ist. Es wurde gefunden, dass 9,10-Dehydro-Epothilon-Analoga bei der Behandlung von Krebs nützlich sind, und insbesondere Verbindungen wurden hergestellt und es wurde gefunden, dass diese eine oder mehrere der oben aufgelisteten gewünschten Eigenschaften besitzen.

Synthetische Methodologie

[0118] Die Synthese von bestimmten Epothilonen, Desoxyepothilonen und Analoga davon wurde früher beschreiben (siehe U.S. Patente 6 242,469, 6,284,781, 6,300,355, 6,204,388, 6,316,630, und 6,369,234; U.S. Patent Anmeldungen 09/797,027, 09/796,959, und 10/236,135; und PCT Publikation Nrn. WO 99/01124, WO 99/43653 und WO 01/64650).

[0119] In Anerkennung des Bedarf an verbesserten und zusätzlichen synthetischen Methodologien, um Epothilone, Desoxyepothilone und Analoga davon in großen Mengen wirksam zu erzeugen, bietet die vorliegende Erfindung einen wirksamen und modularen Weg für die Synthese von Epothilonen, Desoxyepothilonen und Analoga davon. Obwohl die Synthese von bestimmten beispielhaften Verbindungen in der Erläuterung hierin beschrieben ist, ist erkennbar, dass diese Methodologie im Allgemeinen auf die Erzeugung von Analoga und Konjugaten, wie oben für jede der hierin beschriebenen Klassen und Unterklassen nützlich ist.

[0120] Insbesondere die 9,10-Dehydroepothilon-Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf eine Vielzahl von Wegen unter Verwendung der synthetischen Methodologien, die bei der Synthese von Epothilonen nützlich sind, hergestellt werden. In bestimmten Ausführungsformen werden die Verbindungen unter Verwendung eines konvergenten synthetischen Wegs hergestellt. Zum Beispiel können die Epothilone durch Herstellen von zwei oder drei Zwischenprodukten, die zusammengebracht werden, um die gewünschte Verbindung zu ergeben, synthetisiert werden. Bei einer Ausführungsform ist eines der Zwischenprodukte ein Acyl-Anteil, der die Kohlenstoffe 1-9 enthält, und ein anderes Zwischenprodukt enthält die Kohlenstoffe 10-15 und kann ebenfalls die Thiazol-Seitenkette enthalten. Diese zwei annähernd gleichen Anteile des Epothilons können zuerst unter Verwendung einer Veresterungsreaktion zwischen C-1 und einem Sauerstoff von C-15 zusammengebracht werden. Der Makrozyklus kann dann unter Verwendung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kopplungsreaktion, wie einer Suzuki-Kopplung oder einer Ringschluss-Metathese-Reaktion geschlossen werden. Bei einer Ausführungsform wird der letzte Ringschluss-Schritt mittels einer Ringschluss-Metathese-Reaktion erreicht, um die 9,10-Doppelbindung zu bilden und den Makrozyklus zu schließen. Die Ringschluss-Metathese-Reaktion wird unter Verwendung eines organometallischen Katalysators, wie dem Grubbs-Katalysator, wie später in Schema 8 gezeigt ist, erreicht. In bestimmten Ausführungsformen ist die 9,10-Doppelbindung reduziert oder oxidiert, oder die 9,10-Doppelbindung kann weiters funktionalisiert werden, um zusätzliche Epothilon-Derivate herzustellen.

[0121] Bei anderen Ausführungsformen wird der letzte Ringschluss-Schritt mittels einer Ringschluss-Metathese Reaktion erreicht, um die 12,13-Doppelbindung zu bilden und den Makrozyklus zu schließen. In be-

stimmten Ausführungsformen ist die 12,13-Doppelbindung reduziert oder oxidiert. In anderen Ausführungsformen wird eine Makroaldolisierungs- oder eine Makrolactonisierungsreaktion verwendet, um den Makrozyklus zu bilden.

[0122] Bestimmte beispielhafte Synthesen der Verbindungen der Erfindung sind in den Figuren und in den Beispielen bereitgestellt. Wie durch einen Fachmann erkennbar ist, kann eine Vielzahl von Analoga und Derivaten unter Verwendung der hierin beschriebenen synthetischen Verfahren hergestellt werden. Zum Beispiel könnten viele der synthetischen Schritte mit unterschiedlichen Schutzgruppen oder unterschiedlichen Substituenten auf dem 16-gliedrigen Ring erreicht werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0123] Diese Erfindung bietet eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zumindest eine der oben und hierin beschriebenen Verbindungen aufweist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat davon, welche Verbindungen in der Lage sind, das Wachstum von Krebszellen zu inhibieren oder diese abzutöten, und sind in bestimmten Ausführungsformen von speziellem Interesse in der Lage, das Wachstum von mehrfach resistenten Krebszellen zu inhibieren oder diese abzutöten. In bestimmten Ausführungsformen weist die pharmazeutische Zubereitung ein Lösungsvermittler oder Emulgator wie Cremophor (Polyoxyl 35 Rizinusöl) oder Solutol (Polyethylenglycol 660 12-Hydroxystearat) auf.

[0124] Wie oben diskutiert, bietet die vorliegende Erfindung neuartige Verbindungen mit Antitumor- und anti-proliferativer Aktivität, und somit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Krebs nützlich. Dementsprechend sind in einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, wobei diese Zusammensetzung eine beliebige der Verbindungen, wie hierin beschrieben, aufweisen und gegebenenfalls einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweisen. In bestimmten Ausführungsformen weisen diese Zusammensetzungen gegebenenfalls weiters einen oder mehrere zusätzliche therapeutische Wirkstoffe auf. In bestimmten anderen Ausführungsformen ist der zusätzliche therapeutische Wirkstoff ein Antikrebs-Wirkstoff, wie hierin detaillierter diskutiert ist.

[0125] Es ist ebenfalls erkennbar, dass Bestimmte der Verbindungen der vorliegenden Erfindung für die Behandlung in freier Form existieren können, oder wo angemessen, als ein pharmazeutisch akzeptables Derivat davon. Gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst ein pharmazeutisch akzeptables Derivat, ohne darauf beschränkt zu sein, pharmazeutisch akzeptable Salze, Ester, Salze von solchen Estern, oder jedes andere Akkukt oder Derivat, welches nach der Verabreichung an einen bedürftigen Patienten in der Lage ist, direkt oder indirekt, eine Verbindung, wie anderswo hierin beschrieben, oder einen Metabolit oder Rest davon, z.B. ein Pro-Pharmakon bereitzustellen.

[0126] So wie hierin verwendet, betrifft der Begriff „pharmazeutisch akzeptables Salz“ jene Salze, die, innerhalb des Umfangs der fundierten medizinischen Beurteilung, für die Verwendung in Kontakt mit den Geweben von Menschen und niederen Tieren ohne unnötige Toxizität, Irritation, allergische Reaktion geeignet sind und einem angemessenen Nutzen/Risiko-Verhältnis entsprechen. Pharmazeutisch akzeptable Salze sind im Stand der Technik bekannt. Zum Beispiel beschreibt S.M. Berge, et al. pharmazeutisch akzeptable Salze im Detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977), hierin durch Bezugnahme aufgenommen. Die Salze können in situ während der letzten Isolierung und Reinigung der Verbindungen der Erfindung oder getrennt durch Reagieren der freien Basenfunktion mit einer geeigneten organischen Säure hergestellt werden. Beispiele von pharmazeutisch akzeptablen, nicht toxischen Säureadditionssalzen sind Salze einer Aminogruppe, die mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure und Perchlorsäure, oder mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure oder Malonsäure, oder durch Verwenden anderer Verfahren, die im Stand der Technik benutzt werden, wie Ionenaustausch gebildet werden. Andere pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen Adipat, Alginate, Ascorbat, Aspartat, Benzensulfonat, Benzoat, Bisulfat, Borat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Format, Fumarat, Glucoheptonat, Glycerphosphat, Gluconat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydroiodid, 2-Hydroxy-Ethansulfonat, Lactobionat, Lactat, Laurat, Laurylsulfat, Malat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oleat, Oxalat, Palmitat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Stearat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, p-Toluensulfonat, Undecanoat, Valerat-Salze und dergleichen, Repräsentative Alkali und Erdalkali-Metallsalze umfassen Natrium, Lithium, Kalium, Kalzium, Magnesium, und dergleichen. Weitere pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen, wenn geeignet, nicht-toxisches Ammonium, quaternäres Ammonium, und Amin-Kationen, die unter Verwendung von Gegenionen, wie Halide, Hydroxide, Carboxylate, Sulfate, Phosphate, Nitrate, Niederalkylsulfate und Arylsulfate, gebildet werden.

[0127] Zusätzlich betrifft der Begriff „pharmazeutisch akzeptabler Ester“, so wie hierin verwendet, Ester, die in vivo hydrolysieren und umfassen jene, die leicht im menschlichen Körper zerfallen, um die Stammverbindung oder ein Salz davon zu hinterlassen. Geeignete Estergruppen umfassen, zum Beispiel jene, die von pharmazeutisch akzeptablen aliphatischen Carbonsäure, bestimmten Alkansäuren, Alkensäuren, Cycloalkansäuren und Alkandionsäuren abgeleitet sind, in welcher jeder Alkyl- oder Alkenyl-Anteil vorteilhafterweise nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispiele von geeigneten Estern umfassen Formiate, Propionate, Butyrate, Acrylate und Ethylsuccinate.

[0128] Ferner betrifft der Begriff „pharmazeutisch akzeptable Pro-Pharmaka“, so wie hierin verwendet, jene Pro-Pharmaka der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die, innerhalb des Umfangs der fundierten medizinischen Beurteilung, für die Verwendung in Kontakt mit den Geweben von Menschen und niederen Tieren ohne unnötige Toxizität, Irritation, allergische Reaktion und dergleichen geeignet sind, und einem angemessenen Nutzen/Risiko-Verhältnis entsprechen und für ihre beabsichtigte Verwendung wirksam sind, sowie die zwitterionischen Formen, wo möglich, der Verbindungen der Erfindungen. Der Begriff „Pro-Pharmakon“ betrifft Verbindungen, die leicht in vivo umgewandelt werden, um die Stammverbindung der obigen Formel zu ergeben, zum Beispiel durch Hydrolyse im Blut. Eine gründliche Diskussion wird in T. Higuchi und V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 14 Ausgabe der A.C.S. Symposium Series, und in Edward B. Roche, Hrsg., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, von denen beide durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind, geboten.

[0129] Wie oben beschrieben, weisen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zusätzlich einen pharmazeutisch akzeptablen Träger auf, welcher, so wie hierin verwendet, ein beliebiges und alle Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oder anderes flüssiges Vehikel, Dispersions- und Suspensionshilfsstoffe, Oberflächen-aktive Stoffe, isotonische Mittel, Verdickungsmittel oder Emulgatoren, Konservierungsmittel, Bindemittelfestkörper, Gleitmittel und dergleichen umfasst, wie für eine gewünschte, bestimmte Dosierungsform geeignet ist. Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Ausgabe, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) offenbart verschiedene Träger, die beim Formulieren von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden und für die Zubereitung derselben bekannte Techniken. Außer insofern als jedes herkömmliche Trägermedium mit den Antikrebs-Verbindungen der Verbindungen inkompatibel ist, wie durch das Erzeugen von einer beliebigen unerwünschten biologischen Wirkung oder anderweitigem Interagieren in einer schädlichen Art und Weise mit einer beliebigen anderen Komponente(n) der pharmazeutischen Zusammensetzung, wird seine Verwendung als innerhalb des Umfangs dieser Erfindung erachtet. Einige Beispiele von Materialien, die als pharmazeutisch akzeptable Träger dienen können, umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Zucker, wie Laktose, Glucose und Saccharose; Stärken, wie Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und ihre Derivate, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Celluloseacetat; gepulvertes Tragant; Malz, Gelatine; Talkum; Cremophor; Solutol; Exzipienten; wie Kakoabuttter und Zäpfchenwache; Öle wie Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Färberdistelöl; Sesamöl; Olivenöl, Maisöl und Sojabohnenöl; Glykole; wie ein Propylenglycol; Ester, wie Ethyloleat und Ethyllaurat; Agar; Puffersubstanzen, wie Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid; Alginsäure, Pyrogen-freies Wasser; isotonische Salzlösung; Ringer's Lösung; Ethylalkohol, und Phosphatpufferlösungen, sowie andere nichttoxische kompatible Gleitmittel, wie Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat, sowie Farbstoffe; Freisetzungsmittel; Überzugsmittel; Süßstoffe; Geschmacksstoffe und parfümierende Mittel, Konservierungsmittel und Antioxidantien können ebenfalls in der Zusammensetzung gemäß der Beurteilung des Formuliers vorhanden sein.

Verwendungen von Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen

[0130] Die Erfindung bietet weiters ein Verfahren zum Inhibieren des Tumorwachstums und/oder Tumormetastasen. In bestimmten Ausführungsformen von speziellem Interesse bietet die Erfindung eine Verbindung der Erfindung für das Behandeln von Krebs durch Inhibieren des Tumorwachstums und/oder Tumormetastasen für Tumor mehrfach-resistente Krebszellen. Die Verbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat davon wird einem Lebewesen in einer therapeutisch wirksamen Menge (einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, einem Mensch oder einem Tier), das es benötigt, verabreicht. In bestimmten Ausführungsformen, insbesondere für das Behandeln von Krebs, die Mehrfacharzneimittel-resistente Krebszellen aufweisen, ist die therapeutisch wirksame Menge eine Menge, die ausreicht, das Wachstum von Mehrfacharzneimittel-resistenten Krebszelllinien zu inhibieren oder diese zu töten. In bestimmten Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für das Behandeln von soliden Tumoren nützlich.

[0131] Die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können beim Behandeln oder Verhindern von jeglicher Krankheit oder jeglichem Zustand, einschließlich proliferativen Krankheiten (z.B. Krebs), Autoimmunerkrankungen (z.B., rheumatoide Arthritis) und Infektionen (z.B. bakteri-

elle, Pilz, etc.) verwendet werden. Die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen können Tieren, vorzugsweise Säugetieren (z.B., Haustiere, Katzen, Hunde, Mäuse, Raten), und mehr bevorzugt Menschen, verabreicht werden. Jedes beliebige Verfahren zum Verabreichen kann verwendet werden, um die Verbindung von pharmazeutischen Zusammensetzungen an das Tier abzugeben. In bestimmten Ausführungsformen wird die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung parenteral verabreicht.

[0132] In einem noch anderen Aspekt gemäß der vorliegenden Erfindung werden Tumorzellen getötet, oder ihr Wachstum inhibiert, indem die Tumorzellen mit einer erfindungsgemäßen Verbindungen oder Zusammensetzung, wie hierin beschrieben, kontaktiert wird. In noch einem anderen Aspekt der Erfindung kann somit eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine erfindungsgemäße Verbindung enthält, einem Lebewesen, das Bedarf daran hat, verabreicht werden, und zwar in solchen Mengen und für eine solche Zeitdauer, die notwendig ist, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen. In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist eine „therapeutisch wirksame Menge“ der erfindungsgemäßen Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung die Menge, die für das Abtöten der Tumorzellen oder Inhibieren des Wachstums dieser wirksam ist. Die Verbindungen und Zusammensetzungen gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung können unter Verwendung einer beliebigen Menge und jedem Verabreichungsweg verabreicht werden, die wirksam sind, Tumorzellen abzutöten oder deren Wachstum zu inhibieren. Somit betrifft der Ausdruck „wirksame Menge, um die Tumorzellen abzutöten oder deren Wachstum zu inhibieren“, wie hierin verwendet, eine ausreichende Menge an Wirkstoff, um die Tumorzellen abzutöten oder deren Wachstum zu inhibieren. Die notwendige genaue Menge wird von Lebewesen zu Lebewesen in Abhängigkeit der Spezies, dem Alter, und dem allgemeinen Zustand des Lebewesens, der Schwere der Infektion, dem jeweiligen Antikrebs-Mittel, dem Verabreichungsmodus, und dergleichen variieren. Die Antikrebs-Verbindungen der Erfindung sind vorzugsweise in Einheitsdosierungsform für eine einfache Verabreichung und Einheitlichkeit der Dosierung formuliert. Der Ausdruck „Einheitsdosierungsform“, wie hierin verwendet, betrifft eine physikalisch-diskrete Einheit von Antikrebs-Wirkstoff, die für den zu behandelnden Patienten geeignet ist. Es ist jedoch erkennbar, dass der gesamte Tagesverbrauch der Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung durch den behandelnden Arzt innerhalb des Umfangs der fundierten medizinischen Beurteilung entschieden wird. Das spezifische therapeutisch wirksame Dosisniveau für einen bestimmten Patienten oder Organismus wird von einer Reihe von Faktoren abhängen, einschließlich der zu behandelnden Krankheit und der Schwere der Krankheit; der Aktivität der spezifischen, eingesetzten Verbindung; der spezifischen eingesetzten Zusammensetzung; dem Alter, Körpergewicht, der allgemeinen Gesundheit, dem Geschlecht und der Kost des Patienten; der Verabreichungszeit, dem Verabreichungsweg, und der Exkretionsrate der spezifischen, eingesetzten Verbindung, der Behandlungsdauer; den Arzneimitteln, die in Kombination oder zufällig mit der spezifischen eingesetzten Verbindung verwendet werden; und ähnlichen Faktoren, die in der Medizin bekannt sind.

[0133] Nach der Formulierung mit einem geeigneten pharmazeutisch akzeptablen Träger in einer gewünschten Dosierung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung an Menschen und anderen Tieren oral, rektal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, topisch (wie durch Pulver, Salben oder Tropfen), bukkal, als ein oraler oder nasaler Spray oder dergleichen verabreicht werden, in Abhängigkeit der Schwere der zu behandelnden Infektion. In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen, wie hierin beschrieben, durch Konjugation mit wasserlöslichen Chelatoren, oder wasserlöslichen Polymeren, wie Polyethylenglykol als poly(1-Glutaminsäure) oder poly(1-Asparaginsäure) formuliert, wie im U.S. Patent 5,977,163 beschrieben.

[0134] In bestimmten Ausführungsformen können die Verbindungen der Erfindung oral oder parenteral verabreicht werden, und zwar bei Dosierungsniveaus, die ausreichen, um etwa 0.001 mg/kg bis etwa 100 mg/kg, von etwa 0.01 mg/kg bis etwa 50 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0.1 mg/kg bis etwa 40 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0.5 mg/kg bis etwa 30 mg/kg, von etwa 0.01 mg/kg bis etwa 10 mg/kg, von etwa 0.1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg, und mehr bevorzugt von etwa 1 mg/kg bis etwa 25 mg/kg des Körpergewichts des Lebewesens pro Tag, ein oder mehrere Male pro Tag abzugeben, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erhalten. Die gewünschte Dosierung kann abgegeben werden, als jeden zweiten Tag, jeden dritten Tag, jede Woche, jede zweite Woche, jede dritte Woche, oder jede vierte Woche abgegeben. In bestimmten Ausführungsformen kann die gewünschte Dosierung mittels mehrfachen Verabreichungen (z.B. zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht, neun, oder zehn Verabreichungen) abgegeben werden.

[0135] Flüssige Dosierungsformen für die orale Verabreichung umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, pharmazeutisch akzeptable Emulsionen, Mikroemulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe, und Elixiere. Zusätzlich zu den aktiven Verbindungen können die flüssigen Dosierungsformen inerte Verdünnungsmittel enthalten, die häufig im Stand der Technik verwendet werden, wie zum Beispiel Wasser oder andere Lösungsmittel.

tel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, wie Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, Dimethylformamid, Öle (insbesondere Baumwollsaamen-, Erdnuss-, Mais-, Keim-, Oliven-, Rizinus-, und Sesamöl), Glycerol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycole und Fettsäureester von Sorbitan, und Mischungen davon. Abgesehen von inerten Verdünnungsmitteln können die oralen Zusammensetzungen ebenfalls Adjuvantien wie Benetzungsmittel, Emulgatoren und Suspensiermittel, Süßstoffe, Geschmacksstoffe und parfümierende Mittel enthalten.

[0136] Injizierbare Zubereitungen, zum Beispiel sterile injizierbare wässrige und ölige Suspensionen, können gemäß dem bekannten Stand der Technik mittels geeigneten Dispergier- und Benetzungsmitteln und Suspensiermitteln formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann ebenfalls eine sterile injizierbare Lösung, Suspension, oder Emulsion in einem nicht-toxischen parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, zum Beispiel, als eine Lösung in 1,3-Butandiol sein. Unter den akzeptablen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer's Lösung, U.S.P. und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile Fettöle herkömmlicherweise als ein Lösungsmittel oder Suspensiermedium verwendet. Für diesen Zweck kann jedes milde Fettöl eingesetzt werden, einschließlich synthetische Mono- oder Diglyceride. Zusätzlich werden Fettsäuren, wie Ölsäure, bei der Herstellung von Injizierbaren verwendet.

[0137] Die injizierbaren Formulierungen können sterilisiert werden, zum Beispiel, durch Filtration durch einen Bakterien-zurückhaltenden Filter, oder durch Einbauen von Sterilisierungsmitteln in Form von sterilen festen Zusammensetzungen die in sterilem Wasser oder anderen sterilen injizierbaren Medien vor der Verwendung aufgelöst oder dispergiert werden.

[0138] Um die Wirkung eines Arzneimittels zu verlängern, ist es häufig wünschenswert, die Absorption des Arzneimittels von subkutanen oder intramuskulären Injektionen zu verlangsamen. Dies kann durch die Verwendung einer flüssigen Suspension von kristallinem oder amorphem Material mit schlechter Wasserlöslichkeit erreicht werden. Die Absorptionsrate des Arzneimittels hängt dann von seiner Auflösungsrate ab, die wiederum von seiner Kristallgröße und Kristallform abhängt. Alternativ wird eine verzögerte Absorption einer parenteral verabreichten Arzneimittelform durch Auflösen oder Suspensieren des Arzneimittels in einem Ölvehikel erreicht. Injizierbare Depotformen werden durch Bilden von mikroeingekapselten Matrizen des Arzneimittels in biologischabbaubaren Polymeren, wie Polylactid-Polyglycolid hergestellt. In Abhängigkeit des Verhältnisses von Arzneimittel zu Polymer und der Natur des jeweiligen eingesetzten Polymers kann die Arzneimittelfreisetzungsrates gesteuert werden. Zu Beispielen von anderen biologisch abbaubaren Polymeren zählen Poly(Orthoester) und Poly(anhydride). Injizierbare Depotformulierungen werden ebenfalls durch Einschließen des Arzneimittels in Liposomen oder Mikroemulsionen, die mit Körpergeweben kompatibel sind, hergestellt.

[0139] Zusammensetzungen für rektale oder vaginale Verabreichungen sind vorzugsweise Suppositorien, die durch Mischen der Verbindungen dieser Erfindung mit geeigneten nicht-irritierenden Exzipienten oder Trägern, wie Kakaobutter, Polyethylenglykol, oder einem Zäpfchenwachs hergestellt werden, die bei Umgebungstemperatur fest sind, bei Körpertemperatur jedoch flüssig sind, und deshalb in der Rektum- oder Vaginalhöhle schmelzen und den Wirkstoff freisetzen.

[0140] Feste Dosierungsformen für die orale Verabreichung umfassen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate. Bei solchen festen Dosierungsformen wird der Wirkstoff mit zumindest einem inerten, pharmazeutisch akzeptablen Exzipienten oder Träger, wie Natriumcitrat oder Dikalziumphosphat und/oder a) Füllstoffen oder Streckmitteln, wie Stärken, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannitol, und Kieselsäure, b) Bindemitteln, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidinon, Saccharose, und Akazie, c) Befeuchtungsmitteln, wie Glycerol, d) Sprengmitteln, wie Agar-Agar, Kalziumcarbonat, Kartoffel oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmte Silikate, und Natriumcarbonat, e) Lösungsabbindeverzögerern, wie Paraffin, f) Absorptionsbeschleunigern, wie quaternäre Ammoniumverbindungen, g) Feuchthaltemitteln, wie zum Beispiel, Cetylalkohol und Glycerolmonostearat, h) Absorptionsmitteln, wie Kaolin und Bentonit-Clay, und i) Gleitmitteln, wie Talkum, Kalziumstearat, Magnesiumstearat, feste Polyethylenglycole, Natriumlaurylsulfat, und Mischungen davon. Im Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen kann die Dosierungsform auch Puffersubstanzen aufweisen.

[0141] Feste Zusammensetzungen einer ähnlichen Art können auch als Füllstoffe in gefüllten Weich- und Hartgelatine Kapseln mittels solchen Exzipienten wie Lactose oder Milchzucker sowie Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht und dergleichen eingesetzt werden. Die festen Dosierungsformen von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit Überzügen oder Hüllen, wie enterische Überzüge und anderen Überzügen, die im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung bekannt sind, hergestellt werden.

den. Sie können wahlweise Trübungsmittel enthalten und können auch von einer Formulierung sein, die den/die Wirkstoff(e) nur, oder vorzugsweise, in einem bestimmten Teil des Verdauungstraktes, gegebenenfalls, auf eine verzögerte Art und Weise freisetzen. Beispiele von Einschlusszusammensetzungen, die verwendet werden können, umfassen polymere Substanzen und Wachse. Feste Zusammensetzungen einer ähnlichen Art können auch als Füllstoffe in gefüllten Weich- und Hartgelatine Kapseln mittels solchen Exzipienten wie Lactose oder Milchzucker sowie Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht und dergleichen eingesetzt werden.

[0142] Die aktiven Verbindungen können ebenfalls in mikro-eingekapselter Form mit einem oder mehreren Exzipienten, wie oben erwähnt, sein. Die festen Dosierungsformen von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit Überzügen oder Hüllen, wie enterischen Überzügen, die Freisetzung steuerbare Überzüge und anderen Überzügen, die im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung bekannt sind, hergestellt werden. In solchen festen Dosierungsformen kann die aktive Verbindung mit zumindest einem inerten Verdünnungsmittel, wie Saccharose, Lactose oder Stärke vermischt werden. Solche Dosierungsformen können ebenfalls, wie normalerweise üblich ist, zusätzliche Substanzen außer inerten Verdünnungsmitteln, z.B., Tablettengleitmittel und andere Tablettenhilfsstoffe, wie Magnesiumstearat und mikrokristalline Zellulose aufweisen. In dem Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierungsformen Puffersubstanzen aufweisen. Sie können wahlweise Trübungsmittel enthalten und können auch von einer Formulierung sein, die den/die Wirkstoff(e) nur, oder vorzugsweise, in einem bestimmten Teil des Verdauungstraktes, gegebenenfalls, auf eine verzögerte Art und Weise freisetzen. Beispiele von Einschlusszusammensetzungen, die verwendet werden können, umfassen polymere Substanzen und Wachse.

[0143] Dosierungsformen für die topische oder transdermale Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung umfassen Salben, Pasten, Cremes, Lotionen, Gele, Pulver, Lösungen, Sprays, Inhalationsmittel oder Pflaster. Die aktive Verbindung wird unter sterilen Bedingungen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger und jedem benötigten Konservierungsmittel oder jeder benötigten Puffersubstanz, wie erforderlich sein kann, vermischt. Ophthalmische Formulierung, Ohrentropfen, und Augentropfen werden ebenfalls als innerhalb des Umfangs dieser Erfindung erachtet. Zusätzlich umfasst die vorliegende Erfindung die Verwendung von transdermalen Pflastern, die den zusätzlichen Vorteil der kontrollierbaren Abgabe einer Verbindung an den Körper bieten. Solche Dosierungsformen können durch Auflösen oder Dispergieren der Verbindung in dem richtigen Medium hergestellt werden. Absorptionsverstärker können auch verwendet werden, um den Fluss der Verbindung über die Haut zu erhöhen. Die Rate kann entweder durch Bereitstellen einer Raten-steuernden Membran oder durch Dispergieren der Verbindung in einer Polymermatrix oder Gel gesteuert werden.

[0144] Wie oben diskutiert, sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Antikrebs-Mittel nützlich, und können somit bei der Behandlung von Krebs nützlich sein, indem sie den Tumorzelltod bewirken oder das Wachstum von Tumorzellen inhibieren. Im Allgemeinen sind die erfindungsgemäßen Antikrebs-Mittel bei der Behandlung von Krebsen und anderen proliferativen Erkrankungen nützlich, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Brustkrebs, Hirnkrebs, Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Kolon- und Rektumkrebs, Leukämie, Lungenkrebs, Melanom, multiples Myelom, nicht-Hodgkin Lymphom, Eierstockkrebs, Bauchspeicheldrüsenskrebs, Prostatakrebs, und Magenkrebs, um einige zu nennen. In bestimmten Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Antikrebs-Mittel gegen Leukämiezellen und Melanomzellen wirksam, und somit für die Behandlung von Leukämien (z.B., myeloide, lymphozytische, promyelozytische, myelozytische und lymphoblastische Leukämie, ob akute oder chronische Form) und malignen Melanomen nützlich. In noch weiteren Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Antikrebs-Wirkstoffe gegen solide Tumore wirksam und töten auch Mehrfacharzneimittel-resistente Zellen (MDR Zellen) und/oder inhibieren deren Wachstum. In bestimmten Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Antikrebs-Mittel gegen Krebs wirksam, die gegenüber anderen bekannten antineoplastischen Mitteln resistent sind oder von denen bekannt ist, dass sie nicht auf andere antineoplastische Mittel klinisch reagieren. In anderen Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Antikrebs-Mittel gegen Krebs aktiv, die zu anderen antineoplastischen Mikrotubulus-stabilisierenden Mittel (z.B. Paclitaxel) resistent sind.

[0145] Es ist ebenfalls erkennbar, dass die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in Kombinationstherapien eingesetzt werden können, d. h. die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen können gleichzeitig mit, vor, oder nachfolgend an ein oder mehrere gewünschte Therapeutika oder medizinische Prozeduren verabreicht werden. Die jeweilige Kombination von Therapien (Therapeutika oder Prozeduren), die in einem Kombinationsbehandlungsplan eingesetzt wird, wird die Kompatibilität der gewünschten Therapeutika und/oder Prozeduren und die gewünschte therapeutische Wirkung, die zu erreichen ist, berücksichtigen. Es ist ebenfalls verständlich, dass die eingesetzten Therapien eine gewünschte Wirkung für dieselbe Krankheit (zum Beispiel kann eine erfindungsgemäße Verbindung

gleichzeitig mit anderen Antikrebs-Mitteln verabreicht werden) erreichen können oder sie können unterschiedliche Wirkungen (z.B. Kontrolle von jeglichen nachteiligen Wirkungen) erzielen.

[0146] Zum Beispiel umfassen andere Therapien oder Antikrebs-Mittel, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Antikrebsmitteln der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, Operation, Radiotherapie (in nur einigen Beispielen γ -Strahlung, Neutronstrahl-Radiotherapie, Elektronenstrahl-Radiotherapie, Protontherapie, Brachytherapie, und systemische radioaktive Isotope, um einige zu nennen), endokrine Therapie, biologische Reaktionsmodifikatoren (Interferone, Interleukine, und Tumornekrosefaktor (TNF), um einige zu nennen), Hyperthermie und Kryo-therapie, Mittel um die nachteiligen Wirkungen zu schwächen (z.B. Antiemetika), und andere zugelassene chemotherapeutische Arzneimittel, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Alkylanzien (Mechlorethamin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Melphalan, Ifosfamid), Antimetabolite (Methotrexat), Purin-Antagonisten und Pyrimidin-Antagonisten (6-Mercaptopurin, 5-Fluoruracil, Cytarabine, Gemcitabin), Spindel-Gifte (Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel), Podophyllotoxine (Etoposid, Irinotecan, Topotecan), Antibiotika (Doxorubicin, Bleomycin, Mitomycin), Nitrosoharnstoffe (Carmustin, Lomustin), anorganische Ionen (Cisplatin, Carboplatin), Enzyme (Asparaginase), und Hormone (Tamoxifen, Leuprolid, Flutamid, und Megestrol); um einige zu nennen. Für eine umfassendere Diskussion von aktuellen Krebstherapien siehe <http://www.nci.nih.gov/>, eine Liste von FDA zugelassenen Onkologie-Arzneimittel siehe <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, und The Merck Manual, 17. Ausgabe 1999.

[0147] Es ist ebenfalls eine pharmazeutische Packung oder Ausrüstungssatz vorgesehen, der einen oder mehrere Container aufweist, die mit einem oder mehreren der Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung gefüllt sind, vorgesehen, kann einen zusätzlichen zugelassenen therapeutischen Wirkstoff für die Verwendung als eine Kombinationstherapie enthalten. Wahlweise kann mit solchen Containern ein Hinweis assoziiert sein, und zwar in der Form, die durch die Regierungsbehörde vorgeschrieben ist, die die Herstellung, Verwendung und Verkauf von pharmazeutischen Produkten reguliert, welcher Hinweis die Zulassung durch die Behörde für Herstellung, Verwendung und Verkauf für die menschliche Verabreichung widerspiegelt.

Äquivalente

[0148] Die folgenden repräsentativen Beispiele sind beabsichtigt, um beim besseren Verständnis der Erfindung zu helfen, und sind nicht beabsichtigt, und sollten auch nicht so ausgelegt werden, den Umfang der Erfindung einzuschränken. Verschiedene Modifikationen der Erfindung und viele weitere Ausführungsformen davon, zusätzlich zu jenen, die hierin gezeigt und beschrieben sind, sind in der Tat für einen Fachmann aus dem gesamten Inhalt dieses Dokuments, einschließlich der folgenden Beispiel und der Hinweise auf die wissenschaftliche und Patentliteratur, die hierin zitiert sind, offensichtlich.

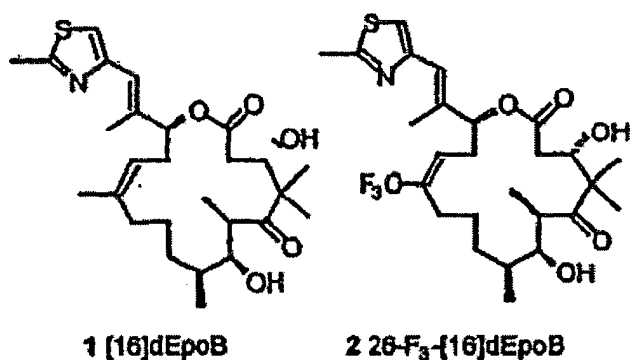
[0149] Die folgenden Beispiele enthalten wichtige zusätzliche Informationen, Erläuterungen und Anleitungen, die adaptiert werden können, um diese Erfindung in seinen verschiedenen Ausführungsformen und Äquivalenten davon auszuführen.

Erläuterungen

Beispiel 1: Synthese von 9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilone

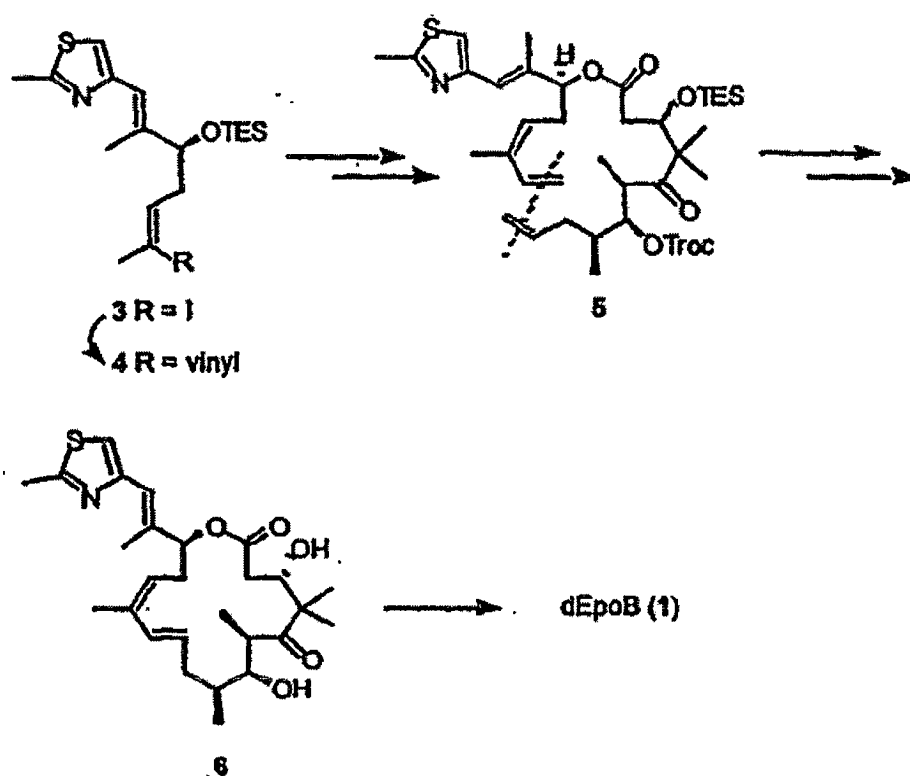
[0150] Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von trans-9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilon B, 26-Trifluor-trans-9,10-dehydro-12,13-desoxyepothilon B, 26-Trifluor-12,13-desoxyepothilon B, und 12,13-Desoxyepothilon B und das biologische Testen dieser Verbindungen

[0151] Fluorierte Derivate von Epothilonen wurden hergestellt und getestet, angesichts der erhöhten Pharmakokinetik und chemotherapeutischen Indices von anderen medizinischen Mitteln mit Fluor-Substitutionen (Ojima, I.; Inoue, T.; Chakravarty, S.; J. Fluorine Chem. 1999, 97; Newman, R. A.; Yang, J.; Finlay, M. R. V.; Cabral, F.; Vourloumis, D.; Stephens, L. C.; Troncoso, P.; Wu, X.; Logothetis, C. J.; Nicolaou, K. C.; Navone, N. M. Cancer Chemother. Pharmacol. 2001, 48, 319-326).



[0152] Um Verbindung 2 zu erhalten, haben wir einen äußerst konvergenten Weg, der kürzlich von unserem Laboratorium für die Synthese von Epothilon 490 (6, Dehydrodeoxy Epo B) auf dem Weg zu dEpoB (1, Schema 3) berichtet wurde, ausgenutzt (Biswas, K.; Lin, H.; Njardarson, J. T.; Chappell, M.D.; Chou, T.C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S.B.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124 (33); 9825-9832; Rivkin, A.; Njardarson, J. T.; Biswas, K.; Chou, T.C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7737-7740). Bei dieser Synthese haben wir eine flankierende Vinyl-Gruppe bei Verbindung 4 über eine stereospezifische Stille-Kopplung eines Vinyljodid-Vorläufers 3 mit Tri-n-butylvinylstannan eingeführt. Die Ringschluss-Metathese, gefolgt von der Schutzeliminierung führte zu 6, welches dann in dEpoB (1) über eine regioselektive Diimid-Reduktion umgewandelt wurde.

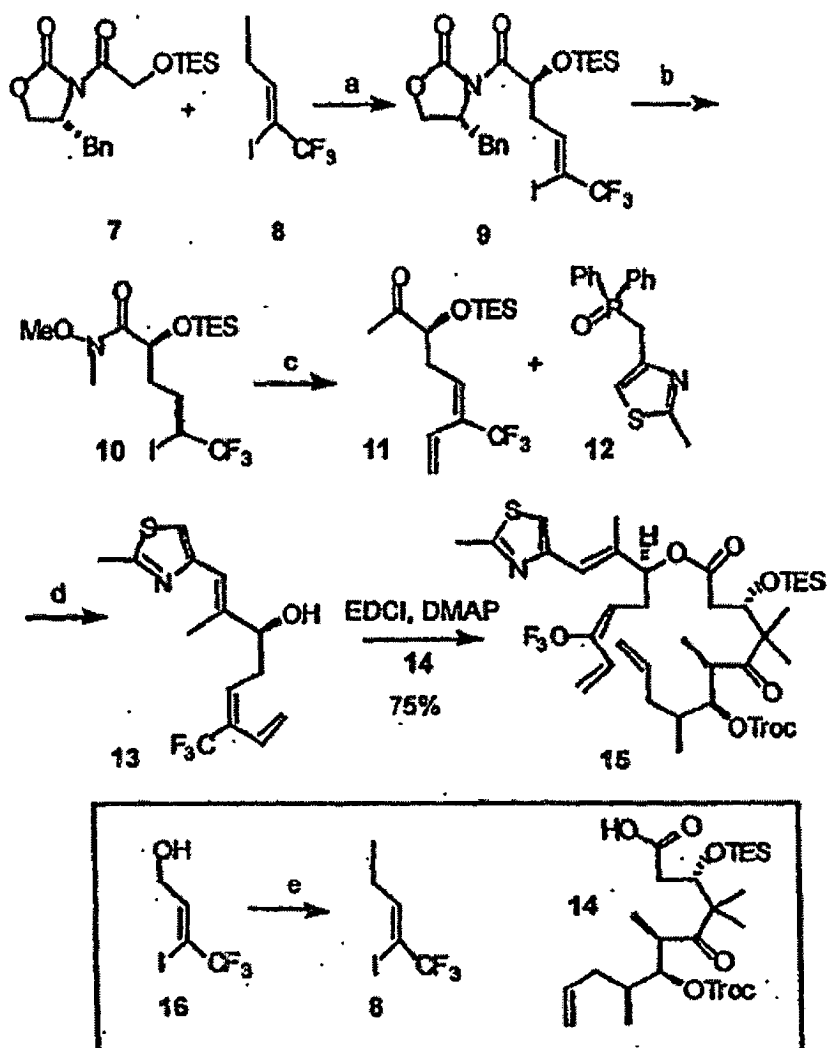
Schema 3. Synthese von Epothilon 490



[0153] Augenmerk wurde zuerst auf die Synthese von 15 (Schema 4) gerichtet. Alkylierung des früher berichteten Lithiumenolates von 7 (Chappell, M. D.; Stachel, S. J.; Lee, C. B.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* 2000, 2(11), 1633-1636) mit Iodid 8 (synthetisiert von dem bekannten Alkohol 16 mittels TMSI in Methylenchlorid) ergab 9 mit einer Ausbeute von 78% und hoher Diastereoselektivität (>25:1 de). Verbindung 9 wurde in drei Schritten zu 10 wie gezeigt weiterentwickelt. Versuche, die Addition von Methylmagnesiumbromid an die Weinreb-Amidbindung von 10 zu erreichen, gingen schief. Das Versagen dieser Reaktion wurde der Gegenwart der Iodalken-Bindung zugeschrieben. Wir konnten jedoch unser Ziel erreichen, indem die Reihenfolge dieser zwei C-C-Bindungsbildungsschritte geändert wurde. Somit konnte die Reaktion von 10 mit Vinyltributylzinn unter Stille-Bedingungen durch die Addition von Methyl-Grignard-Reagenz gefolgt werden, um das gewünschte Keton 11 zu ergeben. Die Kondensation von Keton 11 mit Phosphinoxid 12, gefolgt durch Schutzeliminierung von Triethylsilylether, ergab Fragment 13 mit einer guten Ausbeute. Veresterung des resultierenden 13 mit C1-C10

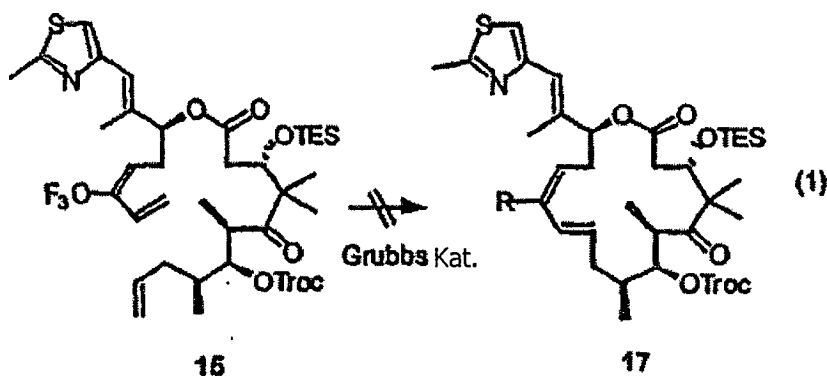
Säurefragment 14 (Biswas, K.; Lin, N.; Njardarson, J. T.; Chappell, M.D.; Chou, T.C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S.B.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124 (33); 9825-9832; Rivkin, A.; Njardarson, J. T.; Biswas, K.; Chou, T.C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7737-7740) ergab das gewünschte 15 mit einer Ausbeute von 75% (Schema 4).

Schema 4. Synthese des RCM Vorläufers 15

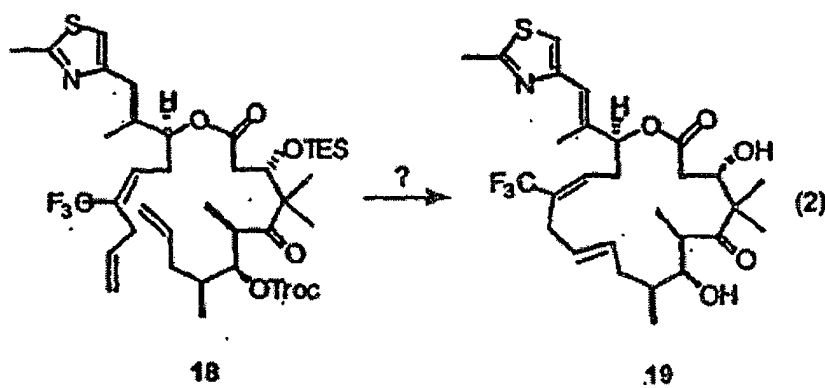


(a) LHMDs. -78°C , 78%; (b) i) HOAc:THF:H₂O (3:1:1); ii) CH₃ONHCH₃, AlMe₃; iii) TESCl, Imidazol, DMF, 79% gesamt; (c) i) Vinyltributylzinn, Pd(dba)₃, DMF, 80°C , 3h 43%; ii) MeMgBr, 0°C , 94%; (d) i) n-BuLi, THF, -78°C , 30 min, ii) 12, -78°C zu Raumtemperatur, 81%; iii) HOAc:THF:H₂O (3:1:1), 94%; (e) TMSi, CH₂Cl₂, 0°C , 92%

[0154] Versuche, die Ringschluss-Metathese-Reaktion von 15 unter Verwendung des Grubbs-Katalysators zweiter Generation (Überblick: Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Ace. Chem. Res.* 1995, 28, 446; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18; *Alkene Metathesis in Organic Chemistry* Hrsg.: Fürstner, A.; Springer, Berlin, 1998; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 3012; Schrock, R. R. *Top. Organomet. Chem.* 1998, 1, 1) in Methylenchlorid durchzuführen, führte leider hauptsächlich zu der scheinbaren Dimerisation des Ausgangsmaterials (Gleichung 1). Angesichts der Tatsache, dass die RCM sehr gut in der verwandten Situation von 5 \rightarrow 6 arbeitet, schreiben wird das Versagen im Fall von 15 selbstverständlich der Gegenwart der Trifluormethyl-Gruppe bei C₁₂ zu.



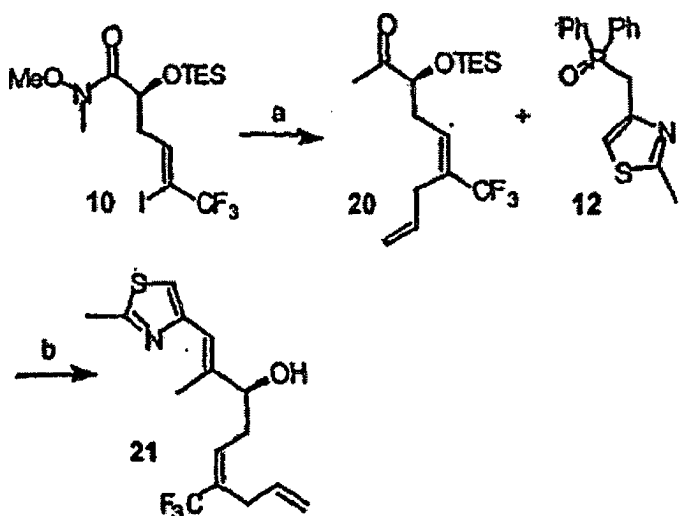
[0155] Es wurde spekuliert, dass der schädliche Einfluss des residenten 26-Trifluor-Substituenten auf die gewünschte Reaktion durch das Hinzufügen eines Kohlenstoffspacers zwischen dem RCM Reaktionszentrum und der Trifluormethylgruppe verringert werden könnte. Dementsprechend unternahmen wir eine Synthese von 19 (Gleichung 2) über die Ringschluss-Metathese von 18, welches die Trifluomethyl-Gruppe im Rahmen eines 17-gliedrigen Rings, der ein verschobenes (1,4)-Dien enthält, darstellen würde.



[0156] Das Syntheseprogramm, das auf 19 gezielt ist, begann mit der Herstellung von Verbindung 21, welche dem O-Alkyl-Abschnitt von unserem vorgeschlagenen RCM Substrat (Schema 5) entspricht. Wir begannen mit der Allylierung von 10, dieses Mal unter Radikal-Reaktionsbedingungen, wie gezeigt (Keck, G. E.; Yates, J. B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 5829; Überblick: Curran, D. P. Synthesis 1988, Part 1, S. 417-439; Teil 2, S. 489).

[0157] Dieser Umwandlung folgte die Reaktion des alkylierten Produktes mit Methylmagnesiumbromid, was somit das benötigte Keton 20 ergab. Die Kondensation dieser Verbindung mit Phosphinoxid 12, gefolgt von der Schutzeliminierung der Triethylsilylether-Funktion ergab 21 mit guter Ausbeute.

Schema 5: Synthese des Alkoholfragments 21

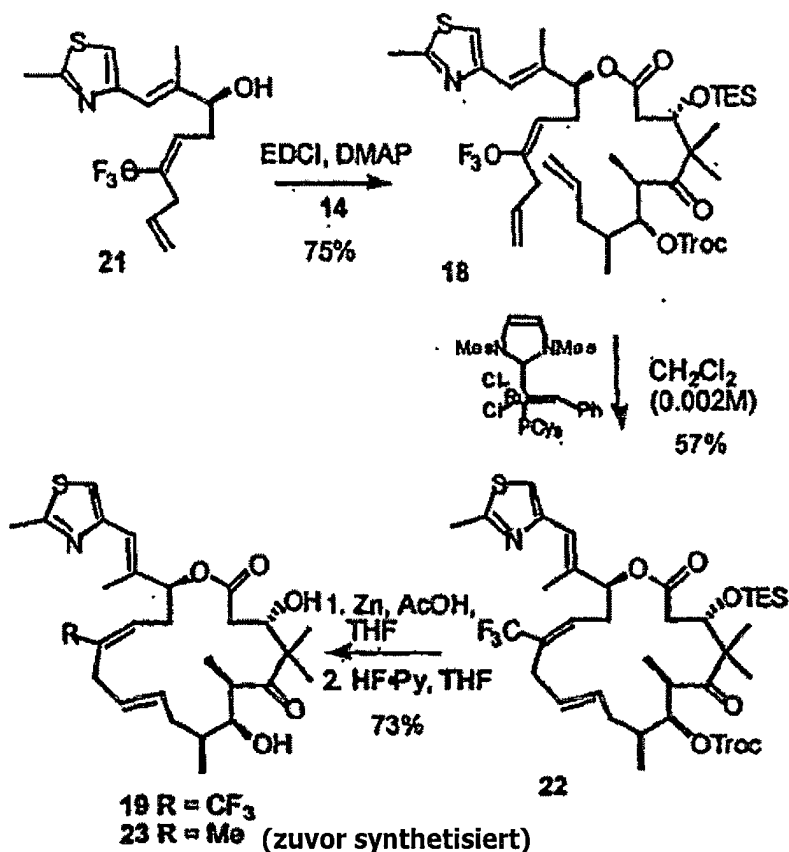


(a) i) Allyltrimethylzinn, AIBN, Benzen, 80 °C, 3h 74%; ii) MeMgBr, 0 °C, 93%; (b) i) 12, n-BuLi, THF, -78°C. 30

Minuten, ii) 20, -78°C bis Raumtemperatur, 85%; iii) HOAc:THF:H₂O (3:1:1), 98%; (c) TMSi, CH₂Cl₂, 0°C , 92%

[0158] Veresterung von 21 mit dem C1-C10 Säurefragment 14, ergab den vorgeschlagenen RCM Vorläufer 18 mit einer Ausbeute von 75% (Schema 6). In diesem Fall konnte glücklicherweise die Ringschluss-Metathese-Reaktion von 18 unter Verwendung des Grubbs Katalysators zweiter Generation in Methylenchlorid erreicht werden. Wie im Fall der Umwandlung von 5 \rightarrow 6 ergab die Reaktion exklusiv das trans Isomer 22 mit einer Ausbeute von 57%. ⁶Schließlich ergab die reduktive Spaltung der Trichlorethoxycarbonyl-Schutzgruppe mit Zink und Essigsäure, gefolgt von der Schutzeliminierung des TES Ethers mit HF-Pyridin, das gewünschte 19, das eine Trifluormethyl-Funktion bei C₁₂ enthält, wenn auch im Rahmen der 17-gliedrigen Ringserie.

Schema 6. Synthese von 27-F₃-ddEpoB (19)



[0159] Synthetisches 19 wurde auf seine cytotoxische Aktivität evaluiert. Wie unten in Tabelle 1-1 gezeigt ist, zeigte der direkte Vergleich des früher berichteten [17]ddEpoB (23) mit 27-F₃-[17]ddEpoB (19) an, dass die neu perfluorinierte Verbindung eine vergleichbar hohe cytotoxische Wirksamkeit besaß.

Tabelle 1-1. In vitro Cytotoxizitäten (IC₅₀) mit Tumorzelllinien^a

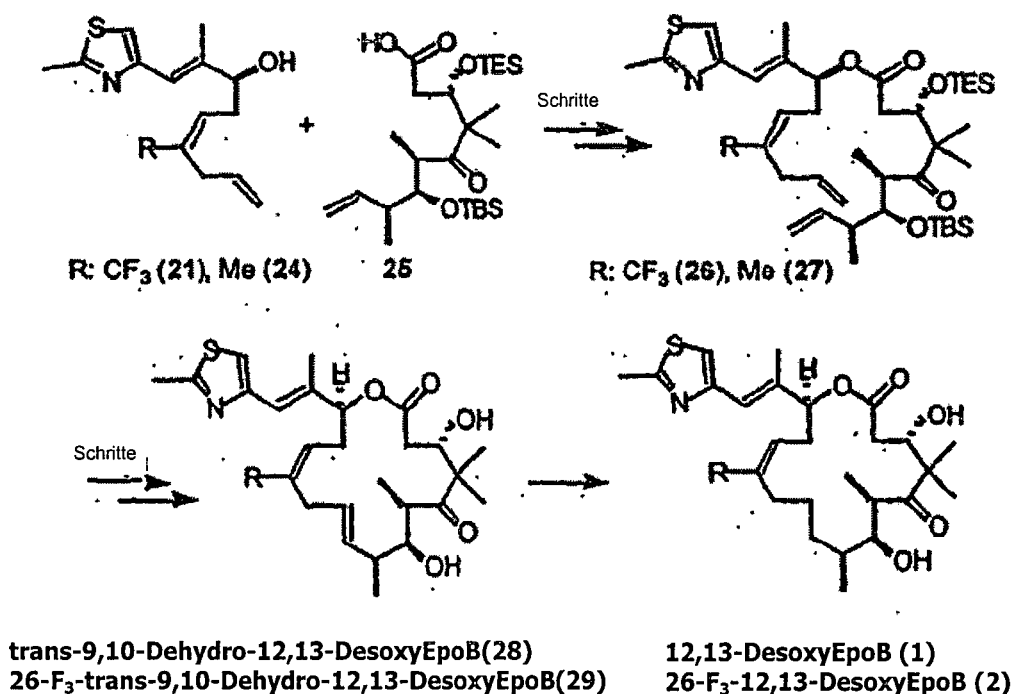
| Verbindung | CCRF-CEM (IC ₅₀ (μM) ^a) | CCRF-CEM/VBL (IC ₅₀ (μM) ^a) |
|-----------------------------------|--|--|
| 27-F ₃ -[17]ddEpoB(19) | 0,068 | 0,191 |
| [17]ddEpoB(23) | 0,040 | 0,126 |
| [16]ddEpoB(6) | 0,020 | 0,068 |

^aXTT Untersuchung im Anschluss an 72 h Inhibierung. CCRF-CEM ist eine humane T-Zell akute lymphoblastische Leukämie-Zelllinie. Die CCRF-CEM/VBL₁₀₀, CCRF-CEM/VM₁ und CCRF-CEM/Taxol Zelllinien überexprimieren alle das P-Glycoprotein und zeigen einen Mehrfacharzneimittel-resistenten Phänotyp gegen MDR assoziierte Onkolytika (Ojima, I.; Inoue, T.; Chakravarty, S.; J. Fluorine Chem. 1999, 97; Newman, R. A.; Yang, J.; Finlay, M. R. V.; Cabral, F.; Vourloumis, D.; Stephens, L. C.; Troncoso, P.; Wu, X.; Logothetis, C. J.; Nicolaou, K. C.; Navone, N. M. Cancer Chemother. Pharmacol. 2001, 48, 319-326).

[0160] Obwohl die Trifluormethyl isosterische Substitution wenig Wirkung auf die cytotoxische Bruttoaktivität hatte, zeigten vorläufige Daten von metabolischen Abbaustudien in Mausplasma, dass 19 beträchtlich stabiler ist, als die Stammverbindung 23. Die Exposition von Epothilonen 19 und 23 zu Nacktmäusen und menschlichem Plasma führte zu dem Abbau von 23 innerhalb von 30 Minuten, während das Epothilon 19 größtenteils intakt blieb. Da pharmokinetische Belange eher kritisch sind in der aktuellen Verwendung von jedem Epothilon-Mittel als ein Arzneimittel, nehmen wird dieses Ergebnis als vielversprechend.

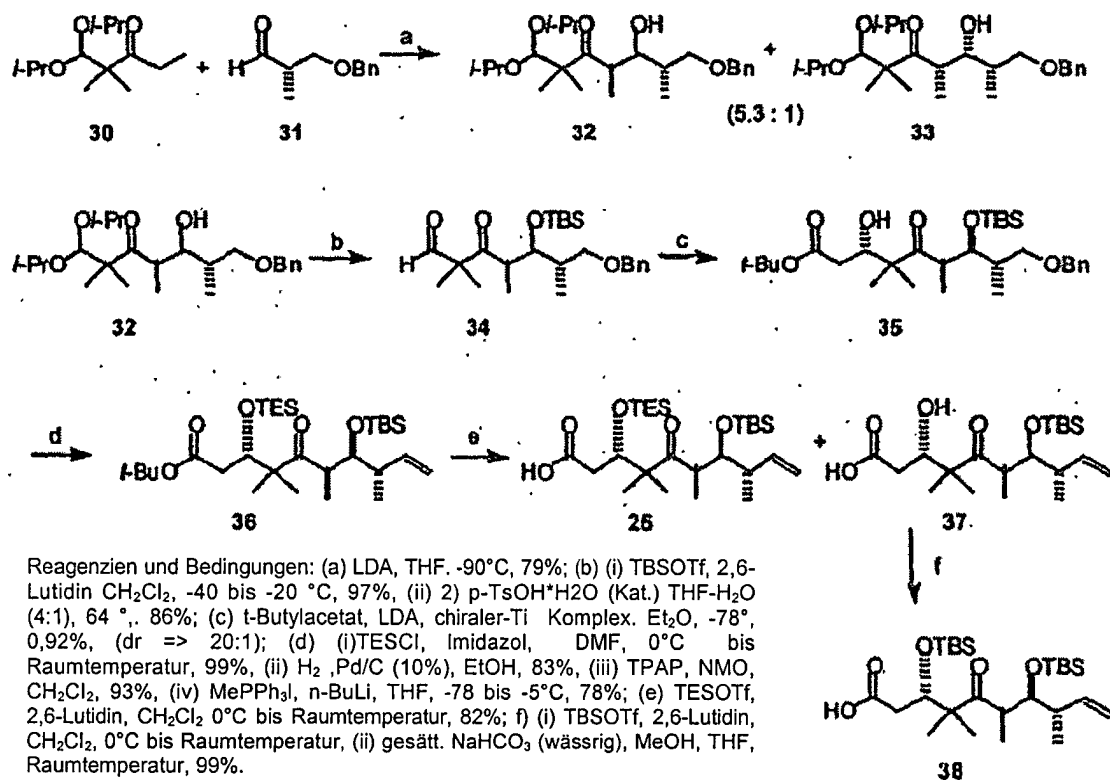
[0161] Die Synthese von 26-F₃-dEpoB (2) konnte über eine äußerst konvergente Strategie erreicht werden, die mit jener verwandt ist, die bei der Synthese von 27-F₃-[17]ddEpoB (19) eingesetzt wurde. Dementsprechend würden Fragmente mit ähnlicher Komplexität als Schlüsselbaueinheiten dienen (Schema 7). Wir sahen vor, dass der Acyl-Abschnitt 25 als die Polypropionat-Domäne dienen könnte und der Alkyl-Abschnitt 21 oder 24 würde, wie zuvor in der Einleitung beschrieben, hergestellt. Die Vereinigung der zwei Fragmente 21(24) und 25 würde durch eine Veresterung initiiert werden und über eine nachfolgende Ringschluss-Metathese vollendet werden. Schließlich würde die Spaltung der Schutzgruppen die gewünschten Analoga 28 und 29 ergeben. Die chemoselektive Reduktion des 9,10-Olefins von 28 und 29 würde dEpoB (1) und das gewünschte 26-F₃-12,13-DesoxyEpoB (2) ergeben.

Schema 7



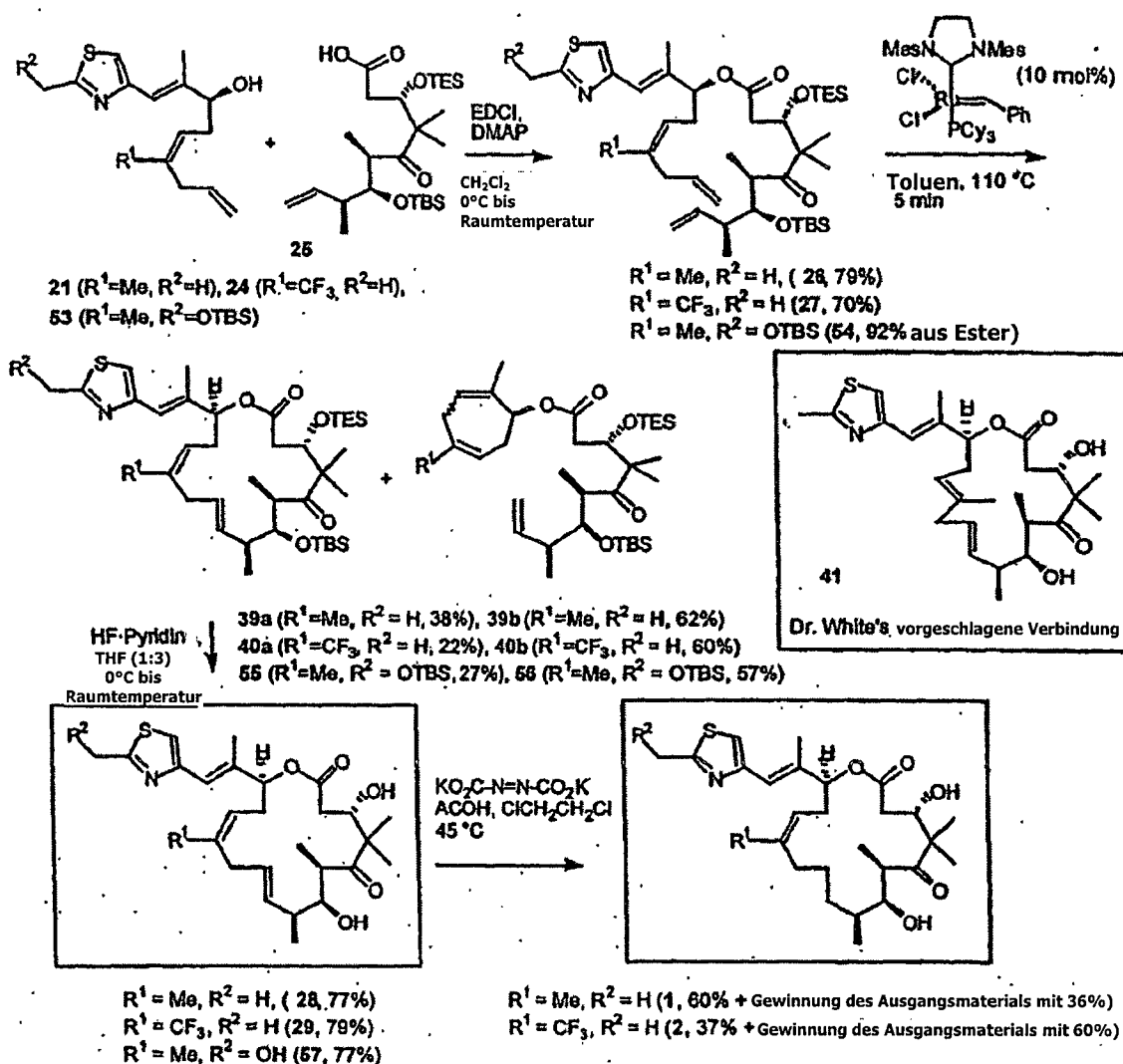
[0162] Die Synthese von 1 und 2 begann mit der Herstellung von Acyl-Abschnitt 25. Keton 30, früher berichtet, wurde einer Aldol-Reaktion mit dem leicht erhältlichen Aldehyd 31 unterzogen. Bei der Deprotonierung und Reaktion von „Lithio“ 30 mit 31 ergab die problemlose Kondensation eine 5,3:1 Mischung der Aldolprodukte 32 und 33. Das Haupt-Diastereoisomer 32 wurde leicht durch Flash-Chromatographie getrennt und als ein TBS Silylether geschützt. Die Hydrolyse der Diisopropyl-Acetalgruppe unter saurer Katalyse ergab Ketoaldehyd 34, was die Stufe für die zweite Aldolreaktion festlegte. Durch Nacharbeiten des zuvor ausgeführten „Titano“-tert-Butylester-Verfahrens mit dem neuen Aldehyd 34 als neuen Kopplungspartner wurde das gewünschte Aldolprodukt 35 mit hoher Diastereoselektivität (dr > 20:1) und Ausbeute (86%) erhalten. Der Schutz des C3 Alkohols mit einer TES Silyl-Gruppe wurde durch die Schutzeliminierung des Benzylethers gefolgt. Die Oxidation des resultierenden primären Hydroxy ergab das entsprechende Aldehyd, welches dann über eine Wittig-Reaktion in ein terminales Olefin umgewandelt wurde, um 36 mit einer hohen Ausbeute zu ergeben. Schließlich ergab die Hydrolyse des t-Butylesters von 36 mit TESOTf den Acyl-Abschnitt 25 (82%) zusammen mit dem Nebenprodukt 37 (14%), welches in den Acyl-Abschnitt 38 mit hoher Ausbeute umgewandelt wurde. Spektral- und Chromatographie-Eigenschaften von 38 waren mit zuvor erhaltenem Material von andern Programmen in Dr. Sinha's Laboratorium (Scripps) identisch.

Schema 8



[0163] Veresterung der Allylalkohole 21 und 24 mit C₁-C₉ Säurefragment 25 ergab die entsprechenden RCM Zyklisationsvorläufer 26 bzw. 27 (Schema 9)

Schema 9



[0164] Die Ringschluss-Metathese-Reaktionen 26, 27 und 54 wurden dann unter Verwendung des Grubbs Katalysators der zweiten Generation in Toluol durchgeführt, welche, wie in unserer früheren Studie, exklusiv das trans Isomer 39a, 40a und 55 zusammen mit den entsprechenden Nebenprodukten 39b, 40b, und 56 ergaben. Schließlich führte die Schutzeliminierung von Silylethern mit HF-Pyridin zu den gewünschten Verbindungen 28, 29, und 57. Die spektralen und chromatographischen Eigenschaften von 28 waren nicht mit dem zuvor erhaltenden Material des Epothilon-Programms in Dr. James D. White's Laboratorium (Oregon State University) identisch. Dr. James D. White dachte er hatte 28 synthetisiert, jedoch stellte er anstelle versehentlich das 12,13E Isomer 41 her, was die schlechte biologische Aktivität erklären würde, die er beobachtete. Als Folge davon waren wir die Ersten, die 28 synthetisiert hatten und testeten diese Verbindung auf ihre Antitumor-Aktivität.

[0165] Die völlig synthetischen 28, 29 und 2 wurden gegen eine Vielzahl von Zellarten evaluiert, um ihr anti-tumorelles Potential zu bestimmen. Wie in Tabelle 1-2 gezeigt ist, zeigten alle drei Verbindungen eine hohe cytotoxische Aktivität gegen eine Vielzahl von sensitiven und resistenten Tumorzelllinien. Der direkte Vergleich von 28 mit dem zuvor beschriebenen dEpoB (1) zeigte, dass die neue Verbindung eine beinahe dreimal so hohe Wirksamkeit besitzt.

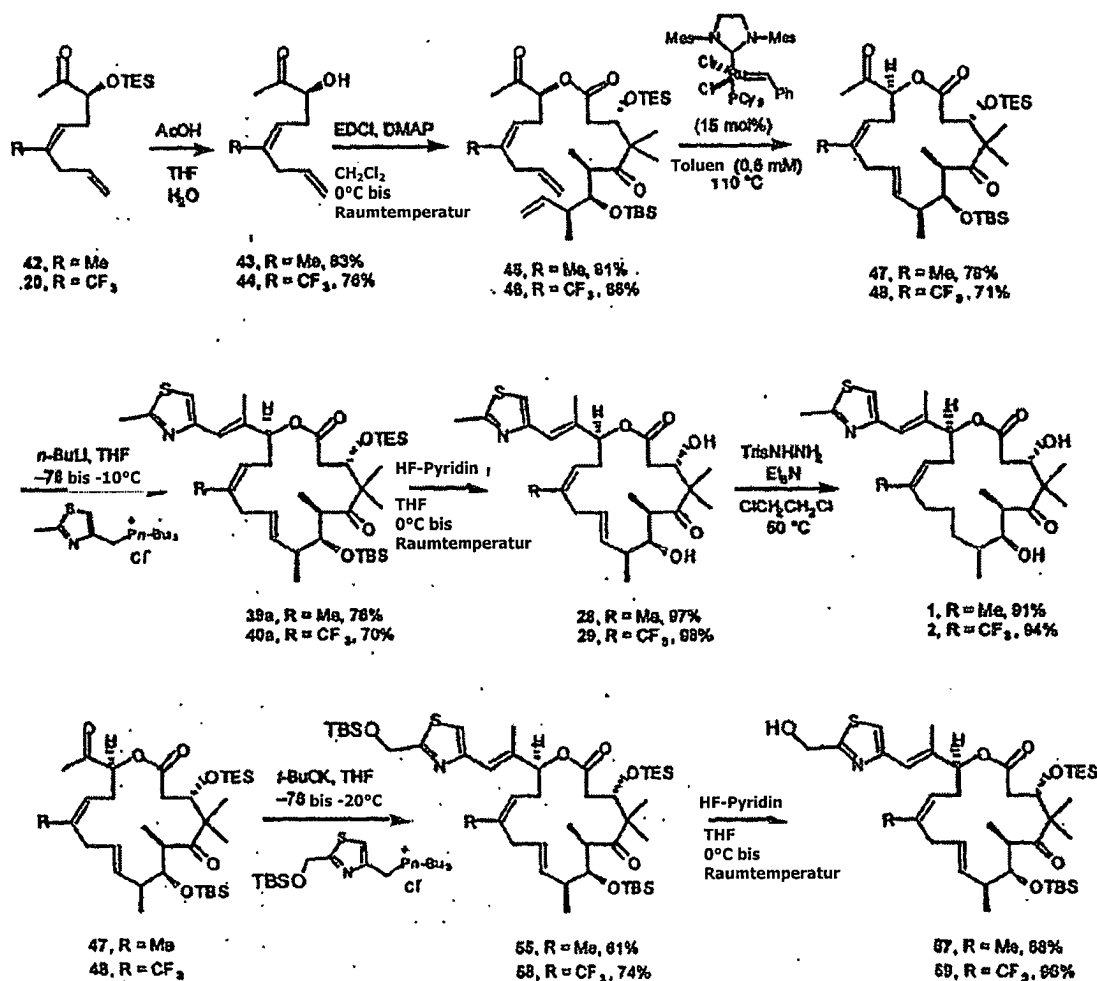
Tabelle 1-2. In vitro Cytotoxizitäten (IC_{50}) mit Tumorzelllinien^a.

| Tumorzelllinien | IC_{50} (μM) ^a | | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------|----------|---------|
| | 28 | 29 | dEpoB(1) | 57 |
| CCRF-CEM | 0,0014 | 0,0035 | 0,0036 | 0,00051 |
| CCRF-CEM/VBL ₁₀₀ | 0,0065 | 0,0210 | 0,014 | 0,0106 |
| CCRF-CEM/Taxol | 0,0017 | 0,0057 | 0,0057 | 0,00073 |

^aXTT Untersuchung im Anschluss an 72 h Inhibierung. CCRF-CEM ist eine humane T-Zell akute lymphoblastische Leukämie-Zelllinie. Die CCRF-CEM/VBL₁₀₀, CCRF-CEM/VM1 und CCRF-CEM/Taxol Zelllinien überexprimieren P-Glycoprotein und zeigen einen Mehrfacharzneimittel-resistenten-Phänotyp gegen MDR assoziierte Onkolytika (Prie, G.; Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Duchene, A.; Parrain, J. Synlett 1998, 839; durch Bezugnahme hierin aufgenommen).

[0166] Um die Gesamtausbeute von unserer Synthese von 28, 29 und 2 zu verbessern, haben wir entschieden, die RCM Reaktion in der Abwesenheit des Thiazol-substituierten Olefins auszuführen und dadurch Verhindern der Bildung der ungewünschten Nebenprodukte 39b und 40b. Die Schutzeliminierung des Silylethers der zuvor berichteten 42 und 20 ergab die Hydroxyketone 43 und 44. Die Veresterung der resultierenden Hydroxyketone 43 und 44 mit C₁-C₉ Säurefragmente 25 ergab die entsprechenden RCM Cyclisationsvorläufer 45 bzw. 46 (Schema 10). Die Ringschluss-Metathesis-Reaktion von 45 und 46 wurde dann unter Verwendung des Grubbs Katalysators der zweiten Generation in Toluol durchgeführt, was, wie in unserer früheren Studie, exklusiv das trans Isomer 47 und 48 mit hohen Ausbeuten ergab. Die Installation des Thiazolanteils ergab 39a, 40a und 55 mit hohen Ausbeuten. Die Schutzeliminierung der zwei Silylethers mit HF-Pyridin führte zu 28 und 29. Schließlich ergab die selektive Reduktion des C9-C10 Olefins die entsprechenden Epothilone 1 und 2. Die Struktur von 28 wurde durch ihre Umwandlung zu 1 mit hoher Ausbeute entscheidend bestätigt. Die Gesamtsynthese von 1 wurde wesentlich vereinfacht im Vergleich zu früher praktizierten Wegen. Somit ist die Verwendung des leicht verfügbaren 31, welches aus dem chiralen Pool erhalten wird, zweifellos eine Verbesserung im Bezug auf den Verlass auf (S)-2-Methyl-4-pentenal, dessen Synthese intervenierende chirale Hilfsstoffe benötigt.

Schema 10



[0167] Mit Verbindung 28 von entscheidend bestätigter Struktur vorliegend, waren wir überrascht zu finden, dass ihre spektralen Eigenschaften nicht mit jenen, die zuvor für eine Verbindung, von der angenommen wurde, dass sie dieselbe Einheit ist, berichtet wurde, übereinstimmend waren. Es ist jedoch rückblickend klar, dass 28 nicht zuvor hergestellt wurde, tatsächlich ist die ganze, hier beschriebene, Familie von (E)-9,10-Dehydroepothilonen eine neue Klasse von Verbindungen.

[0168] Die Untersuchung der synthetischen Analoga (2, 28 und 29) im Zellkulturrahmen, offenbarte stärkere inhibitorische Wirkungen auf verschiedene sensitive und MDR Tumorzelllinien als durch unser klinisches Eingangs-dEpoB (1) (Tabelle 1-3) gezeigt werden. Wir merken an, dass Epo 3 (28) die erste 12,13-Desoxyepothilon-Verbindung ist, die eine wesentlich verbesserte Cytotoxizität in Bezug auf die von dEpoB (1) besaß.

Tabelle 1-3. In vitro Cytotoxizitäten (IC₅₀) mit Tumorzelllinien^a

| Verbindung | CCRF-CEM(C) (µM) | C/VBL ₁₀₀ (µM) | C/Taxol (µM) |
|------------------|---------------------|------------------------------|-----------------|
| Epo 1 (1, dEpoB) | 0,0036 | 0,016 | 0,0046 |
| Epo 2 (2) | 0,0041 | 0,080 | 0,018 |
| Epo 3 (28) | 0,0009 | 0,0042 | 0,0012 |
| Epo 4 (29) | 0,0035 | 0,0210 | 0,0057 |

^aXTT Untersuchung im Anschluss an 72 h Inhibierung. CCRF-CEM ist eine humane T-Zell akute lymphoblastische Leukämie-Zelllinie. Die CCRF-CEM/VBL₁₀₀ ist gegen Vinblastin resistent und CCRF-CEM/Taxol gegen Taxol resistent.

[0169] Die durch die Epothilone 2, 28 und 29 (Epo 2-4) über eine Reihe von verschiedenen Arzneimittel-re-

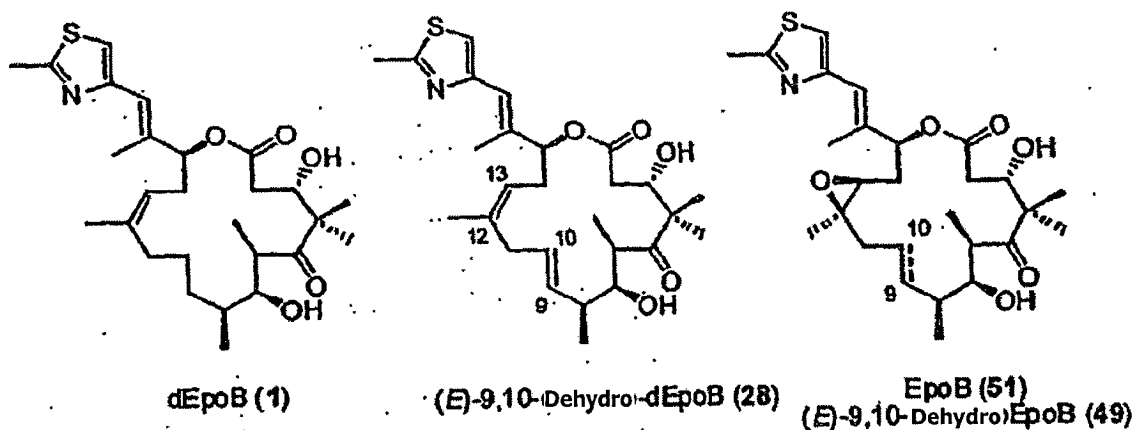
sistenten Tumoren gezeigte beeindruckende Zellwachstums-Inhibierung veranlasste die Bestimmung der Blutplasmastabilität dieser neuen (E)-9,10-Kongenerne. Zum Beispiel zeigte das kürzlich beschriebene (E)-10,11-Dehydro-dEpoB (von Fall 1 mit einer CH₃-Gruppe bei C-12) eine sehr schlechte Plasmastabilität in Bezug auf die Lacton-Öffnung. Es ist diese Plasmastabilität, die den Fortschritt von (E)-10,11-Dehydro-dEpoB verhinderte. Im Gegensatz dazu beobachteten wir bei Exposition von 2, 28 und 29 (Epo2-4) zu murinem Plasma einen viel langsameren Arzneimittel-Abbau im Vergleich zu dEpoB (1) um einen Faktor von sieben. Diese Stabilität stellt einen wesentlichen Fortschritt von einer Arzneimittel-Verfügbarkeitsperspektive in Bezug auf dEpoB dar (siehe [Fig. 9](#)).

[0170] Die Kombination der Cytotoxizitäts und Plasmastabilitätsdaten ermutigten uns, wesentliche Mengen von 28 (Epo3) zu synthetisieren, um seine in vivo Wirksamkeit in menschlichen Tumor-Heterotransplantat-tragenden Nacktmäusen zu bestimmen. Epothilon 28 (Epo3) demonstrierte eine markant verbesserte Wirksamkeit beim Inhibieren des Wachstums von implantierten Tumoren in Bezug auf dEpoB (siehe [Fig. 10](#)). Die verbesserte Wirksamkeit und Plasmastabilität ermöglicht eine sehr wesentliche Reduktion der Arzneimittel-Dosierung (um eine Zehnerpotenz) im Rahmen von Heterotransplantaten von 28 (Epo3).

[0171] In unseren früheren Studien haben wir gefunden, dass Epothilon B, durch das 12,13 Epoxid, signifikant cytotoxischer ist, als sein 12,13-Desoxy-Analogon (dEpoB). Von einer therapeutischen Index-Perspektive jedoch, scheint die Desoxy-Verbindung vielversprechender zu sein. Kürzlich haben wir über die Gesamtsynthese von (E)-9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilon B (28) unter Verwendung einer stereoselektiven Ringschluss-Metathese berichtet. Wir zeigten, dass der Einbau der E-9,10 Unsättigung im Kontext des üblichen Z-12,13-Olefins (siehe Verbindung 1) zu einer starken Zunahme der in vitro Wirksamkeit führt. Mehr zu diesem Punkt, dies ist auf eine in vivo Situation in Heterotransplantat-Mäusen übersetzbar. Weiters genießt die Verbindung 28 in Bezug auf dEpoB (1) bedeutende pharmazeutische Vorteile. Diese berücksichtigt die Reduktion der Dosierungsniveaus für 28 in Bezug auf 1 in Heterotransplantat-Experiment, die um eine Zehnerpotenz verringert werden können.

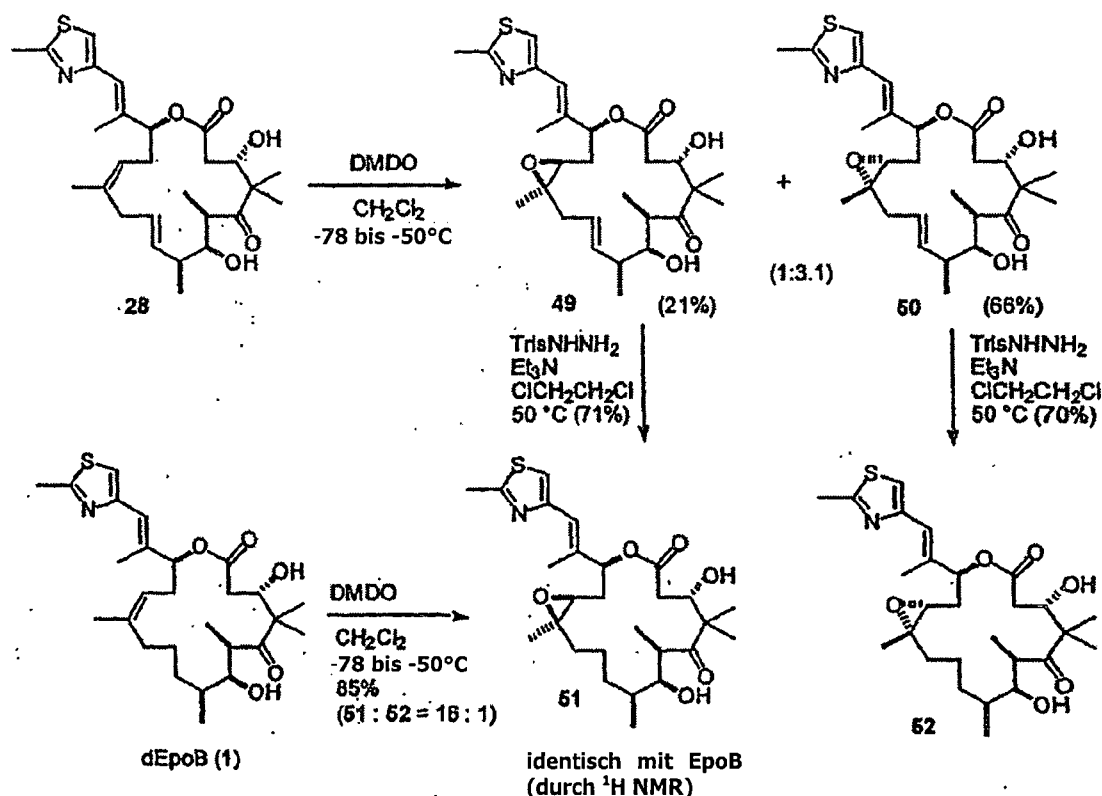
[0172] Dementsprechend fragten wir uns, ob der Einbau von C9-C10 Olefin in Epothilon B (51, EpoB) sein biologisches Profil in dieselbe Richtung ändern würde.

Vergleichende Herstellung der Verbindung 51



[0173] Die Epoxidierung von 28 mit 2,2'-Dimethyldioxiran (DMDO) verlief mit hoher Chemoselektivität an dem mehr substituierten C12-C13-Olefin, um ein 1:2,6 Verhältnis des (E)-9,10-Dehydroepothilon B (49) und seines Diastereomers (50) mit einer Ausbeute von 87% zu ergeben. Die Stereochemie der Epoxide wurde durch selektive Diimid-Reduktion der C9-C10 Doppelbindungen bestimmt. Die Untersuchung der spektralen Eigenschaften dieser Produkte offenbarte das Nebenprodukt (49), welches dEpoB ist. Die Bevorzugung für die α -Epoxidierung im Fall von 28 steht im starken Gegensatz zu der hoch stereoselektiven Epoxidierung von dEpoB, welche an der β -Fläche auftritt, was zu EpoB führt (Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J. Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10073).

Schema 11



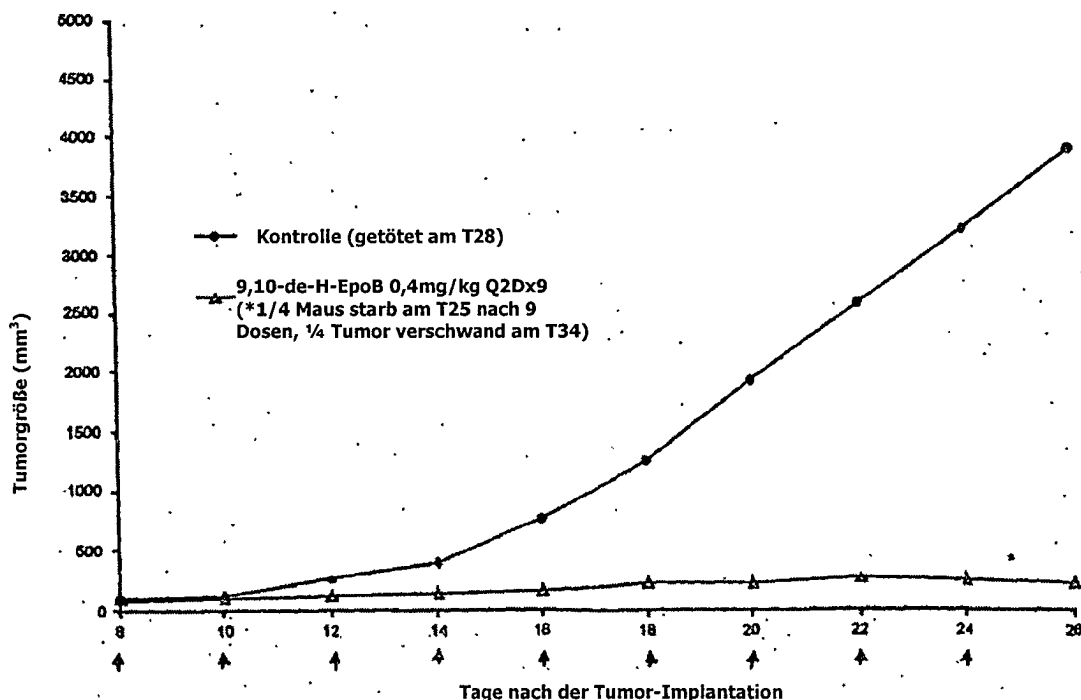
[0174] (E)-9,10-Dehydroepothilon B (**51**) wurde gegen eine Vielzahl von Zellarten evaluiert, um ihr Antitumor-Potential zu bestimmen. Wie in Tabelle 1-4 gezeigt ist, zeigt (E)-9,10-Dehydroepothilon B (**49**) eine hohe cytotoxische Aktivität gegenüber einer Vielzahl von sensitiven und resistenten Tumorzelllinien. Der direkte Vergleich von **49** und **EpoB (51)** zeigt an, dass dieses neue Analogon eine beinahe 3-fach höhere Wirksamkeit besitzt als **EpoB (51)**, was es zu einem der wirksamsten Epothilon-Analoga macht, die bis jetzt berichtet sind. Interessanterweise zeigte die α -Epoxid-Reihe (**50**, **52**) eine viel geringere Aktivität als **EpoB (51)**. Das folgende Diagramm zeigt die Ergebnisse für die in vivo Studien der Verbindung **49**.

Tabelle 1-4. In vitro Cytotoxizitäten (IC_{50}) mit Tumorzelllinien^a

| Verbindung | CCRF-CEM | CCRF-CEM/VBL | CCRF-CEM/Taxol |
|-------------------|----------|--------------|----------------|
| 1 (dEpoB) | 0,0036 | 0,016 | 0,0046 |
| 28 | 0,0009 | 0,0042 | 0,0012 |
| 51 (EpoB). | 0,00062 | 0,0037 | 0,0011 |
| 49 | 0,00023 | 0,00032 | 0,00042 |
| 50 | 0,0134 | 0,0959 | 0,0802 |
| 52 | 0,083 | 0,4519 | 0,1507 |

^aXTT Untersuchung im Anschluss an 72 h Inhibierung. CCRF-CEM ist eine humane T-Zell akute lymphoblastische Leukämie-Zelllinie. Die CCRF-CEM/VBL und CCRF-CEM/Taxol Zelllinien überexprimieren P-Glycoprotein und zeigen einen Mehrfacharzneimittelresistenten Phänotyp gegen MDR assoziierte Onkolytika

[0175] Therapeutische Wirkung von 9,10-De-H-EpoB in MX-1-Heterotransplantat-tragenden Nacktmäusen (6 Stunden iv Infusion, n=4).



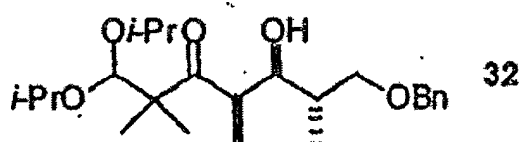
[0176] Zusammengefasst ist oben eine leistungsfähige stereoselektive Gesamtsynthese von 28 (Epo 3) und, im Anschluss an die ortsselektive Diimid-Reduktion, dEpoB (1) selbst, beschrieben. Die hierin beschriebene Strategie wurde dann direkt auf die Herstellung der entsprechenden Trifluor-Analoga 2 und 29 (Epo 4) angewandt. Weiters ergab die Epoxidierung von 28 49 und 50, welche nach der ortsselektiven Diimid-Reduktion Epothilon B (51) und 52 ergaben. Die oben berichteten Daten deuten auf das Entstehen einer äußerst vielversprechenden neuen Familie von Antikrebs-Arzneimitteln hin, die für die weitere Evaluierung auf dem Weg zu einem dann möglichen Fortschreiten zu einem menschlichen klinischen Rahmen geeignet sind. Weiters weist die neue Synthese-Strategie eine signifikante, praktische Verbesserung bei der Gesamtsynthese von dEpoB und Epothilon B auf.

Experimentelles

[0177] Allgemeine Verfahren: Von kommerziellen Lieferanten erhaltene Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung, wenn nicht anders angegeben, verwendet. Die folgenden Lösungsmittel wurden von einem trockenen Lösungsmittelsystem erhalten (durchleiten durch eine vorgepackte Aluminiumoxid-Säule) und ohne weiteres Trocknen verwendet: Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Diethylether, Benzen, und Toluol. Alle Luft- und Wasser-sensitiven Reaktion wurden in Flammen-getrockneten Glaswaren unter einem Überdruck von vorge-reinigtem Argongas durchgeführt. NMR (^1H and ^{13}C) Spektren wurden auf einem Bruker AMX-400 MHz oder Bruker Advance DRX-500 MHz, wie individuell angegeben ist, aufgezeichnet, referenziert auf CDCl_3 (7,27 ppm für ^1H und 77,0 ppm für ^{13}C). Infrarot Spektren (IR) wurden auf einem Perkin-Elmer FT-IR model 1600 Spektrometer erhalten. Optische Rotationen wurden auf einem JASCO model DIP-370 digitalen Polarimeter bei $22 \pm 2^\circ\text{C}$ erhalten. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf E. Merck Silicagel 60 F254 Platten durchgeführt. Verbindungen, die nicht UV aktiv waren, wurden durch Eintauchen der Platten in eine Cer-Ammoniummolybdat oder para-Anisaldehyd-Lösung und Erwärmen visualisiert. Silicagel-Chromatographie wurde unter Verwendung des angegebenen Lösungsmittels an einem Davisil® (grade 1740, Typ 60A, 170-400 mesh) Silicagel durchgeführt

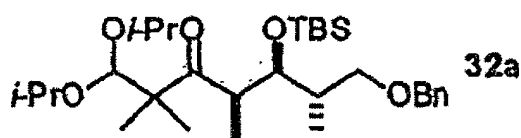
Akronyme und Abkürzungen

[0178] TES, Triethylsilyl; TBS, Dimethyltertbutylsilyl; EDCI, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide; HF-PY, Fluorwasserstoff in Pyridin, DMAP, 4-N,N-dimethylaminopyridin; DCM, Dichlormethan; DMF, N,N-Dimethylformamid; THF, Tetrahydrofuran.



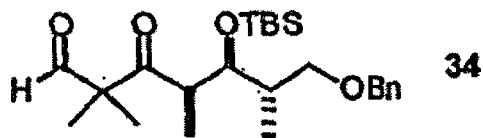
Verbindung 32:

[0179] Zu einer Lösung von frisch hergestelltem LDA (11,6 mmol) in THF (25 mmol) wurde tropfenweise eine Lösung von Keton 30 (2,40 g, 10,4 mmol) in THF (6,8 mL) at -78°C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei -40°C für 0,5 Stunden wurde die Mischung auf -90°C gekühlt. Eine Lösung von Aldehyd 31 (1,38 g, 7,72 mmol) in THF (6,8 mL) wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach dem Rühren bei -90°C für 35 min, wurde die Reaktion mit gesättigtem, wässrigem NH_4Cl (15 mL) abgeschreckt und mit EtOAc (50 mL \times 3) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 15:1 bis 12:1) ergab 32 (2,09 g, 66%) und Isomer 33 (0,39 g, 12%), beide als gelbe Öle, 32: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 13,1$ (c 1,22, CHCl_3); IR (Film) ν 3494, 2972, 2932, 1708, 1454, 1380, 1329, 1120, 1038, 998, 734 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,18 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,81-1,92 (1H, m), 3,33 (1H, qd, J = 7,0, 2,2, Hz), 3,51 (1H, dd, J = 8,9, 6,3 Hz), 3,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 3,66-3,71 (2H, m), 3,78-3,86 (2H, m), 4,51 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,58 (1H, s), 7,25-7,35 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10,0, 14,3, 20,5, 21,3, 21,9, 22,5, 23,5, 23,6, 36,4, 42,1, 54,1, 69,8, 71,2, 72,8, 73,3, 73,4, 103,8, 127,6, 127,7 (2C), 128,5 (2C), 138,9, 221,6; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 431,3, gefunden 431,4.



Verbindung 32a (nicht gezeigt):

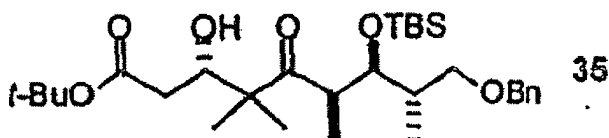
[0180] Zu einer gekühlten (-40°C) Lösung des Alkohols 32 (1,01 g, 2,47 mmol) und 2,6-Lutidin (691 μL , 5,93 mmol) wurde TBSOTf (681 μL , 3,00 mmol) hinzugefügt, und die Mischung wurde auf -20°C über 3,5 h erwärmt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem, wässrigem NaHCO_3 (10 mL) gelöscht. Nach der Extraktion mit Hexan (50 mL \times 3) wurden die kombinierten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 50:1) ergab 32a (1,25 g, 2,39 mmol, 97%) als ein farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -19,7$ (c 0,58, CHCl_3); IR (Film) ν 2966, 2931, 1696, 1455, 1378, 1320, 1255, 1091, 1044, 991, 873, 838, 773 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (6H, s), 0,89 (9H, s), 0,99 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (3H, s), 1,14 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,17 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J = 9,2, 7,3 Hz), 3,32 (1H, quint, J = 7,4 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 9,2, 5,7 Hz), 3,78-3,85 (2H, m), 3,87 (1H, dd, J = 7,7, 2,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,73 (1H, s), 7,24-7,37 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,6, -3,3, 15,6, 16,8, 18,7, 18,8, 21,8, 22,1, 22,5, 23,5, 23,7, 26,4 (3C), 39,0, 46,2, 54,0, 69,7, 70,9, 72,1, 73,4, 76,7, 103,1, 127,6, 127,8 (2C), 128,5 (2C), 139,0, 218,9; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 545,4; gefunden 545,4.



Verbindung 34:

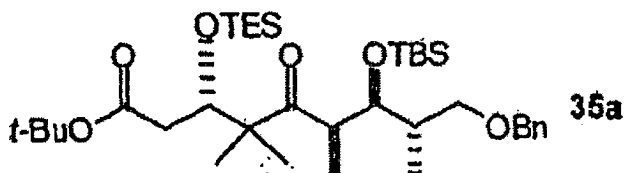
[0181] Die Mischung von 32a (3,03 g, 5,79 mmol) and p-TsOH \cdot H $_2$ O (286 mg) in wässrigem THF (64 mL, THF/H $_2$ O = 4:1) wurde unter Rückfluss für 6,5 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und in gesättigtes, wässriges NaHCO_3 (25 mL) geschüttet. Nach der Extraktion mit EtOAc (100 mL + 50 mL \times 2) wurden die kombinierten organischen Schichten mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 50:1 bis 30:1) ergab 34 (2,37 g, 5,64 mmol, 98%) als ein farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -25,8$ (c 0,515, CHCl_3); IR (Film) ν 2955, 2931, 1731, 1696, 1455, 1360, 1255, 1091, 1026, 873, 826, 767 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,06 (3H,

s), 0,07 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,95 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,03 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,28 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,73-1,82 (1H, m), 3,16 (1H, dd, $J = 9,2, 6,1$ Hz), 3,28 (1H, quint, $J = 7,3$ Hz), 3,55 (1H, dd, $J = 9,2, 6,7$ Hz), 3,91 (1H, dd, $J = 7,8, 2,1$ Hz), 4,46 (2H, s), 7,27-7,36 (5H, m), 9,58 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,6, -3,5, 15,7, 16,3, 18,6, 19,8, 20,1, 26,3 (3C), 39,1, 47,0, 61,1, 71,9, 73,4, 75,8, 127,7, 128,0 (2C), 128,5 (2C), 138,6, 201,3, 213,3; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 443,3, gefunden 443,2.



Verbindung 35:

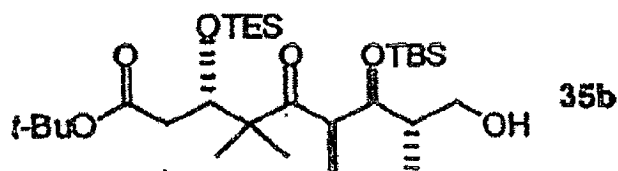
[0182] Zu einer Lösung von frisch hergestelltem LDA (18 mL einer 0,5 M Lösung in Et_2O , 9,0 mmol) in Et_2O (20 mL) wurde t-Butylacetat (1,16 mL, 8,61 mmol) bei -78°C hinzugefügt. Nach dem Rühren für 50 min wurde $\text{CpTiCl}(\text{OR})_2$ (100 mL einer 0,1 M Lösung in Et_2O , 10,0 mmol) mittels Spritzenpumpe über 65 Minuten tropfenweise hinzugefügt. Nach dem Rühren für 20 min wurde die Reaktionsmischung auf -30°C erwärmt, für 50 Minuten gerührt, und erneut auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von 34 (2,42 g, 5,75 mmol) in Et_2O (9 mL) wurde tropfenweise über 10 min hinzugefügt und die resultierende Mischung bei -78°C gerührt. Nach dem Rühren für 2 Stunden wurde die Reaktion mit wässrigem THF (5 M H_2O , 37 mL) gelöscht und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (40 mL) wurde die Mischung eine weitere Stunde gerührt. Das gebildete Präzipitat wurde durch Celite (Et_2O Spülung) abfiltriert und das Filtrat wurde mit Wasser (40 mL) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Et_2O (100 mL \times 2) extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/ $\text{EtOAc} = 10:1$) ergab 35 (2,65 g, 4,94 mmol, 86%) als ein hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{25} -20,3$ (c 1,0, CHCl_3); IR (Film) ν 3523, 2957, 2930, 2856, 1732, 1700, 1472, 1368, 1252, 1152, 1091, 1042, 986, 834, 774cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,99 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,07 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,10 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 2,26 (1H, dd, $J = 16,0, 10,0$ Hz), 2,34 (1H, dd, $J = 15,9, 2,7$ Hz), 3,23 (1H, dd, $J = 9,2, 7,1$ Hz), 3,35 (1H, d, $J = 2,7$ Hz, -OH), 3,36 (1H, quint, $J = 7,0$ Hz), 3,61 (1H, dd, $J = 9,2, 5,9$ Hz), 3,88 (1H, dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz), 4,17 (1H, dt, $J = 10,0, 2,7$ Hz), 4,48 (2H, s), 7,27-7,36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,5, -3,4, 16,3, 16,7, 18,7, 20,1, 21,6, 26,4 (3C), 28,3 (3C), 38,0, 39,1, 45,8, 51,8, 72,2, 72,9, 73,5, 76,7, 81,4, 127,7, 128,0 (2C), 128,5 (2C), 138,8, 172,7, 219,6; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 559,3, gefunden 559,4.



Verbindung 35a (nicht gezeigt):

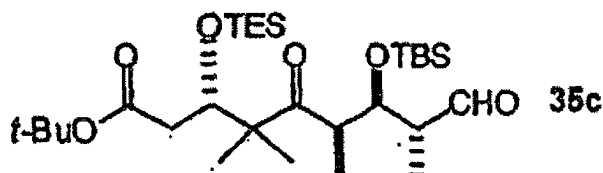
[0183] Zu einer Mischung des Alkohols 35 (10,2 g, 18,9 mmol) und Imidazol (2,70 g, 39,7 mmol) in DMF (25 mL) wurde TESCI (3,3 mL, 19,8 mmol) bei 0°C hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 (50 mL) gelöscht. Nach der Extraktion mit Hexan (500 mL + 120 mL \times 2) wurden die kombinierten organischen Extrakte nacheinander mit Wasser (30 mL \times 2) und Salzlösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/ $\text{EtOAc} = 40:1$) ergab 35a (12,1 g, 18,5 mmol, 98%) als ein farbloses Öl:

$[\alpha]_D^{25} -38,0$ (c 0,46, CHCl_3); IR (Film) ν 2955, 2877, 1733, 1697, 1456, 1367, 1298, 1251, 1155, 1099, 988, 835, 742cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,05 (6H, s), 0,57-0,68 (6H, m), 0,89 (9H, s), 0,95 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 0,99 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,02 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,04 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,70-1,79 (1H, m), 2,16 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 2,40 (1H, dd, $J = 17,0, 3,1$ Hz), 3,22 (1H, dd, $J = 9,1, 7,5$ Hz), 3,31 (1H, quint, $J = 6,9$ Hz), 3,61 (1H, dd, $J = 9,1, 5,4$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 7,3, 2,3$ Hz), 4,30 (1H, dd, $J = 6,9, 3,1$ Hz), 4,48 (2H, s), 7,27-7,36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,5, -3,4, 5,3 (3C), 7,3 (3C), 15,3, 16,9, 18,7, 20,1, 23,4, 26,4 (3C), 28,3 (3C), 39,1, 41,1, 46,2, 53,4, 72,2, 73,4, 74,3, 76,7, 80,6, 127,6, 127,9 (2C), 128,5 (2C), 138,9, 171,5, 218,4; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 673,4, gefunden 673,5.



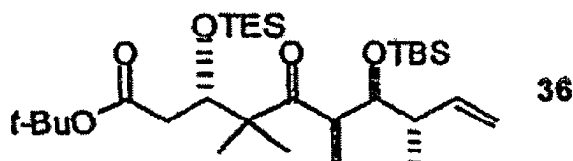
Verbindung 35b (nicht gezeigt):

[0184] Zu einer gerührten Lösung von 35a (4,37 g, 6,72 mmol) in THF (67 mL) wurde Pd/C (gekauft von Acros, 10 Gew.-%, 437 mg) hinzugefügt und die Mischung wurde unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Nach dem Rühren für 2,2 Stunden wurde die Mischung durch ein Celite-Kissen filtriert, welches mit THF (120 mL) gespült wurde. Das Filtrat wurde konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc = 30:1 bis 10:1) gereinigt, um 35b (3,53 g, 6,28 mmol, 94%) als ein farbloses Öl zu ergeben; $[\alpha]_D^{25} -16,1$ (c 0,62, CHCl₃); IR (Film) ν 3543, 2956, 1732, 1696, 1472, 1368, 1299, 1252, 1155, 1100, 988, 837, 775, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,60-0,68 (6H, m), 0,93 (9H, s), 0,96 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,14 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,46-1,55 (1H, m), 2,21 (1H, dd, J = 17,2, 7,1 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 17,2, 2,8 Hz), 2,54 (1H, t, J = 5,8 Hz, -OH), 3,30 (1H, quint, J = 6,9 Hz), 3,58 (1H, dt, J = 11,5, 5,5 Hz), 3,66 (1H, dt, J = 11,3, 5,4 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 7,1, 2,9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3,6, -3,5, 5,3 (3C), 7,2 (3C), 16,0, 16,1, 18,6, 20,0, 23,4, 26,4 (3C), 28,3 (3C), 40,0, 40,9, 46,9, 53,7, 64,8, 73,3, 78,1, 80,9, 171,7, 218,5; LRMS (ESI) berechnet für C₂₉H₆₀O₆Si₂Na [M+Na⁺] 583,4, gefunden 583,5.



Verbindung 35c (nicht gezeigt):

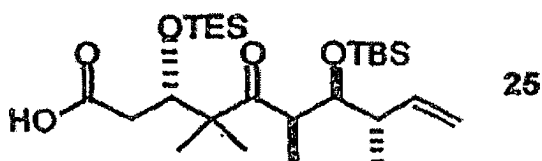
[0185] Zu einer gerührten Lösung von Alkohol 35b (3,53 g, 6,28 mmol) und gepulvertem MS4A (frisch aktiviert, 2,50 g) in CH₂Cl₂ (32 mL) wurde NMO (1,17 g, 10,0 mmol) hinzugefügt, gefolgt von TPAP (132 mg, 0,377 mmol). Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 35 min wurde die Mischung durch eine Silicagel-Säule (Hexan/Et₂O = 8:1) filtriert, um 35c (3,34 g, 5,98 mmol, 95%) als ein farbloses Öl zu ergeben; $[\alpha]_D^{25} -69,6$ (c 0,25, CHCl₃); IR (Film) ν 2955, 2878, 1732, 1696, 1472, 1368, 1253, 1155, 1097, 989, 837 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,59-0,68 (6H, m), 0,89 (9H, s), 0,95 (9H, t, J = 8,0 Hz), 1,08 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,14 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, s), 1,45 (9H, s), 2,19 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 2,33 (1H, qt, J = 7,1, 2,2 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 17,0, 3,3 Hz), 3,28 (1H, quint, J = 7,5 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 7,9, 2,2 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 6,7, 3,2 Hz), 9,74 (1H, d, J = 2,0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3,8, -3,5, 5,3 (3C), 7,2 (3C), 12,6, 15,6, 18,5, 20,5, 23,3, 26,2 (3C), 28,3 (3C), 41,1, 46,9, 51,1, 53,5, 74,0, 76,5, 80,7, 171,1, 204,3, 218,0; LRMS (ESI) berechnet für C₂₉H₅₈O₆Si₂Na [M+Na⁺] 581,3, gefunden 581,3.



Verbindung 36:

[0186] MePPh₃I (2,56 g, 7,18 mmol) in THF (40,0 mL) wurde mit t-BuOK (6,57 mL einer 1,0 M Lösung in THF, 6,57 mmol) bei 0 °C behandelt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 20 Minuten wurde die resultierende Suspension auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd 35c (3,34 g, 5,98 mmol) in THF (14 mL) wurde hinzugefügt. Nach dem Rühren bei -78 °C für 15 min wurde die Mischung bei 0 °C für 15 Minuten und bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem, wässrigem NH₄Cl (20 mL) gelöscht und mit Et₂O (120 mL + 50 mL × 2) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂ ~80 g, Hexan/Et₂O = 40:1) gereinigt, um 36 (125,3 mg, 0,225 mmol, 78%) als ein farbloses Öl zu ergeben; $[\alpha]_D^{25} -33,6$ (c 0,250, CHCl₃); IR (Film) ν 2956, 2878, 1733, 1696, 1472, 1367, 1299, 1253, 1156, 1100, 988, 837, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,60-0,68 (6H, m), 0,93 (9H, s), 0,96

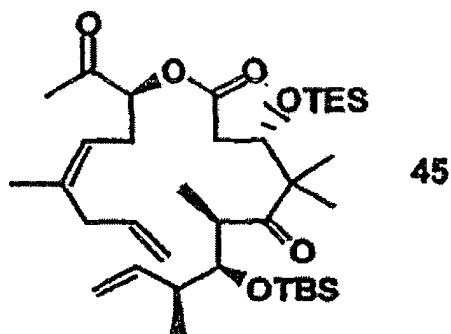
(9H, t, J = 8,0 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,09 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,45 (9H, s), 2,08-2,15 (1H, m), 2,29 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 17,0, 3,1 Hz), 3,08 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 7,0, 3,1 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 17,9, 1,0 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,5, 1,0 Hz), 5,93 (1H, ddd, J = 17,9, 10,5, 7,7 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,6, -3,3, 5,4 (3C), 7,2 (3C), 15,2, 18,7, 19,0, 20,2, 23,6, 26,4 (3C), 28,3 (3C), 41,1, 43,8, 46,4, 53,5, 73,9, 76,6, 80,6, 115,5, 140,2, 171,5, 218,5; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 579,4, gefunden 579,4,



Verbindung 25:

[0187] Zu einer Lösung von t-Butylester 36 (4,87 g, 8,74 mmol) und 2,6-Lutidin (frisch destilliert, 4,1 mL, 35,0 mmol) in CH_2Cl_2 (58 mL) wurde TESOTf (4,0 mL, 17,5 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 25 min wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 3,2 h gerührt. Die Mischung wurde mit Et_2O (600 mL) verdünnt, nacheinander mit 5% wässriger KHSO_4 (60 mL \times 2) und Salzlösung (60 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde unter Hochvakuum für 1,5 Stunden getrocknet, um die rohe Säure 25 (6,30 g, verunreinigt mit TESOH) zu ergeben. Das Rohprodukt (6,30 g) wurde in wässrigem THF (87,5 mL, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ = 6:1) aufgelöst und mit gesättigtem, wässrigem NaHCO_3 (12,5 mL) behandelt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 20 min wurde die resultierende Suspension mit Et_2O (500 mL) verdünnt und mit wässriger 5% KHSO_4 (55 mL) angesäuert. Nach dem die Schichten getrennt wurden, wurde die wässrige Schicht mit Et_2O (100 mL \times 2) extrahiert und die kombinierten organischen Schichten mit Salzlösung (50 mL \times 2) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde unter Hochvakuum über Nacht getrocknet, um die rohe Säure (5,60 g, verunreinigt mit TESOH) als ein farbloses Öl zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet wurde. Für die Charakterisierung durch Flash-Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt, eluiert mit Hexan/ EtOAc = 4/1.

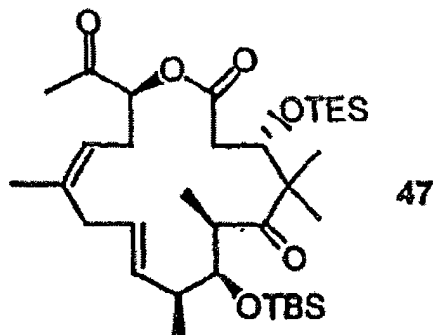
$[\alpha]_D^{25}$ -30,7 (c 0,985, CHCl_3); IR (Film) ν 2956, 2936, 2879, 1712, 1472, 1417, 1303, 1253, 1107, 1046, 1003, 988, 872, 837, 775, 741 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,59-0,67 (6H, m), 0,93 (9H, s), 0,96 (9H, t, J = 8,1 Hz), 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,20 (3H, s), 1,21 (3H, s), 2,06-2,13 (1H, m), 2,34 (1H, dd, J = 16,4, 7,4 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 16,4, 3,0 Hz), 3,06 (1H, quint, J = 7,3 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 7,3, 2,9 Hz); 5,01 (1H, dd, J = 18,0, 0,9 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,4, 1,2 Hz), 5,93 (1H, ddd, J = 18,0, 10,4, 7,8 Hz); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -3,6, -3,3, 5,3 (3C), 7,1 (3C), 15,6, 18,7, 19,1, 19,2, 24,1, 26,4 (3C), 39,8, 43,6, 46,4, 53,5, 73,7, 76,6, 115,6, 140,0, 177,9, 218,7; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 523,3, gefunden 522,9,



Verbindung 45:

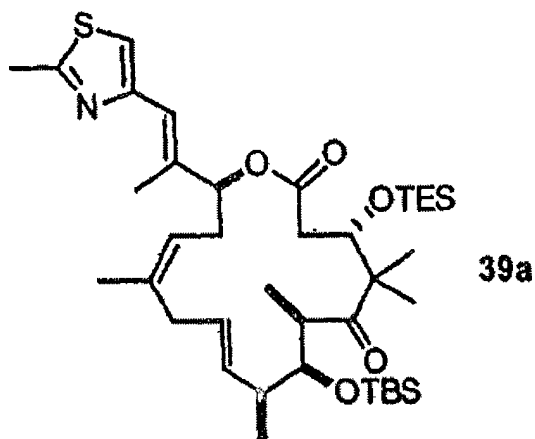
[0188] Die 3-O-TES-6-O-TBS geschützte Säure 25 wurde durch azeotrope Destillation aus Benzen getrocknet. Frisch getrockneter Alkohol 43 (200 mg, 1,19 mmol) wird in DCM (10 mL) aufgelöst und bei 0 °C gekühlt, zu welchem Zeitpunkt festes DMAP (167 mg, 1,37 mmol) und festes EDCI (261 mg, 1,37 mmol) hinzugefügt wurden. Nach dem Rühren der Reaktionsmischung bei 0 °C für 15 min, wird eine Lösung von Säure 25 (425 mg, 0,85 mmol) in DCM (2 mL) tropfenweise hinzugefügt. Das Kältebad wird entfernt und das Rühren für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Die rohe Reaktionsmischung wird mit DCM (10 mL) verdünnt und durch Silicagel-Chromatographie unter Verwendung von 10% EtOAc /Hexane als das Eluens gereinigt, um Ester 45 (380 mg, 81 % Ausbeute, zwei Schritte beginnend mit 36) als ein klares Öl zu ergeben: $[\alpha]_D^{25}$ -15,1 (c 1,2, CDCl_3); IR (pur) 2955, 2932, 2877, 1743, 1732, 1694, 1474, 1461, 1417, 1380, 1360, 1295, 1252, 1169, 1094, 1043, 988,3, 912,9, 871,4, 836,5, 774,8, 741,6 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0,08 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,60-0,68

(6H, m), 0,93 (9H, s), 0,95 (9H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,05 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,10 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,69 (3H, s), 2,08-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 2,48 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,57 (1H, dd, $J = 17, 0, 2,7$ Hz), 2,71-2,76 (2H, m), 3,07 (1H, quint, $J = 7,0$ Hz), 3,83 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,36 (1H, dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz), 4,97-5,07 (4H, m), 5,19 (1H, t, $J = 7,0$), 5,73 (1H, td, $J = 15,4, 5,9$ Hz), 5,92 (1H, dd, $J = 15,7, 8,0$ Hz); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 218,4, 205,4, 172,1, 140,1, 137,4, 135,4, 119,1, 115,8, 115,6, 78,7, 76,5, 73,9, 53,3, 46,3, 43,7, 39,6, 36,6, 29,2, 26,7, 26,4, 23,8, 23,7, 19,9, 18,9, 18,7, 15,4, 7,06, 5,30, -3,29, -3,62; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 673,4, gefunden 673,5



Verbindung 47:

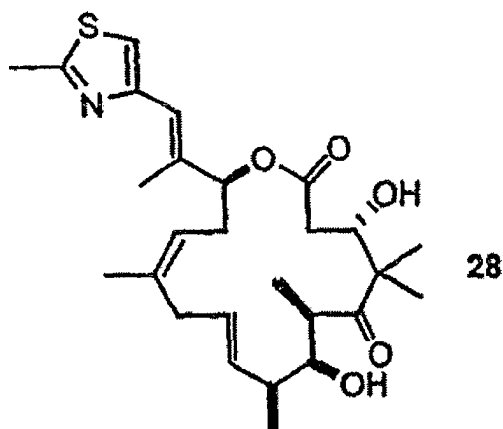
[0189] Zu einer Lösung der Verbindung 45 (20 mg, 0,031 mmol) in trockenem Toluol (60 mL) wurde bei Rückfluss in einer Portion eine Lösung von Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]ruthenium(IV)dichlorid (5,2 mg, 0,0061 mmol) in trockenem Toluol (2 mL) hinzugefügt und die Mischung wurde für 10 Minuten erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde unverzüglich in einem Eisbad gekühlt und auf Silicia abgestreift und mittels Silicagel-Chromatographie unter Verwendung eines 4-10% EtOAc/Pentan-Gradienten als das Eluents gereinigt, um Verbindung 47 (15 mg, 78% Ausbeute) als ein Öl zu ergeben: $[\alpha]_D^{25} -28,6$ (c 1,2, CHCl_3); IR (pur) 2955, 2933, 2878, 1745, 1731, 1695, 1471, 1462, 1380, 1361, 1251, 1159, 1104, 1080, 1019, 985,0, 876,1, 835,5, 774,7, 743,1, 670,1 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0,07 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,59-0,68 (6H, m), 0,91 (9H, t, $J = 8,0$ Hz), 0,93 (9H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,10 (3H, s), 1,11 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,17 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,27-2,32 (1H), 2,38 (1H, dd, $J = 14,6, 6,8$ Hz), 2,51-2,61 (2H, m), 2,57 (1H, dd, $J = 15,5, 3,3$ Hz), 2,93-3,1 (3H, m), 3,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J = 8,6, 3,0$ Hz), 5,04 (1H, dd, $J = 8,7, 2,4$), 5,16 (1H, t, $J = 7,5$), 5,73 (1H, dd, $J = 12,8, 9,94, 6,9$ Hz), 5,92 (1H, ddd, $J = 18,0, 10,3, 7,8$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 215,9, 204,8, 171,3, 140,0, 132,7, 129,2, 118,6, 79,1, 78,2, 75,4, 54,0, 48,2, 41,7, 40,3, 35,0, 29,2, 26,6, 26,5, 23,5, 22,8, 20,6, 18,8, 17,5, 14,3, 7,19, 5,53, -3,36; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2$ 645,4, gefunden 645,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Verbindung 39a:

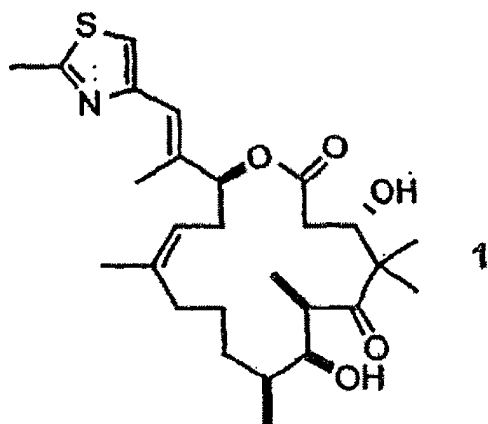
[0190] Zu einer Lösung von Wittig-Reagens 19,1 mg, 54,7 (μmol) in THF (0,4 mL) wurde KHMDS (109 μL einer 0,5 M Lösung in Toluol, 54,7 μmol) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 0,5 h gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Zu der Mischung wurde tropfenweise eine Lösung von Keton 47 (5,7 mg, 9,12 (μmol)) in THF (0,3 mL) hinzugefügt und der resultierenden Mischung wurde ermöglicht, sich auf -20°C über 1,5 Stunden zu erwärmen. Die Reaktion wurde mit gesättigtem, wässrigem NH_4Cl (2 mL) gelöscht und mit EtOAc (7 mL \times 3) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$) gereinigt,

um 5,6 mg einer untrennbaren Mischung von E/Z Olefinen (E/Z=9:1) zu ergeben. Die Mischung wurde durch präparative TLC (Hexan/Et₂O = 4:1) gereinigt, um reines 39a (5,0 mg, 6,96 µmol, 76%) als ein farbloses Öl zu ergeben; $[\alpha]_D^{25}$ -41,5 (c 0,715, CHCl₃); IR (Film) ν 2955, 2884, 1737, 1690, 1467, 1378, 1249, 1179, 1102, 1014, 979, 879, 826, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,57 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,89 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,93 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,12 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,68 (3H, s), 2,15 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,14-2,27 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J = 14,0, 4,8 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 14,9, 3,2 Hz), 2,64-2,74 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,02 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 3,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 8,3, 2,9 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 9,8, 5,7 Hz), 5,33-5,42 (2H, m), 5,69 (1H, dd, J = 15,8, 8,2 Hz), 6,57 (1H, s), 6,96 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3,3, -3,2, 5,6 (3C), 7,1 (3C), 15,0, 17,2, 18,8, 19,4, 21,4, 21,7, 23,8, 24,3, 26,5 (3C), 33,2, 35,6, 41,3, 41,8, 48,2, 54,0, 74,4, 77,4, 79,3, 116,4, 120,5, 121,0, 129,3, 132,1, 137,8, 138,0, 152,7, 164,8, 170,7, 216,8; LRMS (ESI) berechnet für C₃₉H₆₈NO₅Si₂ [M+H⁺] 718,4, gefunden 718,3.



Verbindung 28 (Epo 3):

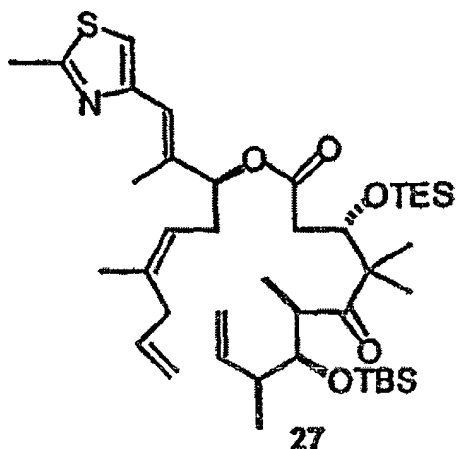
[0191] Zu einer Lösung von 39a (298,8 mg, 0,416 mmol) in THF (6,5 mL) wurde HF-Pyridin (3,2 mL) bei 0 °C hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die tropfenweise Zugabe von TMSOMe (30 mL) bei 0 °C gelöscht. Nach dem Konzentrieren und Trocknen unter Hochvakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc = 1:1) gereinigt, um 28 (196,6 mg, 0,402 mmol, 97%) als einen weißen Feststoff zu ergeben; $[\alpha]_D^{25}$ -96,6 (c 0,235, CHCl₃); IR (Film) ν 3502, 2970, 2927, 1733, 1685, 1506, 1456, 1375, 1251, 1152, 1040, 977 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,28 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,31-2,40 (2H, m), 2,43 (1H, dd, J = 16,0, 3,7 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 16,0, 9,2 Hz), 2,55-2,68 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,98 (1H, dd, J = 14,4, 6,4 Hz), 3,16 (1H, quint, J = 6,2 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 5,9, 3,2 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 5,18 (1H, brt, J = 7,3 Hz), 5,32 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 15,7, 6,4 Hz), 5,60 (1H, ddd, J = 15,7, 6,9, 5,1 Hz), 6,60 (1H, s), 6,98 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15,1, 16,0, 17,7, 19,2, 19,5, 22,5, 23,6, 32,0, 35,0, 39,6, 40,3, 44,8, 53,3, 71,8, 75,6, 78,3, 116,1, 119,6, 120,5, 129,9, 131,3, 137,5, 138,2, 152,2, 165,0, 170,7, 218,8; LRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₄₀NO₅S [M+H⁺] 490,3, gefunden 490,2.



dEpoB (1, Epo 1):

[0192] Zu einer Lösung von 28 (1,2 mg, 2,5 µmol) und TrisNHNH₂ (29,3 mg, 98 µmol) in ClCH₂CH₂Cl (0,7 mL)

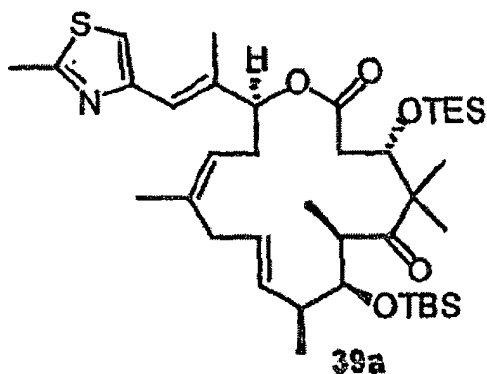
bei 50 °C wurde Et₃N (13,7 µL, 98 µmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde durch HPTLC (Hexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 1/1/2) überwacht. Nach dem Rühren für 7 h wurde die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt, mit EtOAc verdünnt und durch ein Kissen von Silicagel filtriert, welches mit EtOAc gespült wurde. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch präparative TLC (Hexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 1/1/2) gereinigt, um 1 (1,1 mg, 2,2 µmol, 91%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Die Spektraldaten von 1 waren identisch mit jenen, die für dEpoB berichtet wurden.



Verbindung 27:

[0193] Säure 25 und Alkohol 24 wurden mit trockenem Benzen (5 mL × 2) azeotrop destilliert und vor der Reaktion unter Hochvakuum getrocknet. Zu einer Lösung des Alkohols 24 (639 mg, 2,63 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) wurde EDCI (576 mg, 3,09 mmol) und DMAP (366 mg, 3,09 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Zu der Mischung wurde eine Lösung der Säure 25 (1,11 g, als 1,88 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL + 2 mL Spülung) tropfenweise über 16 Minuten bei 0 °C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 1,5 Stunden wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 3,5 h gerührt. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc = 30: 1 bis 20:1) gereinigt, um 27 (1,20 g, 1,61 mmol, 86% aus t-Butylester) als ein farbloses Öl zu ergeben;

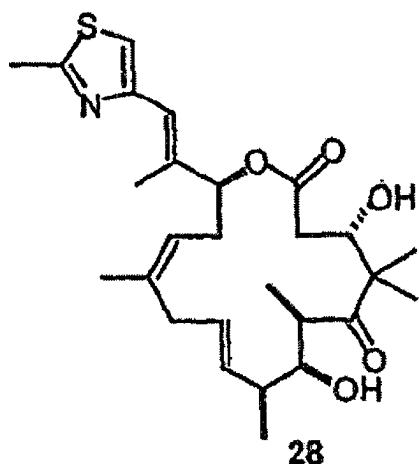
[α]_D²⁴ –25,1 (c 1,30, CHCl₃); IR (Film) ν 2955, 2925, 2872, 1732, 1696, 1461, 1378, 1290, 1243, 1173, 1091, 985, 873, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,58-0,66 (6H, m), 0,92 (9H, s), 0,95 (9H, t, J = 8,0 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,07 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,67 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,05-2,12 (1H, m), 2,30 (1H, dd, J = 16,9, 7,5 Hz), 2,39 (1H, dt, J = 14,8, 6,7 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 17,0, 3,0 Hz), 2,50 (1H, dt, J = 14,8, 6,7 Hz), 2,70 (3H, s), 2,74-2,30 (2H, m), 3,07 (1H, dd, J = 7,0 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 7,1, 2,0 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,4, 2,8 Hz), 4,98-5,07 (4H, m), 5,16 (1H, brt, J = 7,0 Hz), 5,23 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,74 (1H, ddt, J = 16,7, 10,2, 6,5 Hz), 5,91 (1H, ddd, J = 17,8, 10,5, 7,8 Hz), 6,50 (1H, s), 6,95 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ –3,7, –3,3, 5,3 (3C), 7,2 (3C), 14,8, 15,2, 18,7, 18,9, 19,4, 20,3, 23,6, 23,7, 26,4 (3C), 31,7, 36,7, 40,1, 43,8, 46,4, 53,3, 74,2, 76,5, 79,6, 115,5, 115,6, 116,5, 120,5, 121,3, 135,8, 136,1, 137,4, 140,2, 152,9, 164,7, 171,5, 218,4; LRMS (ESI) berechnet für C₄₁H₇₁NO₅Si₂ [M+Na⁺] 768,5, gefunden 768,5.



Verbindung 39a:

[0194] Eine Lösung von 27 (26,9 mg, 36,1 µmol) in Toluol (70 mL) wurde unter Rückfluss erwärmt und mit einer Lösung von Grubbs' Katalysator (3,1 mg, 3,61 µmol) in Toluol (2 mL) behandelt. Die Mischung wurde für

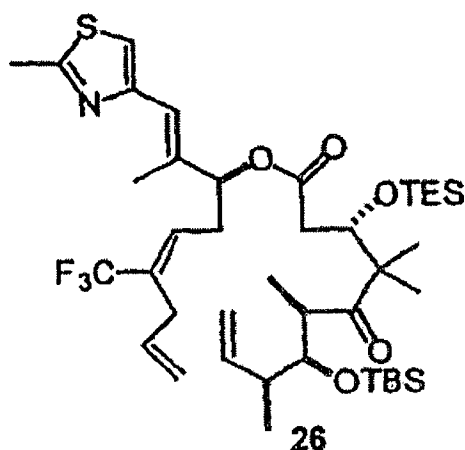
25 Minuten gerührt, auf 0 °C abgekühlt und durch ein Kissen aus Silicagel filtriert, welches mit Hexan/EtOAc = 2/1 gespült wurde. Die kombinierten Filtrate wurden konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Et₂O = 40:1 bis 5:1) gereinigt, um 39a (9,9 mg, 13,8 µmol, 38%) als ein farbloses Öl zu ergeben; $[\alpha]_D^{25}$ -41,5 (c 0,715, CHCl₃); IR (Film) ν 2955, 2884, 1737, 1690, 1467, 1378, 1249, 1179, 1102, 1014, 979, 879, 826, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,57 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,89 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,93 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,12 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,68 (3H, s), 2,15 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,14-2,27 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J = 14,0, 4,8 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 14,9, 3,2 Hz), 2,64-2,74 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,02 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 3,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 8,3, 2,9 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 9,8, 5,7 Hz), 5,33-5,42 (2H, m), 5,69 (1H, dd, J = 15,8, 8,2 Hz), 6,57 (1H, s), 6,96 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3,3, -3,2, 5,6 (3C), 7,1 (3C), 15,0, 17,2, 18,8, 19,4, 21,4, 21,7, 23,8, 24,3, 26,5 (3C), 33,2, 35,6, 41,3, 41,8, 48,2, 54,0, 74,4, 77,4, 79,3, 116,4, 120,5, 121,0, 129,3, 132,1, 137,8, 138,0, 152,7, 164,8, 170,7, 216,8; LRMS (ESI) berechnet für C₃₉H₆₈NO₅SSi₂ [M+H⁺] 718,4, gefunden 718,3,



Verbindung 28:

[0195] Zu einer Lösung von 39a (298,8 mg, 0,416 mmol) in THF (6,5 mL) wurde HF-Pyridin (3,2 mL) bei 0 °C hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die tropfenweise Zugabe von TMSOMe (30 mL) bei 0 °C gelöscht und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Nach dem Konzentrieren und Trocknen unter Hochvakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc = 1:1) gereinigt, um 28 (196,6 mg, 0,402 mmol, 97%) als einen weißen Feststoff zu ergeben;

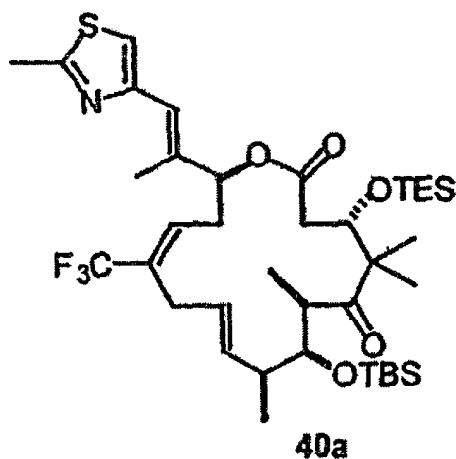
$[\alpha]_D^{25}$ -96,6 (c 0,235, CHCl₃); IR (Film) ν 3502, 2970, 2927, 1733, 1685, 1506, 1456, 1375, 1251, 1152, 1040, 977 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,28 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,31-2,40 (2H, m), 2,43 (1H, dd, J = 16,0, 3,7 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 16,0, 9,2 Hz), 2,55-2,68 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,98 (1H, dd, J = 14,4, 6,4 Hz), 3,16 (1H, quint, J = 6,2 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 5,9, 3,2 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 5,18 (1H, brit, J = 7,3 Hz), 5,32 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 15,7, 6,4 Hz), 5,60 (1H, ddd, J = 15,7, 6,9, 5,1 Hz), 6,60 (1H, s), 6,98 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15,1, 16,0, 17,7, 19,2, 19,5, 22,5, 23,6, 32,0, 35,0, 39,6, 40,3, 44,8, 53,3, 71,8, 75,6, 78,3, 116,1, 119,6, 120,5, 129,9, 131,3, 137,5, 138,2, 152,2, 165,0, 170,7, 218,8; LRMS (ESI) berechnet für C₂₇R₄₀NO₅S [M+H⁺] 490,3, gefunden 490,2.



Verbindung 26:

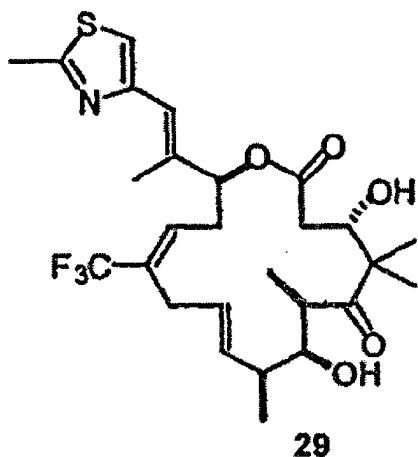
[0196] Säure 25 und Alkohol 21 wurden mit trockenem Benzen (5 mL × 2) azeotrop destilliert und vor der Reaktion unter Hochvakuum getrocknet. Zu einer Lösung von Alkohol 21 (240 mg, 0,756 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde EDCI (192,7 mg, 1,01 mmol) und DMAP (122,8 mg, 1,01 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Zu der Mischung wurde eine Lösung der Säure 25 (314,6 mg, 0,628 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL + 1 mL Spülung) tropfenweise über 15 Minuten bei 0 °C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 2 Stunden wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc = 20:1 bis 15:1) gereinigt, um 26 (340,1 mg, 0,425 mmol, 68% basierend auf der Säure) als ein farbloses Öl zu ergeben;

[α]_D²⁴ -27,5 (c 0,28, CHCl₃); IR (Film) ν 2956, 2878, 1740, 1692, 1472, 1378, 1317, 1253, 1174, 1118, 988, 915, 872, 837, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (6H, s), 0,57-0,65 (6H, m), 0,92 (9H, s), 0,94 (9H, t, J = 7,9 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,07 (3H, s), 1,22 (3H, s), 2,07-2,10 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,31 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 16,8, 3,0 Hz), 2,49-2,65 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,96-2,99 (2H, m), 3,06 (1H, quint, J = 7,1 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 7,3, 2,1 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,2, 3,0 Hz), 4,98-5,12 (4H, m), 5,30 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,76 (1H, ddt, J = 16,7, 10,2, 6,2 Hz), 5,92 (1H, ddd, J = 17,8, 9,9, 7,8 Hz), 6,19 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,51 (1H, s), 6,97 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für C₄₁H₆₈F₃NO₅SSi₂Na [M+Na⁺] 822,4, gefunden 822,4.



Verbindung 40a (via RCM von 26):

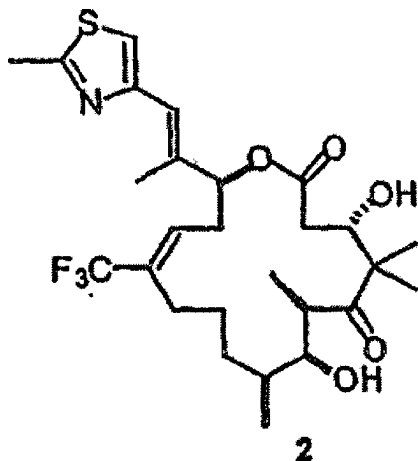
[0197] Eine Lösung von 26 (57,6 mg, 72,0 μmol) in Toluol (142 mL) wurde unter Rückfluss erwärmt und mit einer Lösung von Grubbs' Katalysator (6,1 mg, 7,20 μmol) in Toluol (2 mL) behandelt. Die Mischung wurde für 28 Minuten gerührt, auf 0 °C abgekühlt und durch ein Kissen aus Silicagel filtriert, welches mit Hexan/EtOAc = 2/1 (300 mL) gespült wurde. Die kombinierten Filtrate wurden konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Et₂O = 40:1 bis 15:2) gereinigt, um 40a (12,0 mg, 15,5 μmol, 22%) als ein farbloses Öl zu ergeben; IR (Film) ν 2955, 2884, 1743, 1690, 1472, 1320, 1173, 1114, 1038, 1008, 873, 832, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,09 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,55 (6H, q, J = 7,7 Hz), 0,88 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,96 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,12 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz); 2,07-2,17 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,38 (1H, dd, J = 14,3, 3,5 Hz), 2,39-2,49 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J = 14,3, 7,3 Hz), 2,73 (3H, s), 2,77-2,91 (2H, m), 2,96-3,09 (2H, m), 3,98 (1H, dd, J = 8,9 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 7,3, 3,4 Hz), 5,28-5,38 (1H, m), 5,63 (1H, dd, J = 9,6, 2,3 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 15,9, 8,5 Hz), 6,21-6,28 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,99 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für C₃₉H₆₅F₃NO₅SSi₂ [M+H⁺] 772,4, gefunden 772,4.



Verbindung 29:

[0198] Zu einer Lösung von 40a (1,78g, 2,31 mmol) in THF (25 mL) wurde langsam HF-Pyridin (12,5 mL) bei 0 °C hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die tropfenweise Zugabe von TMSOMe (80 mL) über 10 Minuten bei 0°C gelöscht. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2,5 Stunden kräftig gerührt. Nach dem Konzentrieren und Trocknen unter Hochvakuum für 2 Stunden wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂~50 g, Hexan/EtOAc = 1:1) gereinigt, um 29 (1,20 g, 2,21 mmol, 96%) als ein farbloses Pulver zu ergeben;

$[\alpha]_D^{25}$ -54,6 (c 0,28, CHCl₃); IR (Film) ν 3478, 2974, 2929, 1736, 1689, 1449, 1381, 1318, 1247, 1169, 1113, 1039, 983, 867, 736 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, s), 2,04 (1H, brd, J = 3,8 Hz, -OH), 2,12 (3H, s), 2,25-2,33 (1H, m), 2,38 (1H, dd, J = 15,3, 3,0 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 15,4, 9,8 Hz), 2,54-2,61 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,96 (1H, dd, J = 16,5, 4,5 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 16,3, 6,5 Hz), 3,11 (1H, quint, J = 6,7 Hz), 3,19 (1H, brs, =OH), 3,74 (1H, brs), 4,35 (1H, brd, J = 9,5 Hz), 5,42 (1H, dd, J = 6,2, 4,1 Hz), 5,60 (1H, ddd, J = 15,8, 5,6, 4,5 Hz), 5,66 (1H, dd, J = 15,8, 5,8 Hz), 6,24 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,64 (1H, s), 7,00 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15,1, 16,1, 17,7, 18,5, 19,3, 22,5, 28,8, 31,1, 39,6, 39,7, 45,0, 53,7, 71,4, 75,3, 76,8, 116,7, 120,2, 124,3 [q, ¹J(C,F) = 273,4 Hz], 127,9, 130,2 [q, ³J(C,F) = 6,0 Hz], 130,6 [g, ²J(C,F) = 28,4 Hz], 132,5, 136,7, 152,0, 165,4, 170,2, 218,4; LRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₃₇F₃NO₅S [M+H⁺] 544,2, gefunden 544,1.

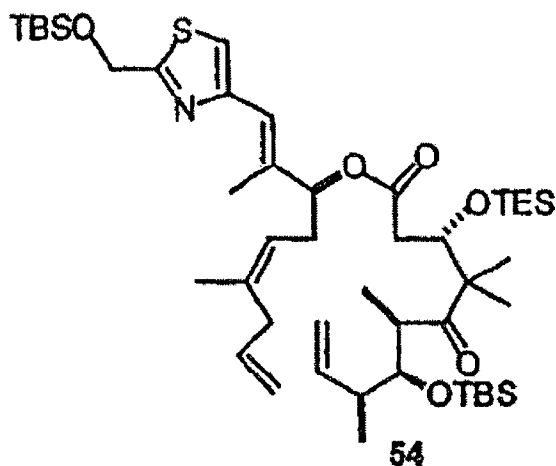


Verbindung 2:

[0199] Zu einer Lösung von 29 (1,22 mg, 2,24 μ mol) und TrisNHNH₂ (26,7 mg, 89,6 μ mol) in ClCH₂CH₂Cl (1 mL) bei 50 °C wurde Et₃N (12,5 μ L, 89,6 μ mol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde durch HPTLC (Hexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 1/1/2) überwacht. Nach dem Rühren für 6,5 Stunden wurden weiteres TrisNHNH₂ (26,7 mg, 89,6 μ mol) und Et₃N (12,5 μ L, 89,6 μ mol) zu der Mischung hinzugefügt. Nach dem Rühren für 14 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und durch ein Kissen von Silicagel filtriert, welches mit EtOAc gespült wurde. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch präparative TLC (Hexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 1/1/2) gereinigt, um 2 (1,16 mg, 2,13 μ mol, 94%) als einen weißen Feststoff zu ergeben;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,08 (3H, s), 1,19 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,25-1,35 (2H, m),

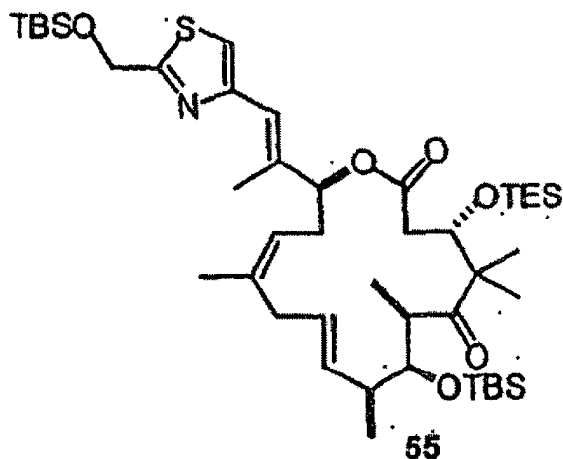
1,37 (3H, s), 1,42-1,55 (2H, m), 1,65-1,82 (2H, m), 2,10 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,21-2,47 (2H, m), 2,27 (1H, dd, $J = 14,2, 2,6$ Hz), 2,48 (1H, dd, $J = 14,3, 10,8$ Hz), 2,70 (3H, s), 2,70-2,28 (1H, m), 3,02 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, -OH), 3,19 (1H, qd, $J = 6,9, 2,2$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 6,2$ Hz, -OH), 3,69-3,72 (1H, m), 4,34 (1H, ddd, $J = 10,8, 6,2, 2,6$ Hz), 5,28 (1H, dd, $J = 10,2, 2,2$ Hz), 6,12 (1H, dd, $J = 10,2, 5,2$ Hz), 6,61 (1H, s), 6,98 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $C_{27}H_{39}F_3NO_5S$ $[M+H]^+$ 546,3, gefunden 546,2.



Verbindung 54:

[0200] Säure 25 und Alkohol 53 wurden mit trockenem Benzen (3 mL \times 2) azeotrop destilliert und vor der Reaktion unter Hochvakuum getrocknet. Zu einer Lösung von Alkohol 53 (68,0 mg, 0,173 mmol) in CH_2Cl_2 (1,3 mL) wurde EDCI (37,8 mg, 0,197 mmol) und DMAP (24,1 mg, 0,197 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Zu der Mischung wurde eine Lösung von Säure 25 (72,6 mg, als 0,123 mmol) in CH_2Cl_2 (0,7 mL) tropfenweise über 5 Minuten bei 0 °C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 1 h wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 2,5 h gerührt. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 30: 1) gereinigt, um 54 (99,5 mg, 0,114 mmol, 92% von t-Butylester) als ein farbloses Öl zu ergeben;

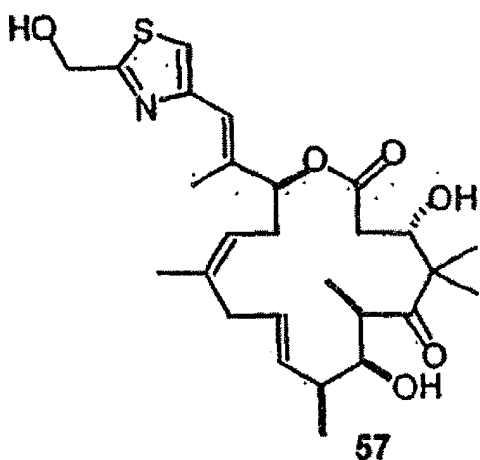
$[\alpha]_D^{25} -23,4$ (c 0,56, $CHCl_3$); IR (Film) ν 2955, 2931, 2880, 1735, 1696, 1506, 1472, 1386, 1362, 1294, 1254, 1174, 1104, 988, 878, 776, 742 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,06 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,14 (6H, s), 0,63 (6H, q, $J = 8,0$ Hz), 0,92 (9H, s), 0,94 (9H, t, $J = 8,0$ Hz), 0,97 (9H, s), 1,02 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,05 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,07 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,67 (3H, s), 2,06 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,05-2,14 (1H, m), 2,30 (1H, dd, $J = 16,9, 7,5$ Hz), 2,33-2,53 (2H, m), 2,50 (1H, dd, $J = 16,9, 2,7$ Hz), 2,76-2,80 (2H, m), 3,07 (1H, quint, $J = 7,0$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz), 4,35 (1H, dd, $J = 7,4, 2,8$ Hz), 4,97 (2H, s), 4,97-5,07 (4H, m), 5,16 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 5,24 (1H, t, $J = 6,9$ Hz), 5,74 (1H, ddt, $J = 16,6, 10,0, 6,5$ Hz), 5,91 (1H, ddd, $J = 17,6, 9,9, 7,7$ Hz), 6,50 (1H, s), 7,06 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -5,2 (2C), -3,7, -3,3, 5,3 (3C), 7,2 (3C), 14,7, 15,2, 18,5, 18,7, 18,9, 20,3, 23,6, 23,7, 26,0 (3C), 26,4 (3C), 31,7, 36,7, 40,1, 43,8, 46,4, 53,3, 63,4, 74,2, 76,5, 79,6, 115,5, 115,6, 116,6, 120,5, 121,3, 135,8, 136,1, 137,4, 140,1, 153,0, 171,5, 172,2, 218,4; LRMS (ESI) berechnet für $C_{47}H_{86}NO_6SSi_3$ $[M+H]^+$ 876,6, gefunden 876,5.



Verbindung 55:

[0201] Eine Lösung von 54 (69,7 mg, 79,5 μmol) in Toluol (158 mL) wurde unter Rückfluss erwärmt und mit einer Lösung von Grubbs' Katalysator (6,7 mg, 7,95 μmol) in Toluol (2 mL) behandelt. Die Mischung wurde 11 Minuten gerührt, auf 0 °C gekühlt und durch ein Kissen aus Silicagel filtriert, welches mit Hexan/EtOAc = 3/1 (280 mL) gespült wurde. Die kombinierten Filtrate wurden konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/ Et_2O = 20:1 bis 15:1) gereinigt, um 55 (18,4 mg, 21,7 μmol , 27%) als ein farbloses Öl zu ergeben;

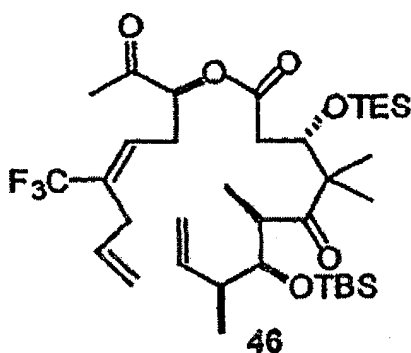
$[\alpha]_D^{24}$ -40,4 (c 0,26, CHCl_3); IR (Film) ν 2955, 2930, 2879, 1740, 1694, 1472, 1387, 1362, 1253, 1200, 1107, 1007, 838, 776, 742 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,15 (6H, s), 0,57 (6H, q, J = 7,9 Hz), 0,88 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,95 (9H, s), 0,97 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,12 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,69 (3H, s), 2,06-2,30 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,6, 3,6 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 14,9, 3,1 Hz), 2,63-2,75 (2H, m), 2,97-3,06 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,6, 7,7 Hz), 3,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,9 Hz), 4,97 (2H, s), 5,22 (1H, dd, J = 8,7, 5,2 Hz), 5,33-5,44 (2H, m), 5,70 (1H, dd, J = 15,6, 8,1 Hz), 6,57 (1H, s), 7,07 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{82}\text{NO}_6\text{SSi}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 848,5, gefunden 848,5.



Verbindung 57:

[0202] Zu einer Lösung von 55 (61,8 mg, 72,8 μmol) in THF (2 mL) wurde HF-Pyridin (1 mL) bei 0 °C hinzugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur für 3,2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch tropfenweise Zugabe von TMSOMe (15 mL) bei 0 °C gelöscht. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Nach dem Konzentrieren und Trocknen unter Hochvakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 1:3) gereinigt, um 57 (32,4 mg, 64,1 μmol , 88%) als einen weißen Feststoff zu ergeben;

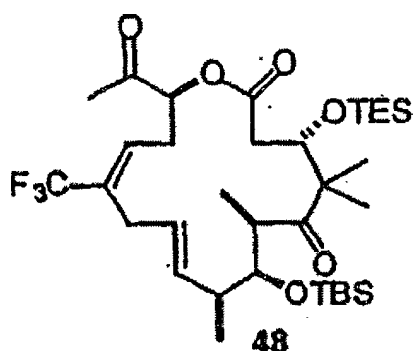
$[\alpha]_D^{25}$ -108,4 (c 0,285, CHCl_3); IR (Film) ν 3422, 2968, 2919, 2729, 1689, 1449, 1377, 1252, 1152, 1064, 978 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,32 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,31-2,40 (3H, m), 2,43 (1H, dd, J = 15,5, 3,5 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 15,5, 9,5 Hz), 2,55-2,67 (2H, m), 2,95 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 3,13 (1H, quint, J = 6,6 Hz), 3,34 (1H, brs, -OH), 3,75 (1H, dd, J = 6,6, 2,4 Hz), 4,06 (1H, brs, -OH), 4,33 (1H, dd, J = 9,4, 3,0 Hz), 4,92 (2H, s), 5,18 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,33 (1H, dd, J = 8,0, 2,5 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 15,8, 6,4 Hz), 5,59 (1H, ddd, J = 15,8, 6,6, 5,0 Hz), 6,63 (1H, s), 7,13 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15,3, 16,3, 17,8, 19,2, 22,8, 23,7, 31,9, 35,1, 39,7, 40,2, 45,0, 53,4, 61,8, 71,7, 75,8, 78,1, 116,7, 119,0, 120,5, 130,0, 131,2, 137,6, 138,9, 152,5, 170,0, 170,7, 218,7; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 528,2, gefunden 528,0:



Verbindung 46:

[0203] Rohe Säure 25 (4,65 g, als 7,27 mmol) und Alkohol 44 (2,18 g, 9,84 mmol) wurden mit trockenem Benzen azeotrop destilliert und vor der Reaktion unter Hochvakuum getrocknet. Zu einer Lösung von Alkohol 44 (2,18 g, 9,84 mmol) in CH_2Cl_2 (65 mL) wurde EDCI (2,09 g, 10,9 mmol) und DMAP (1,33 g, 10,9 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Zu der Mischung wurde eine Lösung der rohen Säure 25 (4,65 g, als 7,27 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL + 5 mL Spülung) tropfenweise über 20 Minuten bei 0 °C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 40 Minuten wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 160 g, Hexan/EtOAc = 20:1) gereinigt, um 46 (4,85 g, 6,87 mmol, 94% aus t-Butylester) als ein farbloses Öl zu ergeben;

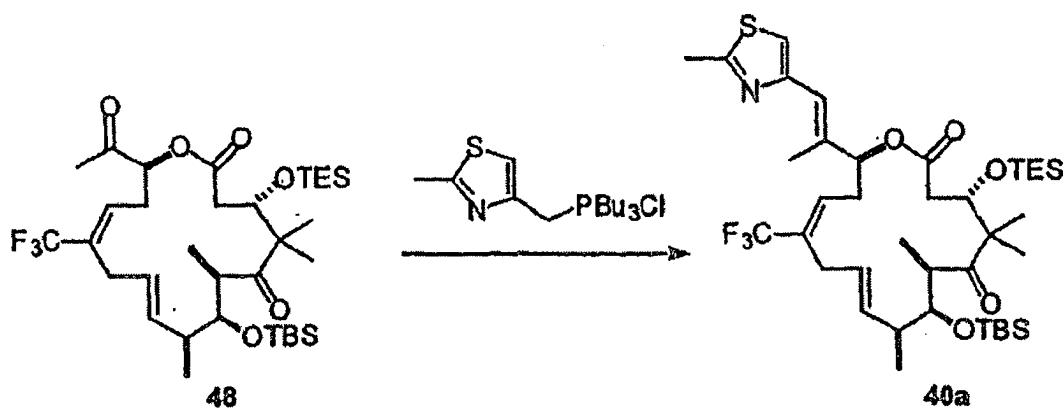
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,60 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,93 (9H, s), 0,94 (9H, t, J = 8,0 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,11 (3H, s), 1,23 (3H, s), 2,05-2,14 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 16,9, 7,0 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 17,0, 3,6 Hz), 2,56-2,64 (2H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 3,06 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 7,3, 2,0 Hz), 4,38 (1H, d, J = 7,0, 3,4 Hz), 4,97-5,14 (5H, m), 5,75 (1H, ddt, J = 16,0, 9,9, 6,2 Hz), 5,92 (1H, ddd, J = 17,8, 10,5, 7,8 Hz), 6,21 (1H, td, J = 7,2, 1,5 Hz); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{F}_3\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 727,4, gefunden 727,3.



Verbindung 48:

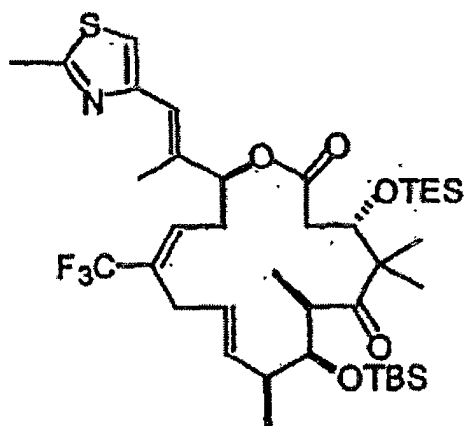
[0204] Eine Lösung von 46 (510,0 mg, 0,723 mmol) in Toluol (500 mL) wurde unter Rückfluss erwärmt und mit einer Lösung von Grubbs' Katalysator (92,1 mg, 0,109 mmol) in Toluol (10 mL) behandelt. Die Mischung wurde für 17 Minuten unter Rückfluss gerührt und sofort auf 0 °C abgekühlt und bei 0 °C gehalten, vor der Filtration durch ein Kissen aus Silicagel. Eine zweite Charge von Dien (510,0 mg, 0,723 mmol) wurde identisch und gleichzeitig hergestellt. Die kombinierten Reaktionsmischungen wurden durch ein Kissen aus Silicagel (100 g) filtriert, welches mit Hexan/EtOAc = 3/1 (1,4 L) gespült wurde. Die kombinierten Filtrate wurden konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 ~65g, Hexan/ Et_2O = 10:1 bis 5:1) gereinigt, um 48 (742,4 mg, 1,10 mmol, 76%) als ein farbloses Öl zu ergeben;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (3H), 0,10 (3H, s), 0,60 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,93 (9H, s), 0,94 (9H, t, J = 7,8 Hz), 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,08 (3H, s), 1,13 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J = 15,5, 5,0 Hz), 2,68-2,75 (2H, m), 2,76 (1H, dd, J = 15,6, 6,4 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 15,6, 5,7 Hz), 2,97 (1H, dq, J = 8,3, 6,9 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 15,6, 6,3 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 4,36 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,30-5,39 (2H, m), 5,58 (1H, dd, J = 15,5, 8,0 Hz), 6,13 (1H, brt, J = 7,2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,6, -3,6, 5,4 (3C), 7,0 (3C), 17,5, 18,5, 19,0, 21,6, 23,5, 26,3 (3C), 26,5, 28,6, 29,1, 41,0, 42,3, 47,3, 54,1, 74,2, 76,8, 77,7, 124,0 [$^1\text{J}(\text{C},\text{F})$ = 273,7 Hz], 126,0, 128,7 [$^3\text{J}(\text{C},\text{F})$ = 5,9 Hz], 132,2 [$^2\text{J}(\text{C},\text{F})$ = 28,1 Hz], 133,8, 170,5, 204,1, 216,1; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{F}_3\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 699,4, gefunden 699,4.

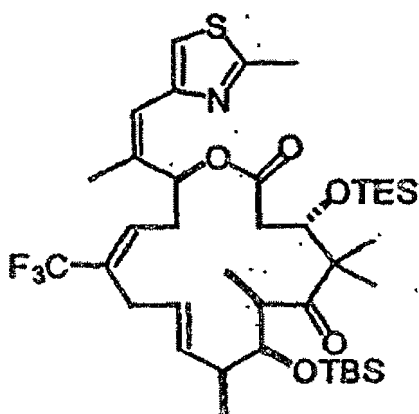


Verbindung 40a (über Wittig Reaktion von Keton 48):

[0205] Keton 48 wurde mit Benzen (5 mL × 2) azeotrop destilliert und dann unter Hochvakuum für 0,5 Stunden getrocknet. Zu einer Lösung von Wittig-Salz (907 mg, 2,59 mmol) in THF (19 mL) wurde t-BuOK (2,4 mL einer 1,0 M Lösung in THF, 2,43 mmol) tropfenweise über 5 Minuten bei 0 °C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0 °C für 0,5 Stunden gerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Zu der Mischung wurde tropfenweise eine Lösung von Keton 48 (1,10 g, 1,62 mmol) in THF (13 mL) über 10 Minuten hinzugefügt und der resultierenden Mischung wurde ermöglicht, sich auf –20 °C über 2 Stunden zu erwärmen. Die Reaktion wurde mit gesättigtem, wässrigem NH₄Cl (15 mL) gelöscht und mit EtOAc (50 mL × 3) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/Et₂O = 20:1 bis 10:1) gereinigt, um das gewünschte 16(E)-Isomer 40a (940 mg, 1,22 mmol, 75%) zusammen mit dem ungewünschten 16(Z)-Isomer 40b (140,9 mg, 0,182 mmol, 11 %), beide als farblose Öle zu ergeben;

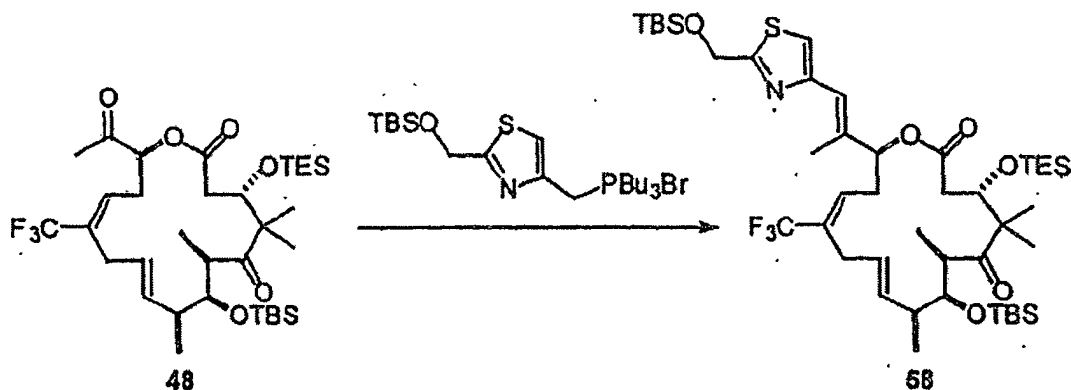
**40a**

$[\alpha]_D^{26}$ –17,1 (c 0,14, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,09 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,55 (6H, q, J = 7,7 Hz), 0,88 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,96 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,12 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,07-2,17 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,38 (1H, dd, J = 14,3, 3,5 Hz), 2,39-2,49 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J = 14,3, 7,3 Hz), 2,73 (3H, s), 2,77-2,91 (2H, m), 2,96-3,09 (2H, m), 3,98 (1H, dd, J = 8,9 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 7,3, 3,4 Hz), 5,28-5,38 (1H, m), 5,63 (1H, dd, J = 9,6, 2,3 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 15,9, 8,5 Hz), 6,21-6,28 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,99 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ –3,4, –3,3, 5,5 (3C), 7,0 (3C), 14,6, 17,1, 18,7, 19,4, 19,9, 21,3, 24,8, 26,4 (3C), 29,6, 32,8, 42,0, 42,1, 48,2, 54,1, 73,4, 76,9, 77,8, 117,0, 121,6, 124,3 [¹J(C,F) = 273,5 Hz], 127,2, 130,6 [²J(C,F) = 28,2 Hz], 130,8 [³J(C,F) = 6,1 Hz], 133,2, 136,5, 152,3, 165,0, 170,1, 217,1; HRMS (ESI) berechnet für C₃₉H₆₅F₃NO₅SSi₂ [M+H⁺] 772,4074, gefunden 772,4102.

**40b**

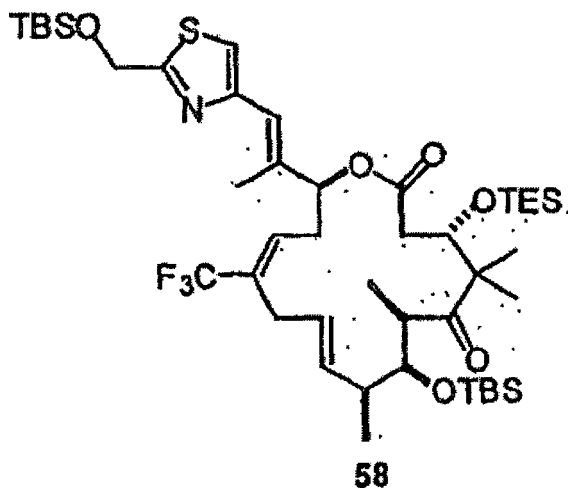
$[\alpha]_D^{25}$ 62,7 (c 0,33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,09 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,49 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,85 (9H, t, J = 7,8 Hz), 0,97 (9H, s), 0,99 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,11 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,00 (3H, s), 2,03-2,13 (1H, m), 2,35 (1H, dd, J = 14,3, 3,0 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 14,3, 7,8 Hz), 2,41-2,50 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,71-2,90 (2H, m), 2,98-3,12 (2H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 7,7, 2,8 Hz), 5,33 (1H, ddd, J = 15,6, 8,9, 4,1 Hz), 5,82 (1H, dd, J = 15,6, 8,4 Hz), 6,29 (1H, s), 6,33-6,40 (1H, m), 6,94

(1H, m), 7,09 (1H, brd; J = 8,4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3,2, -3,2, 5,5 (3C), 7,0 (3C), 1,7,2, 18,7; 19,3, 19,6, 20,0, 22,3, 24,9, 26,4 (3C), 29,7, 32,9, 41,9, 42,0, 48,6, 54,0, 72,2, 73,3, 77,0, 116,7, 120,7, 124,5 [$^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 273,3$ Hz], 127,9, 129,7 [$^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 28,0$ Hz], 131,9 [$^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 6,1$ Hz], 132,9, 136,6, 152,1, 165,4, 170,2, 217,4; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{F}_3\text{NO}_5\text{SSi}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 772,4, gefunden 772,4.

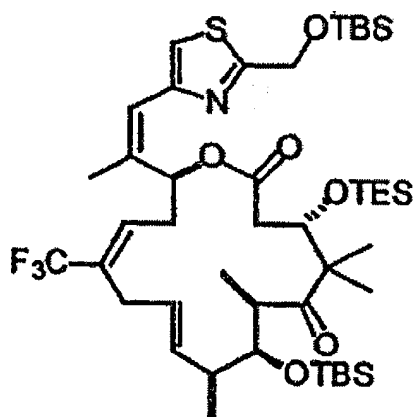


Verbindung 58 (über Wittig Reaktion von Keton 48):

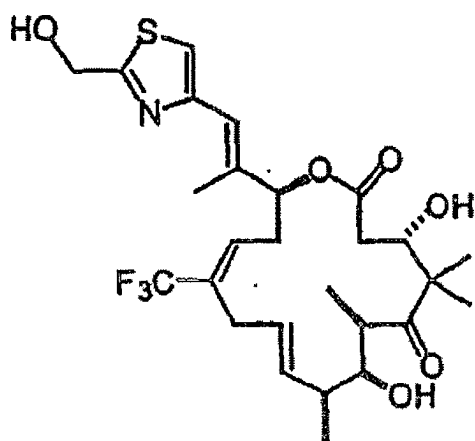
[0206] Keton 48 wurde mit Benzen (5 mL \times 2) azeotrop destilliert und dann unter Hochvakuum für 0,5 Stunden getrocknet. Zu einer Lösung von Wittig-Salz (1,19 g, 2,27 mmol) in THF (18 mL) wurde t-BuOK (2,2 mL einer 1,0 M Lösung in THF, 2,20 mmol) tropfenweise über 5 Minuten bei 0 °C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0 °C für 20 Minuten gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Zu der Mischung wurde tropfenweise eine Lösung von Keton (1,06 g, 1,51 mmol) in THF (10 mL + 2 ml Spülung) über 10 Minuten hinzugefügt und der resultierenden Mischung wurde ermöglicht, sich auf -20 °C über 2 Stunden zu erwärmen. Die Reaktion wurde mit gesättigtem, wässrigem NH_4Cl (15 mL) gelöscht und mit EtOAc (50 mL \times 3) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 -65 g, Hexan/ Et_2O = 30:1 bis 20:1) gereinigt, um das gewünschte 16(E)-Isomer 58 (1,01 g, 1,11 mmol, 74%) zusammen mit dem ungewünschten 16(Z)-Isomer 58a (154,5 mg, 0,182 mmol, 11 %), beide als farblose Öle zu ergeben;



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,15 (6H, s), 0,55 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,87 (9H, t, J = 8,0 Hz), 0,96 (9H, s), 0,97 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,12 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,07-2,16 (1H, m), 2,18 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 14,4, 3,3 Hz), 2,34-2,46 (1H, m), 2,49 (1H, dd, J = 14,4, 7,4 Hz), 2,78-2,90 (2H, m), 2,97-3,09 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 7,3, 3,3 Hz), 4,97 (2H, s), 5,33 (1H, ddd, J = 15,8, 8,6, 4,9 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 15,8, 8,2 Hz), 6,22-6,27 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,09 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5,3 (2C), -3,4, -3,3, 5,5 (3C), 7,0 (3C), 14,6, 17,1, 18,4, 18,7, 19,8, 21,3, 24,8, 25,9 (3C), 26,4 (3C), 29,6, 32,9, 42,0, 42,1, 48,2, 54,1, 63,4, 73,4, 76,9, 77,8, 117,2, 121,7; 124,3 [q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 273,6$ Hz], 127,2, 130,7 [g, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 27,5$ Hz], 130,8 [g, $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 6,2$ Hz], 133,2, 136,4, 152,6, 170,1, 172,4, 217,1; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{F}_3\text{NO}_6\text{SSi}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 924,5, gefunden 924,5.

**58a**

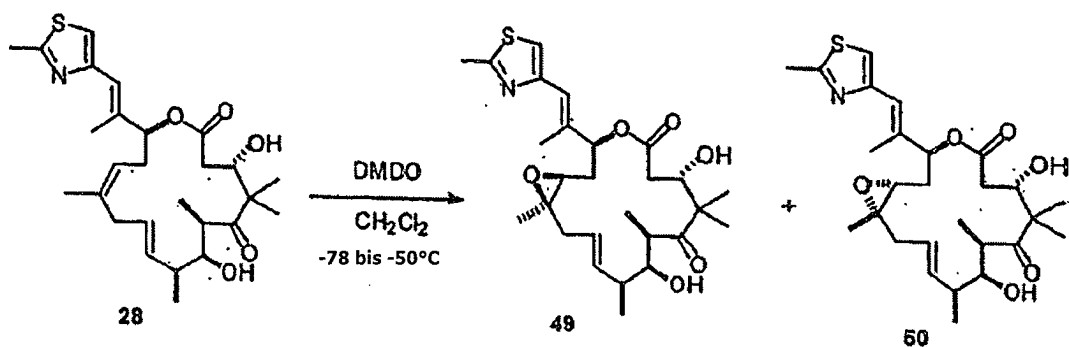
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,16 (6H, s), 0,48 (6H, q, $J = 7,8$ Hz), 0,84 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 0,97 (18H, s), 0,98 (3H, s), 1,06 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,11 (3H, s), 1,20 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,00 (3H, s), 2,03-2,11 (1H, m), 2,33 (1H, dd, $J = 14,1, 2,8$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 14,0, 7,8$ Hz), 2,40-2,48 (1H, m), 2,76-2,89 (2H, m), 2,97-3,10 (2H, m), 3,99 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 4,57 (1H, dd, $J = 7,8, 2,6$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,33 (1H, ddd, $J = 15,6, 9,1, 3,8$ Hz), 5,82 (1H, dd, $J = 15,6, 8,3$ Hz), 6,30 (1H, s), 6,32-6,38 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 11,0, 2,3$ Hz); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{45}\text{N}_7\text{F}_3\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 924,5, gefunden 924,5.

**59**

Verbindung 59:

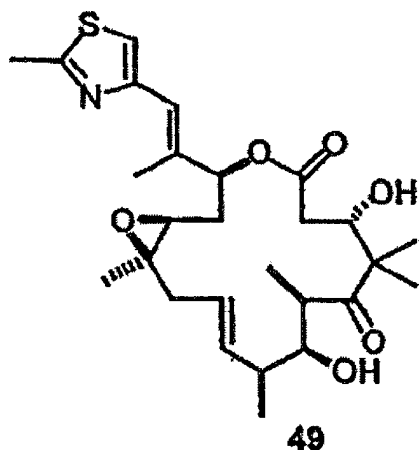
[0207] Zu einer Lösung von 58 (1,04 g, 2,25 mmol) in THF (22 mL) wurde langsam HF-Pyridin (11 mL) bei 0°C hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4,3 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die tropfenweise Zugabe von TMSOMe (75 mL) über 10 Minuten bei 0 °C gelöscht. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4,2 h kräftig gerührt. Nach dem Konzentrieren und Trocknen unter Hochvakuum für 1 Stunde wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie ($\text{SiO}_2 \sim 25$ g, Hexan/EtOAc = 3:4 bis 1:2) gereinigt, um 59 (615,7 mg, 1,00 mmol, 96%) als ein farbloses Pulver zu ergeben;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -57,7$ (c 1,20, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,25 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,36 (3H, s), 1,90 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, OH), 2,08 (3H, s), 2,23-2,32 (1H, m), 2,34 (1H, dd, $J = 15,7, 2,4$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 15,7, 10,1$ Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,04 (1H, quintet, $J = 6,8$ Hz), 3,72 (1H, td, $J = 7,0, 3,0$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 5,7$ Hz, OH), 4,38 (1H, ddd, $J = 10,1, 5,7, 2,4$ Hz), 4,90 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,10 (1H, t, $J = 6,1$ Hz, OH), 5,44 (1H, t, $J = 4,7$ Hz), 5,60 (1H, dd, $J = 15,9, 4,4$ Hz), 5,66 (1H, dd, $J = 15,9, 5,0$ Hz), 6,28 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,73 (1H, s), 7,16 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 560,2, gefunden 560,1.



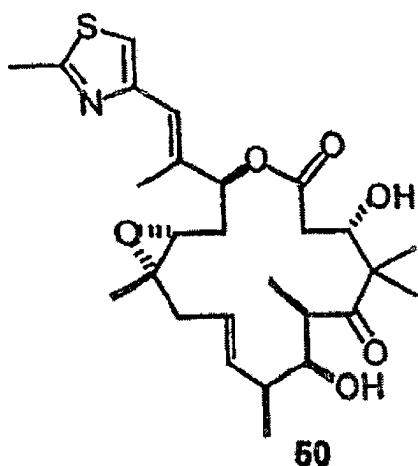
Vergleichsverbindungen 49 und 50:

[0208] Eine Lösung von 28 (12,2 mg, 24,9 μmol) in CH_2Cl_2 (1,25 mL) wurde auf -78°C gekühlt und mit einer gekühlten Lösung von DMDO (-78°C , 0,06 M in Aceton, 914 μL , 54,8 μmol) behandelt. Der Mischung wurde ermöglicht sich auf -50°C zu erwärmen und wurde bei -50°C für 2,7 Stunden gerührt. Das überschüssige DMDO wurde bei -50°C durch die Zugabe von Dimethylsulfid (117 μL) gelöscht und die Mischung wurde bei dieser Temperatur für 0,5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/2) ergab das β -Epoxid 49 (3,0 mg, 5,93 μmol , 24%) und α -Epoxid 50 (7,9 mg, 15,6 μmol , 63%), beide als farblose Feststoffe.



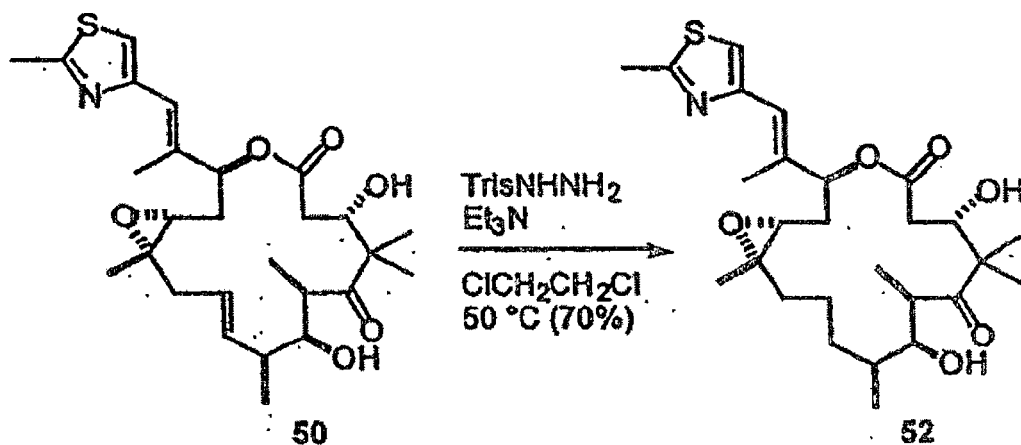
Vergleichsverbindungen 49:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (3H, s), 1,11 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,14 (3H, d, $J = -6,9$ Hz), 1,34 (3H, s), 1,36 (3H, s), 2,00 (1H, ddd, $J = 15,1, 7,3, 4,0$ Hz), 2,14 (1H, dt, $J = 15,1, 5,2$ Hz), 2,14 (3H, s), 2,21 (1H, dd, $J = 14,6, 8,0$ Hz), 2,33 (1H, dd, $J = 14,7, 4,8$ Hz), 2,47 (1H, dd, $J = 13,8, 3,3$ Hz), 2,59 (1H, dd, $J = 13,8, 9,4$ Hz), 2,73 (3H, s), 2,77 (1H, brs, OH), 2,93 (1H, dd, $J = 7,3, 4,8$ Hz), 3,34 (1H, qd, $J = 6,9, 3,7$ Hz), 3,75-3,82 (1H, m), 4,12-4,24 (2H, m, einschließlich OH), 5,54 (1H, ddd, $J = 15,7, 7,4, 5,0$ Hz), 5,54-5,60 (1H, m), 5,64 (1H, dd, $J = 15,7, 5,6$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,01 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 506,3, gefunden 506,3.



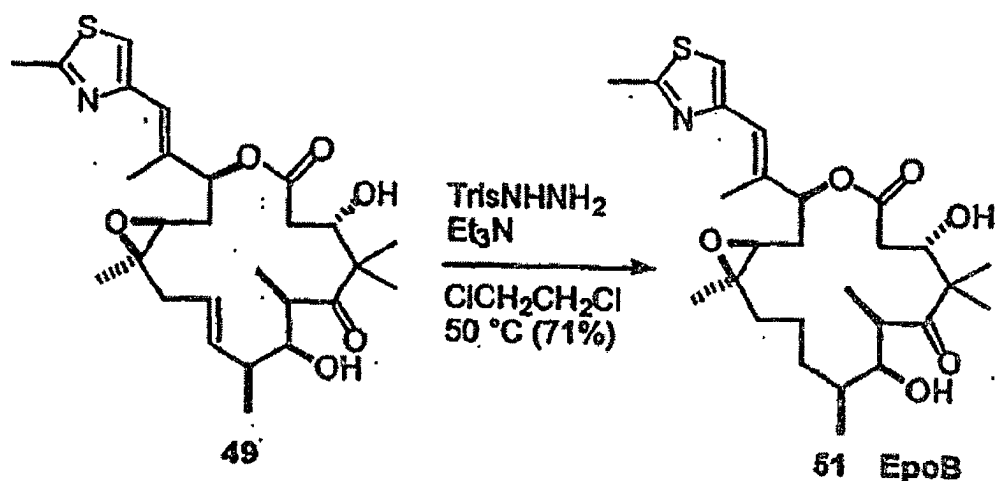
Vergleichsverbindungen 50:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,00 (3H, s), 1,04 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,35 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,87 (1H, dt, $J = 15,0, 9,2$ Hz), 2,03 (1H, dd, $J = 13,9, 9,2$ Hz), 2,13 (3H, s), 2,13-2,19 (1H, m), 2,36 (1H, dd, $J = 13,9, 3,4$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 12,2, 2,1$ Hz), 2,42-2,51 (1H, m), 2,49 (1H, dd, $J = 12,4, 10,9$ Hz), 2,69 (1H, d, $J = 2,7, 20$ Hz), 2,72 (3H, s), 3,06 (1H, dd, $J = 9,7, 3,1$ Hz), 3,54 (1H, qd, $J = 7,0, 2,0$ Hz), 3,76-3,80 (1H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 4,31 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 15,5, 8,7$ Hz), 5,60 (1H, ddd, $J = 15,1, 9,4, 3,4$ Hz), 5,71 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,63 (1H, s), 6,99 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 528,2, gefunden 528,2.



Vergleichsverbindungen 52:

[0209] Zu einer Lösung von 50 (1,7 mg, 3,4 μmol) und TrisNHNH_2 (40,1 mg, 0,134 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,8 mL) bei 50°C wurde Et_3N (18,7 μL , 0,134 mmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde durch HPTLC (Hexan/ $\text{EtOAc} = 1/2$) überwacht. Nach dem Rühren für 4 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt, mit EtOAc verdünnt und durch ein Kissen aus Silicagel filtriert, welches mit EtOAc gespült wurde. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch präparative TLC (Hexan/ $\text{EtOAc} = 1/2$) gereinigt, um 52 (1,2 mg, 2,4 μmol , 70%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0,95 (3H, d, $J = 7,1$ Hz); 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,28 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,35-1,44 (1H, m), 1,45-1,59 (4H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,86 (1H, dt, $J = 15,3, 9,5$ Hz), 2,10 (1H, dd, $J = 15,3, 3,6$ Hz), 2,13 (3H, s), 2,40 (1H, dd, $J = 12,5, 2,5$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 12,5, 11,0$ Hz), 2,74 (3H, s), 2,80 (1H, brs, OH), 3,07 (1H, dd, $J = 10,3, 3,3$ Hz), 3,34 (1H, qd, $J = 7,0, 1,0$ Hz), 3,89 (1H, brs, OH), 4,03-4,09 (1H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 5,69 (1H, d, $J = 9,1$ Hz); 6,63 (1H, s), 7,00 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 530,3, gefunden 530,2.



Vergleichsverbindungen 51:

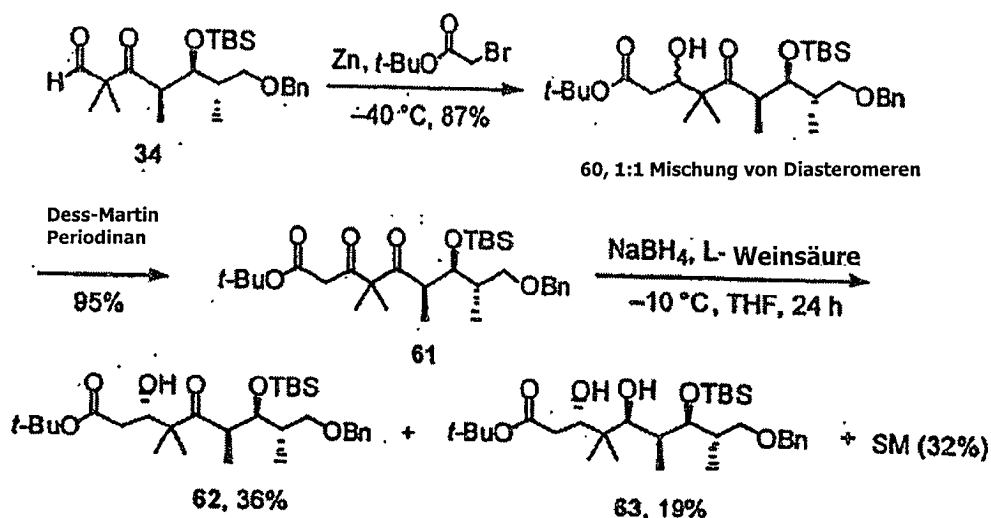
[0210] Zu einer Lösung von 49 (0,7 mg, 1,38 μmol) und TrisNHNH_2 (20,6 mg, 69 μmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,4 mL) bei 50°C wurde Et_3N (9,6 μL , 69 μmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde durch HPTLC (Hexan/ EtOAc = 1/2) überwacht. Nach dem Rühren für 6 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt, mit EtOAc verdünnt und durch ein Kissen aus Silicagel filtriert, welches mit EtOAc gespült wurde. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch präparative TLC (Hexan/ EtOAc = 1/2) gereinigt und ergab 51 (0,5 mg, 0,985 μmol , 71 %) als einen weißen Feststoff. Die Spektraldaten von 51 waren identisch mit jenen, die für EpoB berichtet wurden.

Beispiel 2: Alternative synthetische Strategien für das Synthetisieren von Zwischenprodukten von Epothilonen

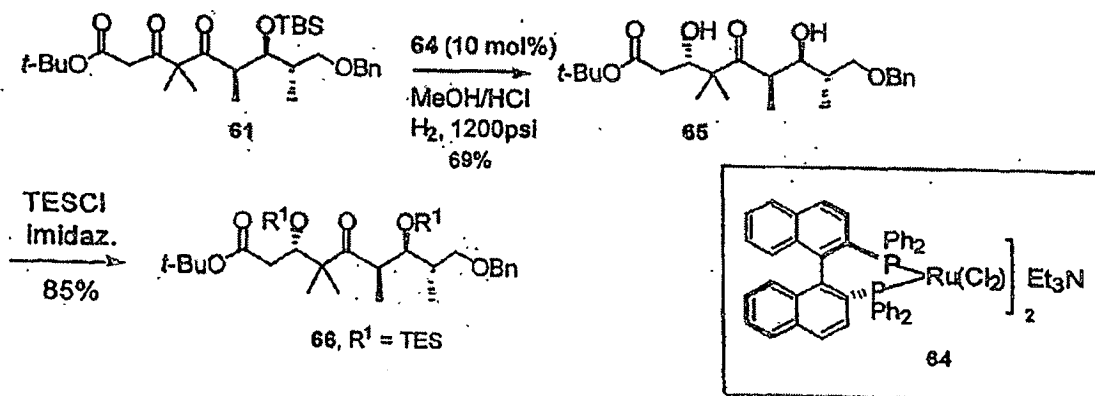
[0211] Die folgenden Beispiele bieten Verfahren zum Herstellen von verschiedenen Zwischenprodukten bei der Synthese von Epothilon-Analoga.

[0212] Optimierung der Synthese von 9,10-Dehydro-Epothilonen

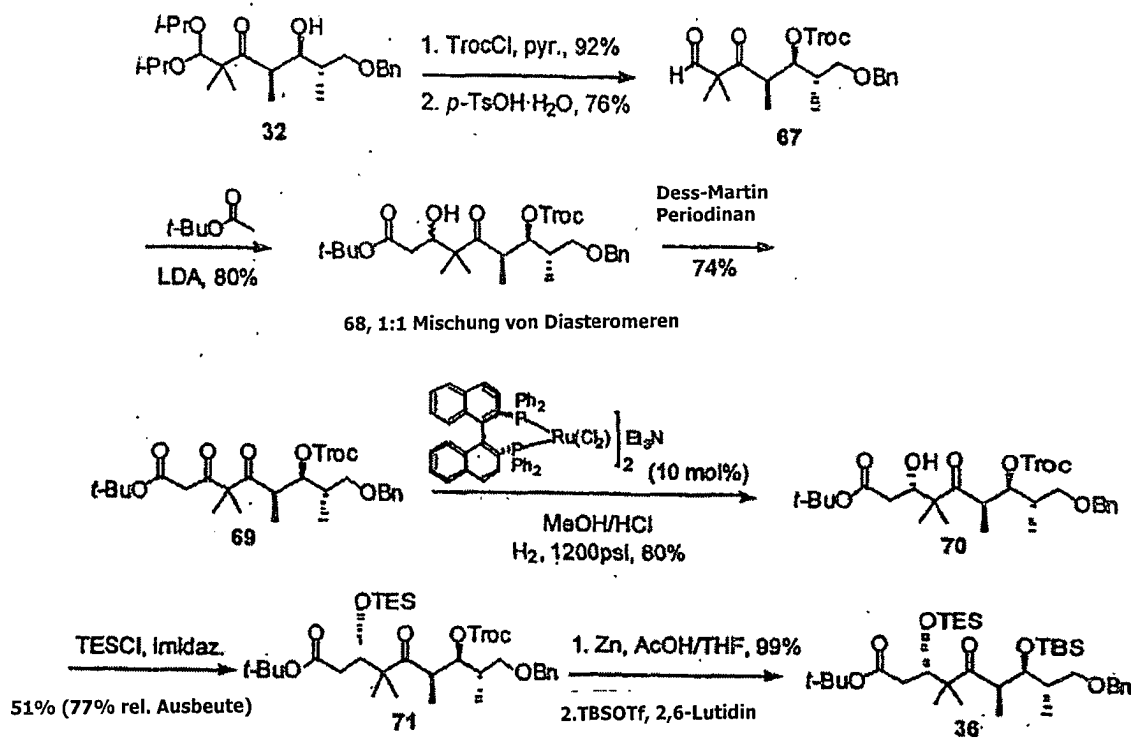
Beispiel 1:



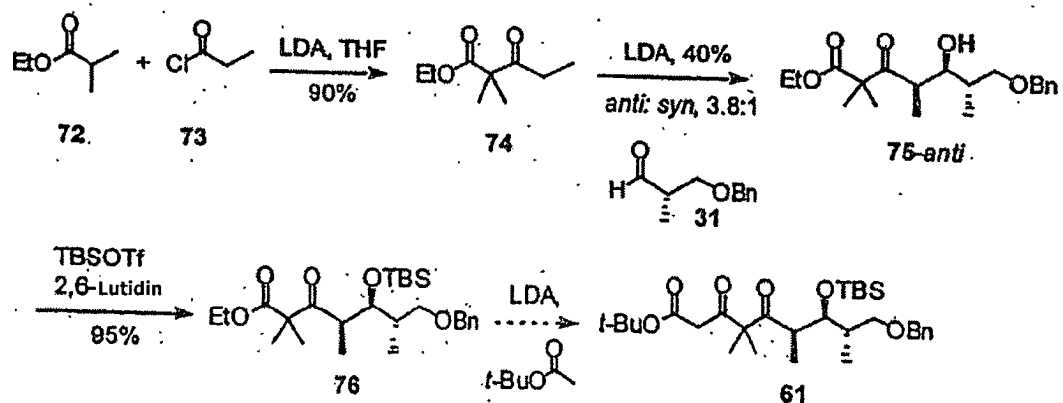
Beispiel 2: Noyori-Reduktionen



Beispiel 3: Noyori-Reduktionen

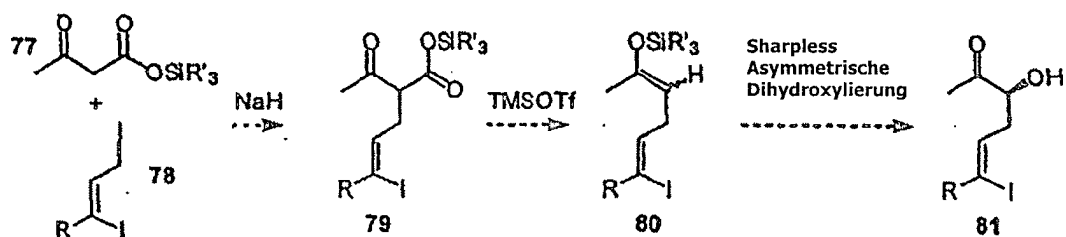


Beispiel 4: Alternative Synthese des Schlüssel-Diketons

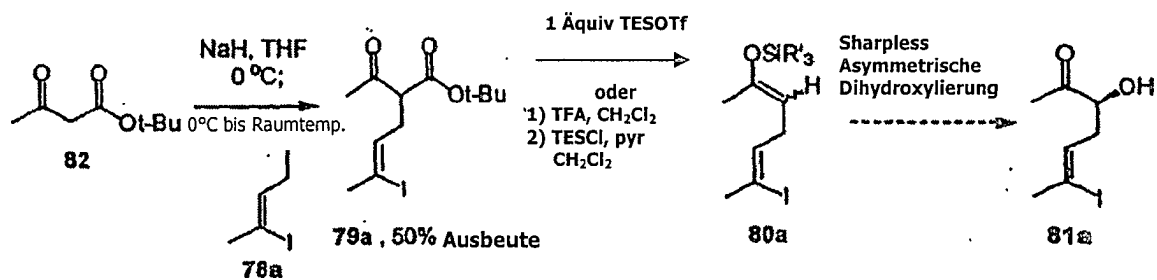


Beispiel 5:

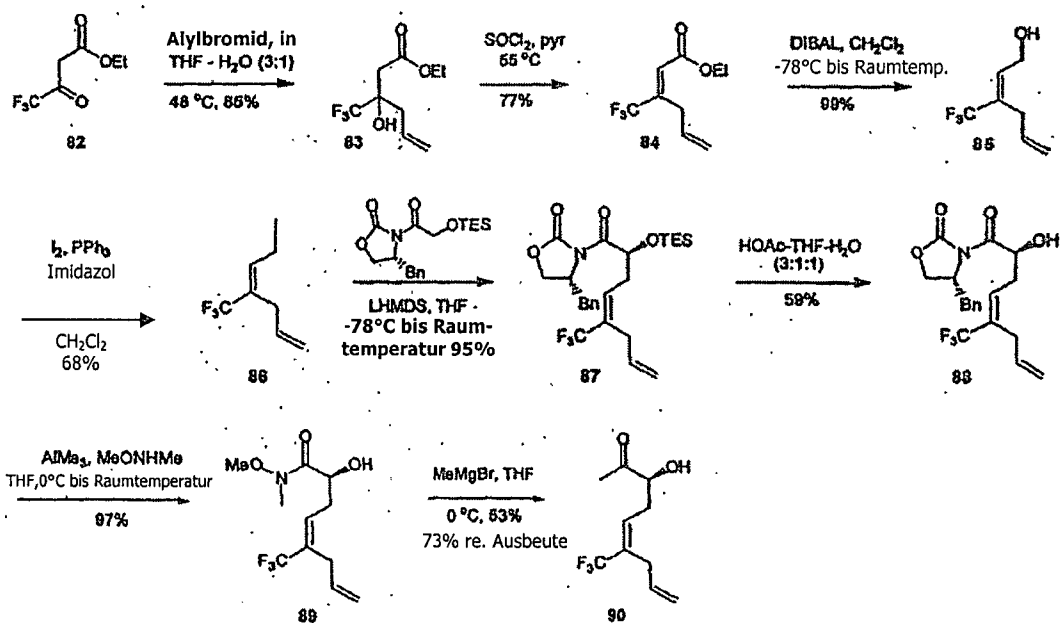
Ansatz 1: Silyl-Gruppen Migration – Decarboxylierung



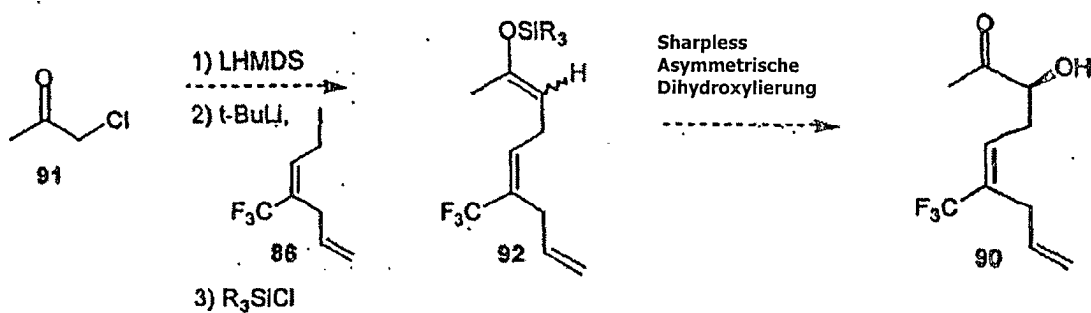
Ansatz 2: Decarboxylierung – Silyl-Gruppen-Einbau



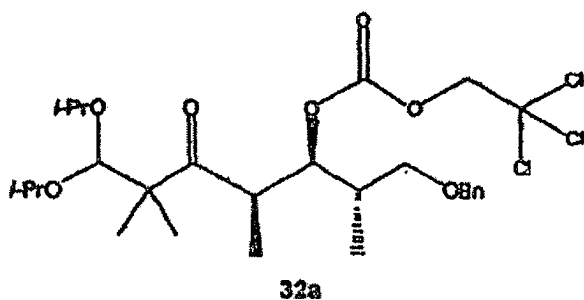
Beispiel 6: Evans-Hilfsansatz für die Synthese von 2-Hydroxyketon



Beispiel 7: Kowalsky-Sharpless-Ansatz für die Synthese von 2-Hydroxyketon



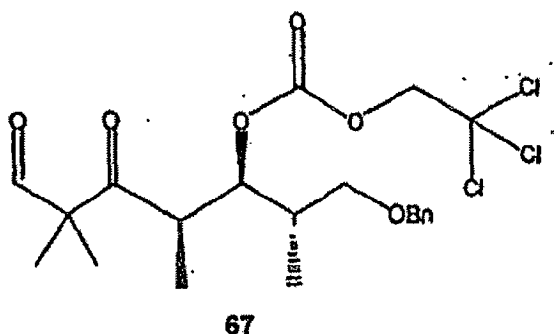
Experimentelles



Carbonsäure-1-(2-benzyloxy-1-methylethyl)-5,5-diisopropoxy-2,4,4-trimethyl-3-oxopentylester 2,2,2-trichlorethylester (**32a**)

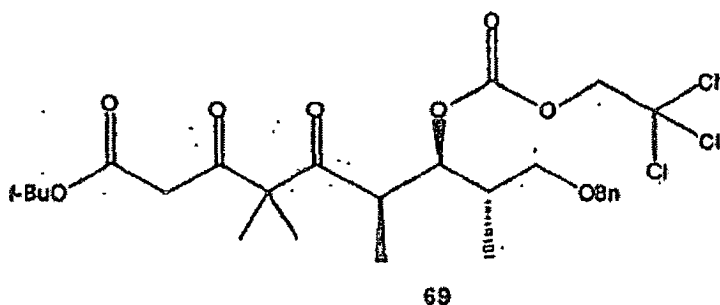
[0213] Zu einer Lösung von 7-Benzyloxy-5-hydroxy-1,1-diisopropoxy-2,2,4,6-tetramethylheptan-3-on **32** (1,0g, 2,4mmol) und Pyridin (0,8 mL, 7,3 mmol) in CH₂Cl₂ (10,0 mL) bei 0 °C wurde 2,2,2-Trichlorethylchloroform (668,0 µL, 4,9 mmol) hinzugefügt und der Mischung wurde dann ermöglicht, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Nach 1 Stunde wurde die Reaktionsmischung mit Salzlösung gelöscht und dann mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient Hexan zu Hexan/EtOAc 93:7) gereinigt, um **32a** (1,285 g, 92%) als ein klares Öl zu ergeben: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03-1,09 (m, 12H),

1,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 1,19-1,21 (m, 6H), 1,97-2,11 (m, 1H), 3,2 (dd, $J = 6,2$ and $9,0$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 4,8$ and $9,1$ Hz, 1H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,82 (qd, $J = 3,6$ and $5,9$ Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11,9, 15,0, 18,8, 21,4, 21,7, 22,3, 23,2, 23,4, 35,7, 42,5, 53,4, 53,9, 69,4, 70,9, 71,4, 73,3, 81,3, 94,7, 103,4, 127,5, 127,6, 128,2, 138,2, 154,0, 215,6; IR (Film, NaCl, cm^{-1}) 2966, 1760, 1698, 1247; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 605,2, gefunden 605,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -20,4$ ($c = 1,0$, CHCl_3).



Carbonsäure 1-(2-benzyloxy-1-methylethyl)-2,4,4-trimethyl-3,5-dioxopentylester 2,2,2-trichlorethylester (67)

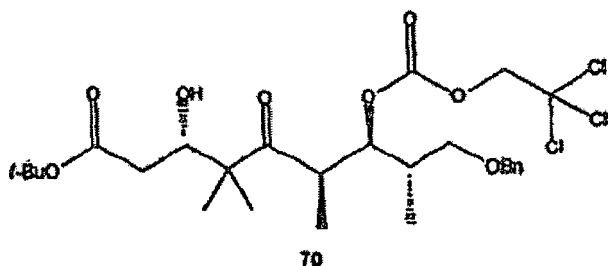
[0214] Zu einer Lösung von 32a (1,28 g, 2,25 mmol) in 4:1 THF/ H_2O (25 mL) wurde p-TsOH (111,0 mg, 0,6 mmol) hinzugefügt. Nach dem Erwärmen bei 70°C , 5 h wurde die Mischung in kalte (0°C) gesättigte NaHCO_3 wässrige Lösung (12 mL) geschüttet und dann mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient Hexan zu Hexan/EtOAc 84:16) gereinigt, um 67 (793,2 mg, 76%) als ein klares Öl zu ergeben: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H), 1,0 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,97-2,04 (m, 1H), 3,24 (dd, $J = 4,8$ und $9,2$ Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,8$ und $9,2$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 5H), 9,49 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12,0, 14,8, 19,5, 19,6, 35,4, 43,3, 60,9, 71,1, 73,3, 80,37, 94,5, 127,7, 127,8, 128,3, 137,9, 154,1, 201,0, 210,1; IR (Film, NaCl, cm^{-1}) 2973, 2880, 1758, 1701; 1453, 1380, 1248; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 503,0, gefunden 503,0; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18,5$ ($c = 0,8$, CHCl_3).



9-Benzyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-3,5-dioxo-7-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy)-nonansäure tert-butylester (69)

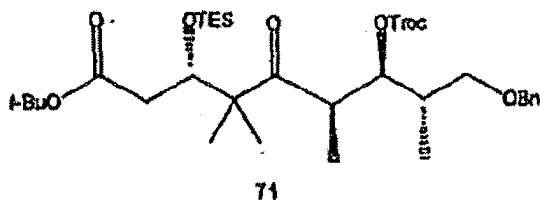
[0215] Zu einer Lösung von LDA (1,17 mmol, 0,3 M in Et_2O) bei -78°C wurde t-Butylacetat (1,0 mmol, 135,0 μL) hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 67 (464,0 mg, 1 mmol) in Et_2O (2 mL) langsam über 15 Minuten hinzugefügt. Nach dem Rühren für 1 Stunde wurde die Reaktion mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung gelöscht und dann mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient Hexan zu Hexan/EtOAc 86:14) gereinigt, um 68 (1:1 epimere Mischung, 461,4 mg, 80%) als ein klares Öl zu ergeben: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 1,02-1,10 (m, 18H), 1,38 (s, 18H), 1,97-2,2 (m, 2H), 2,27-2,31 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 3H), 3,39-3,48 (m, 5H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 4H), 4,58-4,73 (m, 4H), 4,97 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11,9, 12,7, 14,9, 15,2, 18,7, 19,3, 21,4, 21,6, 28,0, 35,6, 37,4, 41,7, 42,0, 51,8, 51,9, 71,3, 71,3, 72,5, 73,0, 73,3, 73,3, 80,6, 81,2, 81,3, 94,6, 127,5, 127,7, 127,8, 128,3, 138,0, 138,1, 154,0, 154,1, 172,3, 172,4, 216,0, 216,3; IR (Film, NaCl, cm^{-1}) 3509, 2975, 1759, 1707, 1368, 1248, 1152; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 619,1, gefunden 619,2.

[0216] Zu einer Lösung von 68 (350,0 mg, 0,6 mmol) bei 0° C in CH₂Cl₂ (10 mL) wurde Dess-Martin-Periodinan (398,0 mg, 0,9 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann in eine gut-gerührte Mischung von 1:1 gesättigtem Na₂S₂O₃/gesättigtem NaHCO₃ geschüttet. Die Schichten wurden nach 30 Minuten getrennt. Die wässrige Schicht wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaHCO₃, Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient: Hexan zu Hexan/EtOAc 91:9) gereinigt, um 69 (258,4 mg, 74%) als ein klares Öl zu ergeben: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 2,04-2,12 (m, 1H), 3,09-3,28 (m, 5H), 4,23 (s, 2H), 4,48 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 4,6 und 7,3 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11,7, 14,6, 20,7, 21,5, 27,9, 35,5, 42,2, 43,4, 63,3, 71,3, 73,3, 79,9, 81,5, 90,5, 94,5, 127,6, 127,7, 128,2, 138,0, 154,0, 166,2, 202,9, 210,0; IR (Film, NaCl, cm⁻¹) 2977, 1758, 1697, 1368, 1248, 1154; LRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₃₇O₈Cl₃Na [M+Na⁺] 617,1, gefunden 617,1; [α]_D²³ = 49,1 (c = 0,9, CHCl₃).



9-Benzyloxy-3-hydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-7-(2,2,2-trichloroethoxy-carbonyloxy)-nonansäure tert-butylester (70)

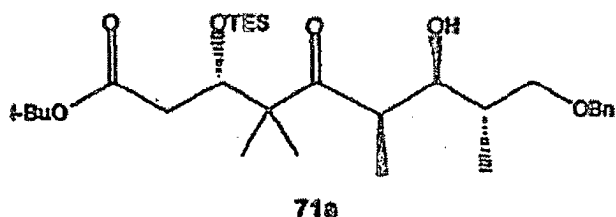
[0217] Ein Bomb liner wurde mit (R)-RuBINAP Katalysator (16,8 mg, 10,0 μmol) beladen, HCl (555 μL, 0,2N in MeOH) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde dann für 15 Sekunden beschallt. Dann wurde eine Lösung von 69 (59,4 mg, 0,1 mmol) in MeOH (555 μL) hinzugefügt und die Mischung in eine Parr-Vorrichtung überführt. Das Gefäß wurde mit H₂ für 5 Minuten gespült und dann auf 1200 psi (82,7 bar) mit Druck beaufschlagt. Nach 17 Stunden wurde die Reaktion auf Atmosphärendruck zurückgeführt und in gesättigte NaHCO₃ wässrige Lösung geschüttet. Die wässrige Schicht wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient: Hexan zu Hexan/EtOAc 88:12) gereinigt, um 70 (dr >20:1, wie durch ¹H NMR Analyse beurteilt) (47,6 mg, 80%) als ein klares Öl zu ergeben: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 5,0 und 6,7 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12,0, 15,0, 19,3, 21,7, 28,0, 35,6, 37,5, 41,7, 51,8, 71,3, 73,0, 73,3, 80,6, 81,3, 94,7, 127,5, 127,7, 128,3, 138,2, 154,1, 172,4, 216; IR (Film, NaCl, cm⁻¹) 3849, 2974, 2879, 1758, 1701, 1454, 1368, 1248, 1152, 926, 734; LRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₃₉O₈Cl₃Na [M+Na⁺] 619,1, gefunden 619,2; [α]_D²³ = -13,0 (c = 0,4, CHCl₃).



9-Benzyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-7-(2,2,2-trichloroethoxycarbonyloxy)-3-(triethylsilanyloxy)-nonansäure tert-butylester (71)

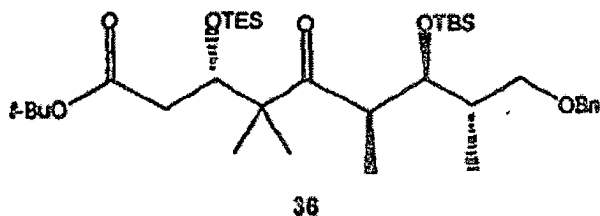
[0218] Zu einer Lösung von 70 (37,6 mg, 6,3 μmol) und Imidazol (9,4 mg, 13,8 μmol) in DMF (0,4 mL) bei 0°C wurde TESCO (11,6 μL, 69,3 μmol) hinzugefügt. Nach 3 Stunden wurde die Mischung mit gesättigtem, wässrigem NaHCO₃ verdünnt. Die wässrige Schicht wurde dreimal mit Hexane extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient Hexan zu Hexan/EtOAc 93:7) gereinigt, um, mittels Elution, 71 (22,9 mg, 51 %) and wiedergewonnenes 70 (12,9 mg, 34%) als klare Öle zu erhalten. 71: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,66 (q, J = 7,9 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,05 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,05-2,11 (m, 2H), 2,50 (dd, J = 3,5 und 17,2

Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 5,9 und 9,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 4,0 und 9,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 3,8 und 6,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 3,5 und 6,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,65 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 3,7 und 8,1 Hz, 1H), 7,29-7,52 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 5,3, 7,3, 10,9, 14,9, 21,3, 22,6, 28,4, 35,9, 41,1, 42,7, 53,7, 71,9, 73,7, 75,7, 80,1, 80,9, 95,1, 127,9, 128,0, 128,7, 138,6, 154,3, 171,7, 215,7; IR (Film, NaCl, cm^{-1}) 2956, 2876, 1732, 1694, 1456, 1366, 1257, 1154, 1098, 988, 835, 774, 741; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{SiCl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 733,2, gefunden 733,3, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -16,1$ ($c = 0,1$, CHCl_3),



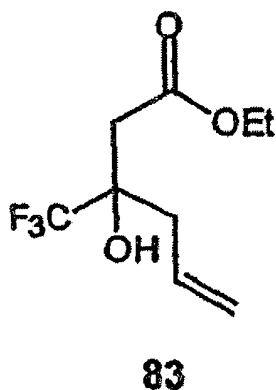
9-Benzyloxy-3-(diethylmethylsilanyloxy)-7-hydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-nonansäure tert-butylester (71a)

[0219] Zu einer Lösung von 71 (22,9 mg, 3,2 μmol) in 1:1 THF/AcOH (1,4 mL) wurde Zn (5,0 mg, 7,8 μmol , Nanogröße) hinzugefügt. Die Mischung wurde für 15 Minuten beschallt. Mehr Zn (5,0 mg, 7,8 μmol , Nanogröße) wurde hinzugefügt, gefolgt von der Beschallung für weitere 15 Minuten. Die Suspension wurde durch ein Celite-Kissen filtriert, mit EtOAc mehrere Male gewaschen. Die Filtrate wurden mit gesättigtem NaHCO_3 , Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Der rohe Rückstand wurde durch einen kurzen Pfropfen von Silicagel geleitet, mit Hexan/EtOAc 4:1 eluiert, um 17,1 mg (99% Ausbeute) von 71a als farbloses Öl zu ergeben: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (m, 6H), 0,96 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,84-1,90 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 6,7 und 17,0 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 6,7 und 17,0 Hz, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 3,9 und 8,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 3,5 und 6,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 5,0, 6,9, 9,7, 13,9, 20,2, 21,8, 28,0, 36,3, 40,8, 41,5, 53,7, 72,5, 72,9, 73,2, 73,6, 80,7, 127,4, 127,5, 128,2, 138,6, 171,0, 221,4; IR (Film, NaCl, cm^{-1}) 3502, 2959, 2875, 1731, 1683, 1456, 1366, 1154, 1098, 996, 739; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{SiCl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 559,3, gefunden 559,3; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -41,0$ ($c = 0,4$, CHCl_3),



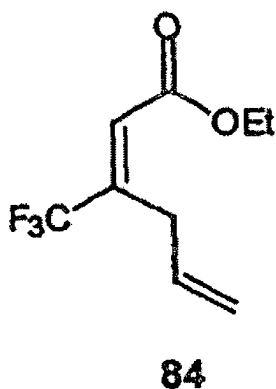
9-Benzyloxy-7-(tert-butylidimethylsilanyloxy)-3-(diethylmethylsilanyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-nonansäure tert-butylester (36)

[0220] Zu einer Lösung von 71a (4,1 mg, 7,6 μmol) und 2,6-Lutidin (10,0 μL , 43,5 mmol) in CH_2Cl_2 (0,2 mL) bei -78°C wurde TBSOTf (10,0 μL , 85,8 mmol) hinzugefügt. Nach 2 Stunden wurde weiteres 2,6-Lutidin (Seite 92) (10,0 μL , 43,5 mmol) und TBSOTf (10,0 μL , 85,8 mmol) hinzugefügt. Nach 6 Stunden wurde die Mischung mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 verdünnt. Die wässrige Schicht wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Gradient Hexan zu Hexan/EtOAc 91:9) gereinigt, um 36 (5,4 mg, 82%) als ein klares Öl zu ergeben. Die spektroskopischen Daten stimmten gut mit den berichteten Werten überein.



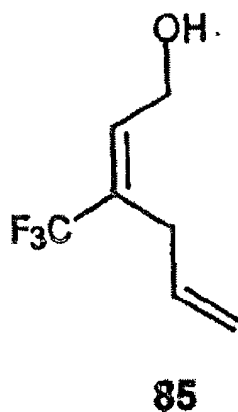
Alkohol 83.

[0221] Zu einer Lösung von Ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetat (24,0 mL, 0,164 mol) in THF-Wasser (3:1 = V:V, 320 mL) bei Raumtemperatur wurde Allylbromid (20,0 mL, 1,4 Äquiv) und Indium (Pulver, -100 mesh, 25 g, 1,3 Äquiv) hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde bei 48 °C für 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 2 N wässriger HCl (400 mL) gelöscht und mit CH₂Cl₂ (400 mL, 2 × 200 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexane → Hexane-Ether 10:1 → 8:1 → 6:1 → 4:1) ergab Alkohol 83 als ein klares Öl (31,64 g, 85% Ausbeute): IR (Film) 3426 (br m), 2986(m), 1713(s), 1377(m), 1345 (m), 1301(m), 1232(m), 1173(s), 1095(m), 1023(m), 927 (m) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (m, 1H), 5,15 (m, 3H), 4,17 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,58 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 14,2, 8,6 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172,08, 130,89, 125,65 (q, J = 280 Hz), 120,27, 73,79 (q, J = 28 Hz), 61,55, 38,97, 35,65, 13,82; hochaufgelöstes Massenspektrum m/z 227,0895 [(M+H)⁺; berechnet für C₉H₁₄O₃F₃: 227,0895].



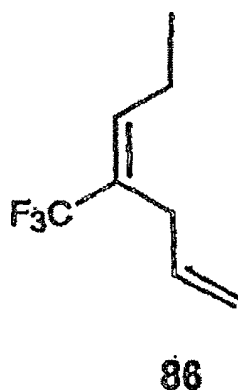
Ester 84.

[0222] Eine Mischung aus Alkohol 83 (16,71 g, 0,07386 mol) und Pyridin (15,0 mL, 2,5 Äquiv) wurde auf -10°C abgekühlt und mit Thionylchlorid (11,3 mL, 2,1 Äquiv) langsam über 11 Minuten behandelt. Die resultierende Mischung wurde auf 55 °C erwärmt und für 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf -5°C abgekühlt, mit Wasser (200 mL) gelöscht und mit CH₂Cl₂ (2 × 200 mL, 2 × 150 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden mit gesättigtem NaHCO₃ (2 × 200 mL) und Salzlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Pentan:Ether 15:1) ergab Ester 84 (11,90 g, 77% Ausbeute) als gelbes Öl: IR (Film) 2986(w), 1731(s), 1308(s), 1265(w), 1227(m), 1197(s), 1133(s), 1025(m), 920(w), 896(w) cm⁻¹; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,36 (s, 1H), 5,79 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,6Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 10,0, 1,4Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,22, 143,37 (q, J = 29 Hz), 132,71, 123,21 (q, J = 274 Hz), 122,60 (q, J = 6 Hz), 117,32, 60,85, 30,54, 13,85; hochaufgelöstes Massenspektrum m/z 209,0788 [(M+H)⁺; berechnet für C₉H₁₂O₂F₃: 209,0789].



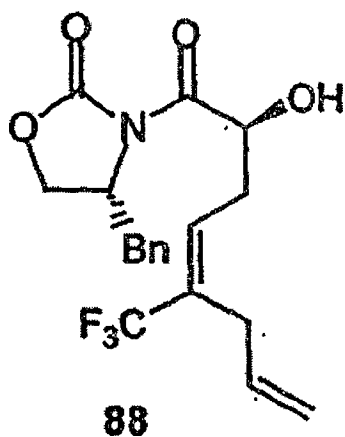
Alkohol 85.

[0223] Zu einer gekühlten ($-75\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung von Ester 84 (7,12 g, 0,0342 mol) in CH_2Cl_2 (120 mL) wurde eine Lösung von DIBAL-H (75 mL, 2,2 Äquiv) in CH_2Cl_2 (1,0 M) hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur über 3 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit gesättigtem NH_4Cl (12 mL) gelöscht und bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether (200 mL) verdünnt, getrocknet (MgSO_4), und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Pentan:Ether 3:1 \rightarrow 1:1) lieferte Alkohol 85 (5,68 g, 99%) als klares Öl: IR (Film) 3331 (br s), 2929(m), 1642(m), 1445(m), 1417(w), 1348(s), 1316 (s), 1217(s), 1175(s), 1119(s), 1045(m), 985(s), 921(m), 831 (w) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,33 (td, $J = 6,1, 1,6$ Hz, 1H), 5,75 (ddt, $J = 17,2, 10,0, 6,2$ Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,29 (ddd, $J = 6,3, 4,3, 2,1$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 134,45 (q, $J = 6$ Hz), 133,38, 127,97 (q, $J = 29$ Hz), 123,76 (q, $J = 271$ Hz), 116,25, 57,87, 29,79.



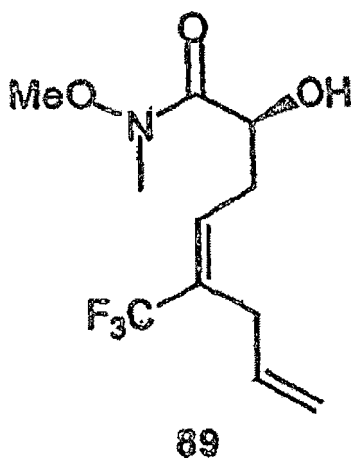
Iodid 86.

[0224] Eine gekühlte ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung von Alkohol 85 (5,97 g, 0,0358 mol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde mit PPh_3 (11,17 g, 1,2 Äquiv), Imidazol (3,55 g, 1,5 Äquiv) und I_2 (9,10 g, 1,1 Äquiv) behandelt und die resultierende Mischung wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 10 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigtem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, gesättigtem NaHCO_3 (1:1 = V:V, 200 mL) gelöscht und mit Pentan (3×200 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden mit gesättigtem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - gesättigtem NaHCO_3 (1: 1 = V:V, 200 mL) und Salzlösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Pentan) ergab Iodid 86 (6,69 g, 68%) als hellrotes Öl: (IR Film) 3083(w), 2982(w), 1636(w), 1558(w), 1456(w), 1367(w), 1317(s), 1216 (m), 1181(s), 1151(s), 1120(s), 989(m), 921(m), 896 (m) cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,45 (td, $J = 8,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,79 (ddt, $J = 16,8, 10,3, 6,2$ Hz, 1H), 5,12 (m, 2 H), 3,85 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,4$ Hz, 2H), 3,00 (dt, $J = 6,1, 1,4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 132,42, 131,64 (q, $J = 6$ Hz), 129,63 (q, $J = 29$ Hz), 123,64 (q, $J = 272$ Hz), 117,00, 29,32, $-4,27$; niederaufgelöstes Massenspektrum m/z 298,7 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; berechnet für $\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_3\text{I}$: 299,0].

 α -Hydroxyoxazolidinon 88.

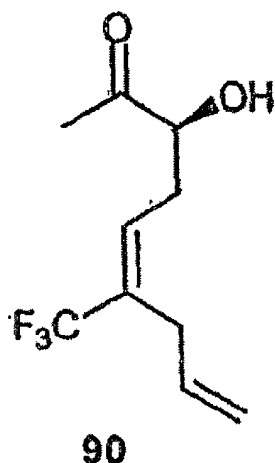
[0225] Zu einer gekühlten ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung von TES geschütztem 4-Benzyl-3-hydroxyacetyl-oxazolidin-2-on 7 (16,28 g, 1,92 Äquiv) in THF (160 mL) wurde eine Lösung von LHMDs (42,0 mL, 1,73 Äquiv) in THF (1,0 M) tropfenweise über 51 Minuten hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 35 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer Lösung von Iodid 86 (6,69 g, 24,2 mmol) in THF (10 mL) behandelt und der resultierenden Mischung wurde ermöglicht, sich langsam über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigtem NaHCO_3 (200 mL) gelöscht und mit EtOAc ($3 \times 200\text{ mL}$) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden mit gesättigtem NH_4Cl (150 mL), Salzlösung (150 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexane-EtOAc 6:1 \rightarrow 3:1) ergab eine Mischung von Alkylierungsprodukten (13,6g), welche für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wurden. Eine Lösung der Alkylierungsprodukte in HOAc-Wasser-THF (3:1:1 = V:V:V, 200 mL) wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum konzentriert, um HOAc zu entfernen, mit gesättigtem NaHCO_3 (400 mL) gelöscht und mit EtOAc ($3 \times 200\text{ mL}$) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexane:EtOAc 3:1 \rightarrow 2:1) ergab ein α -Hydroxyoxazolidinon 88 (7,55 g, 81 % Ausbeute für zwei Schritte) als klares Öl:

$[\alpha]_D^{25} -48,2$ (c 1,08, CHCl_3); IR (Film) 3486 (br s), 3030(m), 2983(s), 2925(m), 1790(s), 1682(s), 1481(m), 1393(m), 1360(m), 1217(m), 1171(m), 1113(m), 992(m), 919(m), 847(w) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,33 (td, $J = 7,2, 1,5\text{ Hz}$, 1H), 5,77 (ddt, $J = 16,6, 10,1, 6,2\text{ Hz}$, 1H), 5,08 (m, 3H), 4,74 (ddt, $J = 4,8, 3,7, 4,4\text{ Hz}$, 1H), 4,33 (dd, $J = 8,6, 8,6\text{ Hz}$, 1H), 4,26 (dd, $J = 9,2, 3,4\text{ Hz}$, 1H), 3,42 (br d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 1H), 3,24 (dd, $J = 13,5, 3,4\text{ Hz}$, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,79 (dd, $J = 13,5, 9,4\text{ Hz}$, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,50 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173,93, 153,05, 134,43, 133,64, 129,98 (q, $J = 6\text{ Hz}$), 129,82 (q, $J = 28\text{ Hz}$), 129,29, 120,01, 127,58, 124,00 (q, $J = 272\text{ Hz}$), 116,34, 69,60, 67,31, 54,95, 37,78, 32,29, 29,84; hochaufgelöstes Massenspektrum m/z 384,142 $[(M+H)^+]$; berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}_3$: 384,1423].

 α -Hydroxyamid 89.

[0226] Eine Suspension von $(\text{MeO})\text{NHMe}\cdot\text{HCl}$ (10,1 g, 5,25 Äquiv) in THF (100 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde mit einer Lösung von AlMe_3 (50 mL, 5,1 Äquiv) in Toluol (2,0 M) tropfenweise behandelt und die resultierende klare Mischung wurde bei Raumtemperatur für 34 Minuten gerührt, dann zu einer gekühlten ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung von α -Hy-

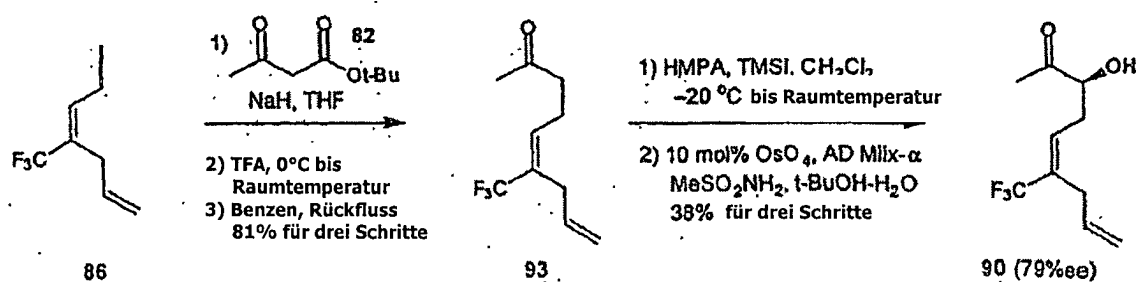
droxyoxazolidinon 88 (7,55 g, 19,7 mmol) in THF (70 mL) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt, durch langsame Zugabe von 1N wässriger Weinsäure (100 mL) gelöscht, bei Raumtemperatur für 25 Minuten gerührt und mit EtOAc (3 × 200 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert. Flash Chromatographie (Hexane:EtOAc 2:1 → 1:1) ergab ein α -Hydroxyamid 89 (5,12 g, 97% Ausbeute) als ein klares Öl: $[\alpha]_D^{25} -57,2$ (c 1,03, CHCl_3); IR (Film) 3432 (br s), 3084(w), 2980(m), 2943(m), 1652(s), 1464(m), 1373(m), 1318(m), 1214(m), 1171(m), 1112(m), 991(m), 919(m), 818 (w) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,32 (td, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,74 (ddt, $J = 16,9, 10,3, 6,1$ Hz, 1H), 5,05(m, 2H), 4,43 (dd, $J = 7,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (brs, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173,43, 133,68, 130,59 (q, $J = 6$ Hz), 129,25 (q, $J = 28$ Hz), 124,05 (q, $J = 271$ Hz), 116,17, 67,57, 61,44, 32,56, 32,38; 29,75; hochaufgelöstes Massenspektrum m/z 268,1161 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{F}_3$: 268,1161].



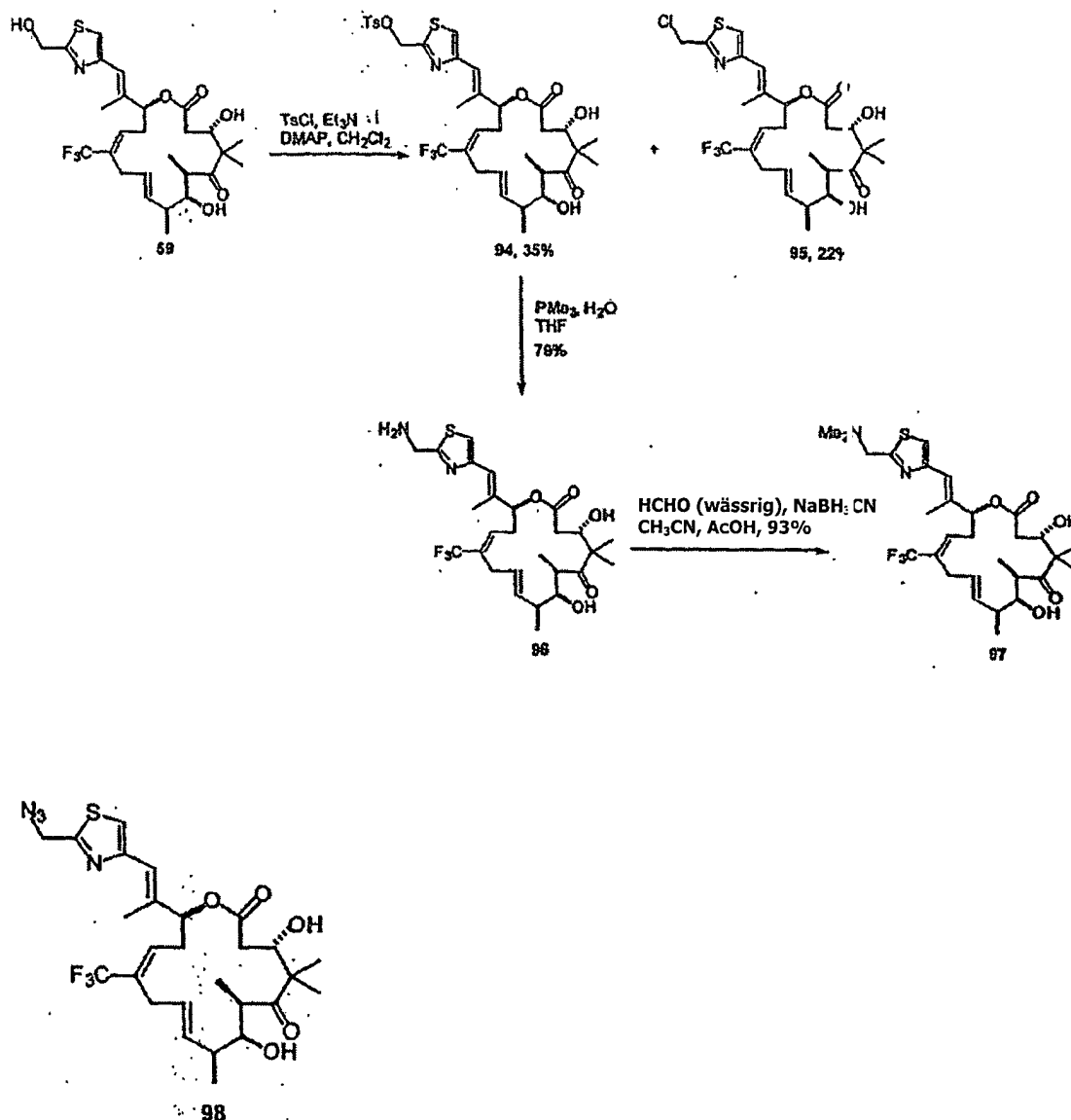
α -Hydroxyketon 90.

[0227] Zu einer gekühlten (0 °C) Lösung von α -Hydroxyamid 89 (4,87 g, 18,2 mmol) in THF (150 mL) wurde eine Lösung von McMgBr (75 mL, 12 Äquiv) in Ether (3,0 M) hinzugefügt. Nach 5 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit gesättigtem NH_4Cl (250 mL) gelöscht, und EtOAc (5 × 200 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden getrocknet (MgSO_4), und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexane:EtOAc 4:1 → 2:1 → 1:2) ergab α -Hydroxyketon 90 (2,16 g, 53% Ausbeute, 73% Ausbeute basierend auf dem wiedergewonnenen Ausgangsmaterial) als klares Öl und das Ausgangsmaterial α -Hydroxyamid 89 (1,30 g, 27% Ausbeute): $[\alpha]_D^{25} +58,5$ (c 1,30, CHCl_3); IR (Film) 3460 (br s), 3085(w), 2984(m), 2926(m), 1716(s), 1679(m), 1641(m), 1417(m), 1361(m), 1319(s), 1247(m), 1216(s), 1172(s), 1113(s), 1020(m), 994(m), 968(w), 919 (m) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,75 (ddt, $J = 16,7, 10,4, 6,2$ Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,26 (dt, $J = 7,1, 4,5$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 208,53, 133,43, 129,80 (q, $J = 28$ Hz), 129,76 (q, $J = 6$ Hz), 123,85 (q, $J = 271$ Hz), 116,32, 75,36, 31,22, 29,81, 25,11; hochaufgelöstes Massenspektrum m/z 23,0945 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3$: 223,0946].

Beispiel 8: Katalytischer asymmetrischer Oxidationsansatz

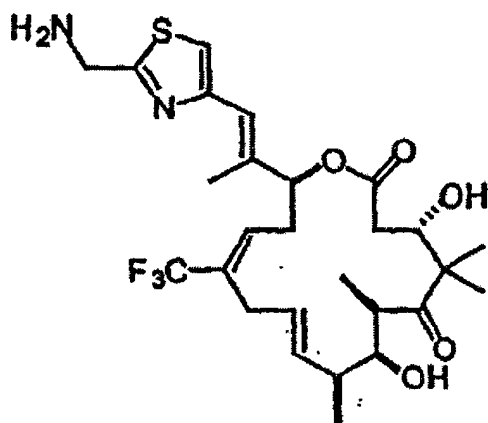


Beispiel 9: Synthese von 21-Amino-26-trifluor-(E)-9,10-dehydro-dEpoB



Verbindung 98:

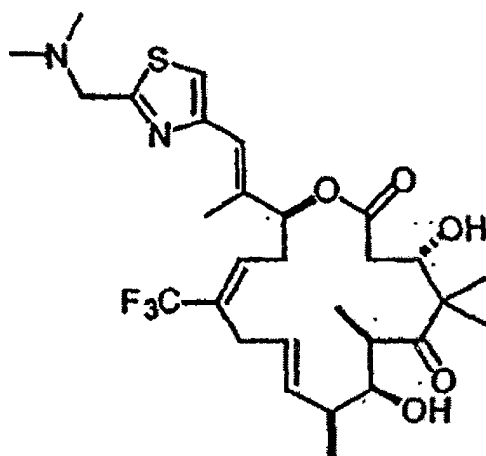
[0228] Zu einer Lösung von 59 (50,4 mg, 90,1 μmol) in THF (1 mL) wurde $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ (27,2 μL , 126 μmol) at 0 °C hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 5 Minuten wurde DBU (16,2 μL , 108 μmol) hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C für 2 Stunden wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 20,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt und durch Zugabe von Wasser (2 mL) gelöscht. Nachdem die Schichten getrennt wurden, wurde die wässrige Schicht mit EtOAc (dreimal) extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand unter einem Hochvakuum für 10 Minuten getrocknet, um DBU zu entfernen. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 3:2) ergab Azid 98 (45,6 mg, 78,0 μmol , 87%) als einen farblosen Feststoff; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,33 (3H, s), 2,01 (1H, d, J = 5,5 Hz, OH), 2,17 (3H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,41 (1H, dd, J = 15,5, 3,2 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 15,5, 9,5 Hz), 2,54-2,60 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 6,0 Hz), 2,65-2,76 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J = 16,0, 4,2 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 16,1, 6,7 Hz), 3,11 (1H, quintet, J = 6,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,31 (1H, ddd, J = 9,2, 5,9, 3,2 Hz), 4,65 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J = 6,0, 4,3 Hz), 5,58 (1H, ddd, J = 15,8, 6,4, 4,6 Hz), 5,66 (1H, dd, J = 15,8, 6,1 Hz), 6,23 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,63 (1H, s), 7,18 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 607,2, gefunden 607,2.

**96**

Verbindung 96:

[0229] Zu einer Lösung von Azid 98 (21,0 mg, 35,9 μmol) in THF (0,6 mL) wurde PMe_3 (1,0 M in THF, 43,1 μL , 43,1 μmol) hinzugefügt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 2 Minuten wurde Wasser (0,1 mL) hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. PMe_3 (1,0 M in THF, 7,2 μL , 7,2 μmol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt. Zu dieser Mischung wurde 28% NH_4OH (wässrig) (54,5 μL) hinzugefügt. Nach dem Rühren für 1 Stunden wurde die Mischung direkt durch präparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:7,5$) gereinigt, um ein Amin 96 (15,9 mg, 28,5 μmol , 79%) als einen farblosen Feststoff zu ergeben;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,12 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,24-2,35 (1H, m), 2,39 (1H, dd, $J = 15,4, 3,0$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 15,4, 9,8$ Hz), 2,54-2,63 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,97 (1H, dd, $J = 16,2, 4,2$ Hz), 3,03 (1H, dd, $J = 16,3, 6,5$ Hz), 3,10 (1H, quintet, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,74 (1H, dd, $J = 6,7, 3,5$ Hz), 4,18 (2H, s), 4,34 (1H, dd, $J = 9,8, 2,9$ Hz), 5,43 (1H, dd, $J = 6,0, 4,3$ Hz), 5,55-5,64 (1H, m), 5,67 (1H, dd, $J = 15,9, 5,8$ Hz), 6,24 (1H, brt, $J = 7,3$ Hz), 6,66 (1H, s), 7,10 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 559,2, gefunden 559,2.

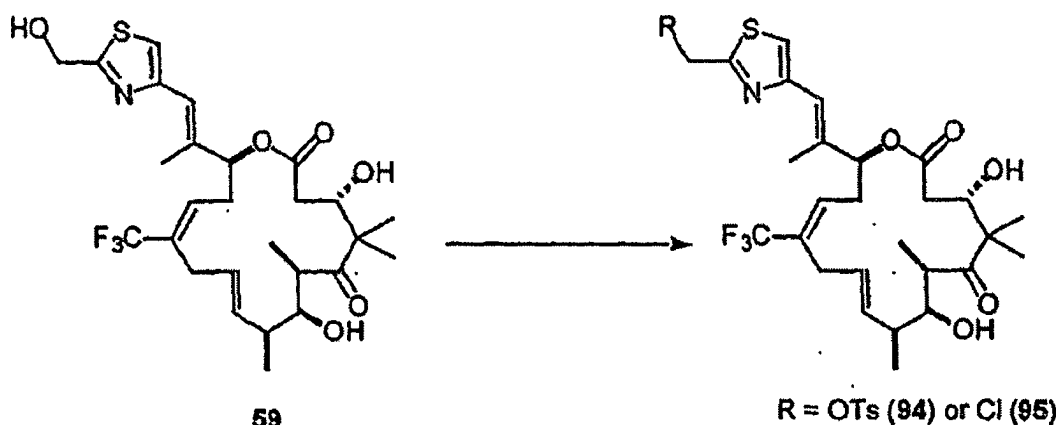
**97**

Verbindung 97:

[0230] Zu einer Lösung von Amin 96 (15,9 mg, 28,5 μmol) in CH_3CN (0,78 mL) wurde 37% HCHO (wässrig) (31,4 μL , 0,143 mmol) hinzugefügt, gefolgt durch NaBH_3CN (1,0 M in THF, 85,5 μL , 85,5 μmol) und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt. AcOH (1 Tropfen) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 40 Minuten gerührt. Die Mischung wurde direkt durch präparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:8$) gereinigt, um das Produkt 97 (15,6 mg, 26,6 μmol , 93%) als einen farblosen Feststoff zu ergeben;

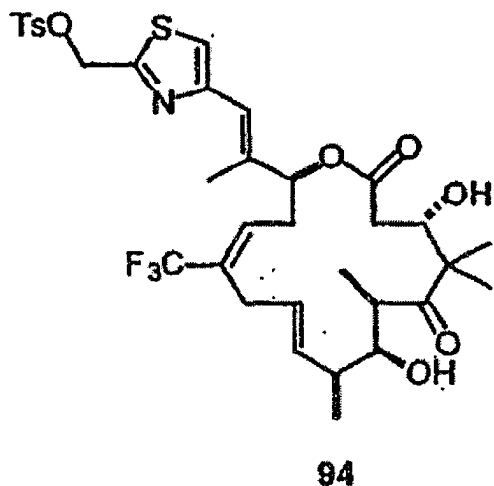
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,24-2,35 (1H, m), 2,43 (1H, dd, $J = 15,7, 3,6$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 15,6, 9,1$ Hz), 2,55-2,64 (2H, m, einschließlich OH), 2,68-2,77 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,92-3,06 (2H, m), 3,10 (1H, quintet, $J = 6,8$ Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 4,33 (2H, s), 5,42 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 5,57 (1H, dt, $J = 15,8, 6,3$ Hz),

5,66 (1H, dd, $J = 15,7, 6,4$ Hz), 6,22 (1H, brt, $J = 7,2$ Hz), 6,64 (1H, s), 7,30 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{42}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 580,2, gefunden 580,2.

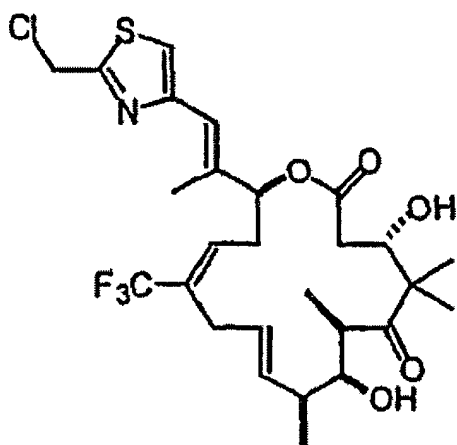


Verbindungen 94 und 95:

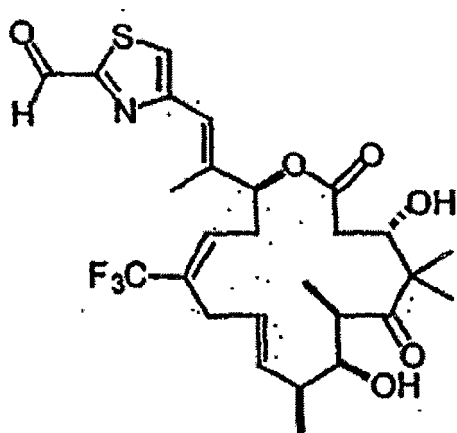
[0231] Zu einer Mischung von 59 (18,9 mg, 33,8 μ mol) und Et_3N (18,8 μ L, 0,135 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde $TsCl$ (12,9 mg, 67,5 μ mol) und DMAP (2,1 mg, 16,9 μ mol) bei $0^\circ C$ hinzugefügt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 1,5 h wurde die Mischung mit EtOAc verdünnt und durch ein Kissen aus Silicagel (EtOAc Spülung) filtriert. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch präparative TLC (Hexan/EtOAc = 1:1) gereinigt, um Tosylat 94 (8,5 mg, 11,9 μ mol, 35%) und Chlorid 95 (4,3 mg, 7,44 μ mol, 22%) zu ergeben; beide als farblose Feststoffe;



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (3H, s), 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,33 (3H, s), 1,99 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,10 (3H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 15,5, 3,3$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 15,7, 9,4$ Hz), 2,51-2,63 (1H, m), 2,63 (1H, d, $J = 6,1$ Hz, OH), 2,64-2,75 (1H, m), 2,91-3,05 (2H, m), 3,10 (1H, quintet, $J = 6,8$ Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,30 (1H, ddd, $J = 9,3, 6,1, 3,2$ Hz), 5,32 (2H, s), 5,41 (1H, dd, $J = 5,8, 4,5$ Hz), 5,57 (1H, ddd, $J = 15,8, 6,4, 4,6$ Hz), 5,65 (1H, dd, $J = 15,8, 6,0$ Hz), 6,21 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 6,59 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,37 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); LRMS (ESI) berechnet für $C_{34}H_{42}F_3NO_8S_2Na$ $[M+Na]^+$ 736,2, gefunden 736,3.

**95**

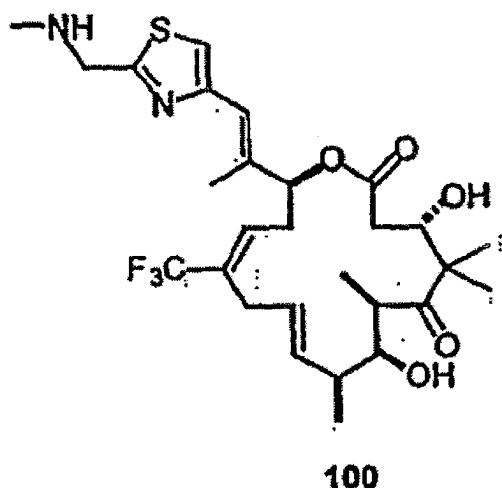
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3H, s), 1,12, (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz, OH), 2,15 (3H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 15,5, 3,2$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 15,5, 9,4$ Hz), 2,53-2,62 (1H, m), 2,69 (1H, d, $J = 6,1$ Hz, OH), 2,66-2,76 (1H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 3,11 (1H, quintet, $J = 6,4$ Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 4,32 (1H, ddd, $J = 9,2, 5,9, 3,1$ Hz), 4,85 (2H, s), 5,43 (1H, dd, $J = 6,0, 4,4$ Hz), 5,59 (1H, ddd, $J = 15,9, 6,4, 4,5$ Hz), 5,66 (1H, dd, $J = 15,9, 6,1$ Hz), 6,23 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,63 (1H, s), 7,20 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 600,2, gefunden 600,2.

**99**

Verbindung 99:

[0232] Zu einer Lösung von 59 (6,9 mg, 12,3 μmol) in CH_2Cl_2 (0,4 mL) wurde aktiviertes MnO_2 (gekauft von Acros, 26,8 mg, 0,308 mmol) hinzugefügt. Nach kräftigem Rühren bei Raumtemperatur für 4 h wurde die Mischung durch ein Celite-Kissen filtriert, welches mit EtOAc gespült wurde. Nach dem Konzentrieren wurde der Rückstand durch präparative TLC (Hexan/EtOAc = 1:1) gereinigt, um Aldehyd 99 (2,7 mg, 4,84 μmol , 39%) als einen farblosen Feststoff zu ergeben;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,35 (3H, s), 1,96 (1H, d, $J = 5,6$ Hz, OH), 2,22 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,25-2,35 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 15,4, 3,5$ Hz), 2,46 (1H, d, $J = 5,9$ Hz, OH), 2,51 (1H, dd, $J = 15,7, 9,3$ Hz), 2,57-2,58 (1H, m), 2,68-2,79 (1H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,10 (1H, quintet, $J = 6,8$ Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,31 (1H, ddd, $J = 9,4, 6,3, 3,5$ Hz), 5,45 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 5,53-5,63 (1H, m), 5,67 (1H, dd, $J = 15,7, 6,2$ Hz), 6,24 (1H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,72 (1H, s), 7,57 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 10,01 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).



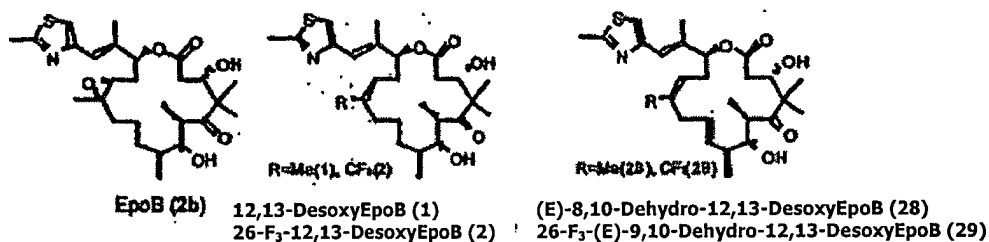
Verbindung 100:

[0233] Zu einer Lösung von Aldehyd 99 (4,6 mg, 8,25 μmol) in CH_3CN (0,5 mL) bei 0°C wurde McNH_2 (2,0 M in THF, 41,3 μL , 41,3 μmol) hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0°C für 15 Minuten wurde NaBH_3CN (1,0 M in THF, 25 μL , 25 μmol) hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0°C für 0,5 h wurde AcOH (3 Tropfen) hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0°C für 2 h wurde 28% NH_4OH (wässrig) (40 μL) hinzugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur für 10 Minuten gerührt. Die Mischung wurde direct durch präparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:9$) gereinigt, um 100 (2,4 mg, 4,19 μmol , 51 %) als einen farblosen Feststoff zu ergeben;

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,39 (1H, dd, $J = 15,3, 3,0$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 15,3, 9,7$ Hz), 2,56 (3H, s), 2,54-2,64 (1H, m), 2,66-2,75 (1H, m), 2,89 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 2,94-3,05 (2H, m), 3,11 (1H, quintet, $J = 6,8$ Hz), 3,74 (1H, dd, $J = 6,6, 3,5$ Hz), 4,08 (2H, s), 4,34 (1H, dd, $J = 9,6, 2,9$ Hz), 5,43 (1H, dd, $J = 6,2, 4,1$ Hz), 5,56-5,63 (1H, m), 5,66 (1H, dd, $J = 15,9, 5,7$ Hz), 6,24 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,66 (1H, s), 7,11 (1H, s); LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 573,3, gefunden 573,3.

Beispiel 10: Epothilon-Analoga, die Heterotransplantat-Tumore auf einen nichtrückfallenden Zustand verringern.

[0234] Durch die Kombination von chemischer Synthese, molekularem Modellieren und spektroskopischer Analyse, entdeckten wir, dass die Einführung einer E9,10 Doppelbindung (siehe Verbindung 28 später) eine ca. 10fache Verstärkung der Arzneimittel-Wirksamkeit in Heterotransplantat-Experimenten mit Arzneimittelresistenten MX-1 Tumoren erreichen (A. Rivkin e tal. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899; hierin durch Bezugnahme aufgenommen). Im Anschluss an die Korrelation von in vitro und in vivo Experimenten, die auf MX-1 Tumor-Typen gerichtet waren, war es offensichtlich, dass 28 von Natur aus cytotoxischer ist als 2b. Ein anderer entscheidender Faktor ist jedoch, dass der Lacton-Anteil in der 9,10-Dehydro-Reihe signifikant stabiler ist in Maus und menschlichem Plasma, als für 9,10-Dehydro-Kongenere der Fall ist. Die Summe dieser zwei komplementären Wirkungen war, 28 in die Lage zu bringen, eine vollständige Unterdrückung des Tumors in einer Vielzahl von Heterotransplantaten bei 3 mg/kg im Gegensatz zum 30 mg/kg Regimen für 1 zu erreichen.



[0235] Bei Aussetzung der Behandlung erschienen tastbare Tumor in einigen Fraktionen der Tiere wieder. Dementsprechend, zumindest bis jetzt, hat vollsynthetisches 28 nicht vollständig den stringenten Standards von äußerst günstigem wirksamem therapeutischem Index und Eliminierung von Tumoren auf einen nicht-wiederkehrenden Status erreicht.

[0236] Diese Ergebnisse richteten unsere Aufmerksamkeit auf die Konsequenzen des Substituierens der drei Wasserstoffe der 26-Methylgruppe von 28 mit drei Fluor-Atomen. Der Einbau der Fluoratome an dieser Stelle führte zu einer verbesserten Stabilität der 12,13-Doppelbindung gegenüber Oxidation (Smart, B. E. J. Fluorine Chem. 2001, 109, 3; hierin durch Bezugnahme aufgenommen). Frühere Erfahrung hatte in Richtung einer gewissen Abschwächung der Cytotoxizität gezeigt, indem polare Gruppen in dem Bereich der C12-C13 Doppelbindung platziert wurde (A. Rivkin et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899; hierin durch Bezugnahme aufgenommen). In dieser Offenbarung berichten wir die Entdeckung der 9,10-Dehydro-26-trifluorepithilone durch die chemische Gesamtsynthese, wobei insbesondere auf die einzigartige Leistung der Stammstruktur 29 fokussiert wird.

[0237] Die therapeutische Wirksamkeit von dEpoB (30 mg/kg), Paclitaxel (20 mg/kg) und F₃-deH-dEpoB (29, 20 and 30 mg/kg) gegenüber menschlichen Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantaten in Bezug auf das Tumor-Verschwinden und Wiederkehr wurde genau untersucht, und die Ergebnisse sind in Tabelle 10-1 gezeigt. Jede Dosisgruppe bestand aus vier oder mehr Nacktmäusen. Körpergewicht bezieht sich auf das Gesamtkörpergewicht minus Tumorgewicht. Alle drei Komponenten erreichten ein Tumor-Verschwinden. Am 10. Tag nach der Einstellung der Behandlung erlitten 5/10 (dEpoB), 2/7 (Paclitaxel); and 0/4 (Verbindung 29) Mäusen einen Rückfall. Verlängerte Beobachtung im Anschluss an die Einstellung der Behandlung mit 20 mg/kg Dosierungen von 29 zeigte eine langzeitige Abwesenheit bis zum Tag 27, zu welchem Zeitpunkt 2 von 4 Mäusen einen Tumor-Rückfall hatten. Bemerkenswerterweise führte die Behandlung mit 30 mg/kg Dosierung von 29 zum vollständigen Verschwinden des Tumors und zu der Abwesenheit von jeglichem Rückfall für mehr als zwei Monate nach der Einstellung der Behandlung.

Tabelle 10-1 Therapeutische Wirkung von dEpoB, Paclitaxel, und F₃-deH-dEpoB gegenüber XM-1 Heterotransplantat in Nacktmäusen^[a]

| Arzneimittel | Dosierung (mg/kg) | Veränderungen des Körpergewichtes (%) | | Tumor frei nach Q2Dx6 6-Stunden -iv Infusion | Tumor erschien wieder am 10. Tag nach der Verabreichung |
|----------------------|----------------------|---|---|---|--|
| | | Am Tag 4 nach Beendigung d. Verabreichung | Am Tag 8 nach Beendigung d. Verabreichung | | |
| dEpoB(1) | 30 | -25,3±2,1 | -9,1 ±4,1 | 10/10 | 5/10 |
| Paclitaxel | 20 | -23,9±3,7 | -8,7±0,7 | 7/7 | 2/7 |
| F ₃ -deH- | 20 | -22,4±0,6 | -7,3±0,7 | 4/4 | 0/4 ^[b] |
| dEpoB (29) | 30 | -27,1 ±2,7 | -17,4±5,5 | 4/4 | 0/4 ^[b] |

^[a]Humanes Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat-Gewebe 50 mg wurde S.C. am Tag 0 implantiert. Die Behandlung Q2Dx6 6 Stunden-I.V. Infusion wurde am Tag 8 begonnen und am Tag 18 beendet.

^[b] Nachweisbares Wiederauftreten von Tumor in 2/4 am 27. Tag nach der Beendigung der Behandlung. Kein weiteres Tumor-Wiederauftreten während dem 28. und dem 64. Tag nach Beendigung der Behandlung.

^[c] Kein Wiederauftreten des Tumors während 64 Tage nach dem Beenden der Behandlung, wenn das Experiment abgebrochen wurde.

[0238] Die Verringerung der Dosis von Wirkstoff 29 auf 10 mg/kg (Q2D) führte ebenfalls zu dem Verschwinden von MX-1 Tumor, jedoch waren neun Dosen erforderlich, um dieses Ergebnis ([Fig. 57](#), [Fig. 58](#) und [Fig. 59A](#)) zu erreichen. Als eine zusätzliche Herausforderung wurde die chemotherapeutische Behandlung verzögert, bis die Tumorgöße 0,5 g erreichte (~ 2,3% des Körpergewichts). Die Behandlung mit 25 mg/kg (Q2Dx7) Dosierungen von 29 führte zum Verschwinden von 4/4 Maus-Tumoren. Im Gegensatz dazu waren für dEpoB 30 mg/kg Dosierungen (Q2Dx8) notwendig, um das Verschwinden von Tumoren in 3 von 4 Mäusen zu induzieren. Im Unterschied zu dem Fall mit 29 ist jedoch, dass das scheinbare Verschwinden, das im Anschluss an die Behandlung mit dEpoB auftrat, einem Rückfall mit der Zeit unterlag ([Fig. 59B](#)).

[0239] Die Tatsache, dass Wirkstoff 29 das Wachstum der menschlichen Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantate vollständig unterdrückte, schrumpfte den Tumor und diesen für bis zu 64 Tage verschwinden ließ, ist beeindruckend. Im Anschluss an die Heilungen, die durch 29 (20 mg/kg oder 30 mg/kg Q2Dx6, i.v.- 6 Stunden Infusion, Tabelle 1, oben) erreicht wurde, kehrte weiters das Körpergewicht der Heterotransplantate auf das Vorbehandlungs-Kontrollniveau innerhalb von 12-18 Tagen nach der Beendigung der Behandlung zurück. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass ein vitaler Organschaden fehlt. Bei einer heilenden, niederen Dosie-

zung von 10 ng/kg, Q2Dx12 ([Fig. 59b](#)) war die maximale Körpergewichtsabnahme nur 12 %, mit einer Gewichtszunahme von 6% während den letzten drei Dosen. Das Körpergewicht kehrte auf das Vorbehandlungs-Kontrollniveau nur drei Tage nach Beendigung der Behandlung zurück. Tabelle 1 oben zeigt, dass die Tiere Körpergewichtsverluste bis zu 27% überleben konnten. Die hierin realisierte therapeutische Sicherheitstoleranz ist für ein heilendes Krebs therapeutisches Mittel außergewöhnlich breit.

[0240] Die therapeutische Wirkung von 29 gegenüber menschlichem Lungenkarzinom-Heterotransplantat (A549) und dem Paclitaxel-resistenten menschlichen Lungenkarzinom A549/Taxol-Heterotransplantaten wurde ebenfalls evaluiert ([Fig. 59C](#) und [Fig. 59D](#)). Die langsam-wachsenden Lungenkarzinom-Heterotransplantate A549 wurden mit 29 (25 mg/kg, Q2DX6, zweimal, acht Tage voneinander getrennt) behandelt, was zu einer 99,5% Tumor-Unterdrückung mit der eventuell vollständigen Vernichtung von 4 der 4 Tumore nach zwei weiteren Dosen ([Fig. 59C](#)) führte. Interessanterweise verringerte sich das Körpergewicht der Mäuse um bis zu 35% ohne jegliche Letalität und die Beendigung der Behandlung führte zu dem schnellen Wiedergewinn des Körpergewichts auf beinahe das Vorbehandlungs-Kontrollniveau ([Fig. 59C](#)). Im Gegensatz dazu, führte eine Parallelstudie mit dEpoB (30 mg/kg, Q2DX6) zu einer 97,6% Tumor-Unterdrückung, führte jedoch zu keiner Tumor-Ausrottung. In einer zusätzlichen Studie von 29 (20 mg/kg Dosierung) gegenüber A549/Taxol resistentem Heterotransplantat ([Fig. 59D](#)) war das Tumor-Wachstum vollständig unterdrückt und der Tumor schlussendlich um 24,4% der Vorbehandlungskontrolle reduziert. Während dieser Studie verringerte sich das maximale Körpergewicht um 24%, jedoch erlangte das Körpergewicht nach Beendigung der Arzneimittel-Behandlung 90% der Vorbehandlungskontrolle. In einer Vergleichsstudie von (E)-9,10-Dehydro-dEpoB (28,4 mg/kg Gruppe) war das Tumor-Wachstum um 41,6% unterdrückt.

[0241] Die dazugehörigen Daten für das Analysieren, welche Faktoren Verbindung 29 ihren bemerkenswerten therapeutischen Index geben, in Zusammenhang mit vergleichbaren Daten, die zu eng-verwandten Kongeneren gehören, sind in Tabelle 10-2 bereitgestellt. Es ist anzumerken, dass beim Übergehen von EpoB (2b) zu dEpoB (1) bezüglich der inhärenten Cytotoxizität eine Zehnerpotenz verloren wird. Etwa 60% dieses Verlustes wird im Fall von 9,10-Dehydro-dEpoB (28) wieder hergestellt. Ein Teil dieser inhärenten Cytotoxizität wird beim Übergehen zu 29 eingebüßt, welches zumindest in der Zelle 1,8 fach so cytotoxisch ist als die Vergleichsverbindung dEpoB.

[0242] Wir bemerken, dass unter den 12,13 Dehydroepothilonen, 29 bei weitem die beste Stabilität in Mausplasma zeigt und ebenfalls die Stabilste im Plasma der menschlichen Leber S9 ist. Wir bemerken weiters, dass, in den 2-Sätzen von 12,13-Dehydro-Isomeren, das 26-Trifluor-Muster eine verringerte Lypophilizität und eine etwas erhöhte Wasserlöslichkeit trägt (Tabelle 10-2, unten).

[0243] Er erscheint im Moment, dass der große Vorteil von 29 von den Verbesserungen in der Serumstabilität und der Bioverfügbarkeit herrührt.

[0244]

Tabelle 10-2: Profil der dEpoB Derivate

| Verbindungen | zytotoxische Wirksamkeit IC ₅₀ (nM) ^[a] | Maximaler KG%- Abfall ohne Tod | Stabilitäts-Halbwertszeit Maus- plasma (min) | Humane Leber S9 Fraktion (Std.) | Löslichkeit in Wasser (µg/mL) | Lipophilizität Octanol/Wasser Partition (POW) | Therapeutische Dosenregime für Q2D 6Std.-iv Infusion (mg/kg) | Relativer therapeutischer Index bei MTD ^[b] |
|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| EpoB (2b) | 0.53±0.2 | 15 | 57 | 15.8 | NO | ND | 0.6-0.8 | +++ |
| dEpoB (1) | 5.6±2.8 | 32 | 46±7 | 1.0±0.1 | 9.4 | 4.4 | 25-30 | ++++ |
| deH-dEpoB (28) | 0.90±0.40 | 29 | 84 ± 6 | 4.9±0.7 | 27 | 3.3 | 3-4 | ++++ |
| F ₃ -dEpoB (2) | 9.3± 5.2 | 22 | 66 ± 7 | 1.6±0.4 | 8 | 4.1 | 15-20 | ++ |
| F ₃ -deH-dEpoB (29) | 3.2± 0.3 | 33 | 212±88 | 10.5±2.3 | 20 | 3.3 | 10-30 | ++++ |

^[a] IC₅₀ Werte sind für CCRF-CEM Leukämie-Zellen. Die Werte sind der Bereich von zwei Experimenten; alle Werte wurden von sieben Konzentrationspunkten erhalten; ND=Nicht Bestimmt.

^[b] Gestaffelter relativer therapeutischer Index (TI) bei MTD (maximal tolerierte Dosis):

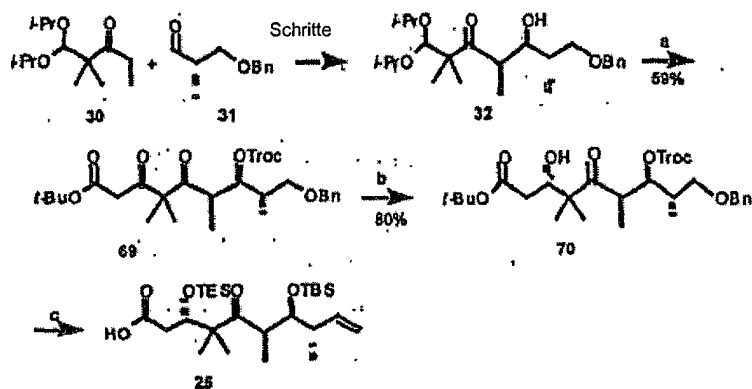
- + Tumorwachstum um 25-50% unterdrückt
- ++ Tumorwachstum um 50-100% unterdrückt
- +++ Tumorschrumpfung, jedoch kein Verschwinden des Tumors
- ++++ Tumor-Verschwinden in einigen oder allen Nacktmäusen mit langsamer Erholung des Körpergewichtes und/oder mit Rückfall in einigen Mäusen innerhalb einer Woche nach Beendigung der Behandlung.
- +++++ Tumor verschwand in allen Nacktmäusen, schnelles Wiedererlangen des Körpergewichtes und/oder ohne Rückfall.

Das therapeutische Experiment für Epothilone gegen humane Heterotransplantate in

Nacktmäusen, wie MX-1 wurden in Chou, T.C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1998, 95, 15798 und in 2001, 98, 8113 studiert.

[0245] Alle der Wirkstoffe, 1-2 und 28-29, wurden ursprünglich durch Gesamtsynthese entdeckt. Eine praktische Synthese von 1 wurde zuvor berichtet (Rivkin et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899; White et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5407; Yoshimura et al, Angew. Chem. 2003, 42, 2518; Rivkin et al. J. Org. Chem. 2002, 124, 7737; alle werden durch Bezugnahme hierin aufgenommen). Die Stufen der Entdeckungswege der ersten Generation zu 28 und 29 wurden ebenfalls beschrieben (Seite 108/5-6). Die selektive Reduktion der 9,10-Doppelbindung von 29 ergab 2. Die bemerkenswerten Ergebnisse, die von den oben beschriebenen Heterotransplantat-Studien erhalten wurden, aus welchen derzeit die vielversprechendste Verbindung 29 ist, erfordert eindeutig das Vorrücken für detaillierte Toxikologie und pharmakokinetischen Studien in höheren Tieren und, von dort, wenn angebracht, das Vorrücken zu menschlichen, klinischen Versuchen. Solche Aussichten veränderten die Natur der Synthese-Aufgabe gänzlich, und zwar von der Herstellung von Sondenproben zum Herstellen von Mengen im mehreren Gramm Bereich von diesen neuen Epothilon-Wirkstoffen. Ein bedeutendes Umarbeiten unserer früheren Wege, anfänglich in einer Entdeckungsumgebung konzipiert und demonstriert, wurde erreicht. Insbesondere erreichten unsere neuen Protokolle bedeutende Vereinfachungen in der stereospezifischen Ausarbeitung der Kohlenstoffe 3 und 26. Alkohol 32 wird wie früher berichtet hergestellt (Rivkin et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899; hierin durch Bezugnahme aufgenommen). Es ist anzumerken, dass bei der neuen Synthese die Stereozentren 6, 7 und 8 von dem trivial verfügbaren Keton 30 und Aldehyd 31 abgeleitet sind. Bei dem Alkoholschutz und Acetal-Hydrolyse wurde der entsprechende Aldehyd mit t-Butylacetat kondensiert, um ein Aldol-ähnliches Produkt zu erzeugen. Da diese Kondensation nicht diastereomerisch kontrolliert ist, war eine Hilfsmaßnahme notwendig und wurde erreicht. Die Oxidation dieser 1:1 Mischung von C3 Epimeren ergab Keton 69. Im Anschluss an eine äußerst erfolgreiche Noyori-Reduktion (Noyori et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856; hierin durch Bezugnahme aufgenommen) unter den gezeigten Bedingungen lag Alkohol 70 vor. Die Herstellung der Säure 25 wurde dann in einigen zusätzlichen einfachen Schritten, wie gezeigt, erreicht.

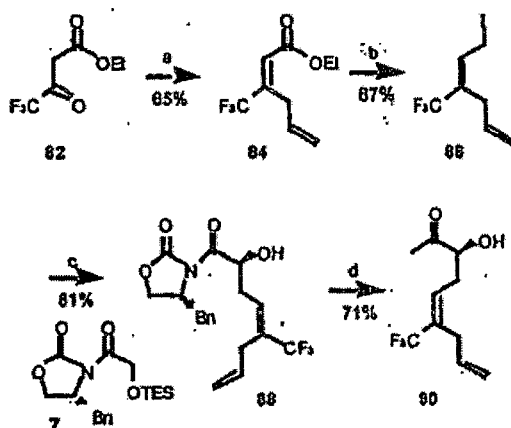
Schema 12. Synthese des Acyl-Abschnittes 25



Reagenzien und Bedingungen: (a) (i) TrocCl, pyr., 92%; (ii) p-TsOH-H₂O, 76%; (iii) LDA, t-Butylacetat, THF, 80%; (iv) Dess-Martin Periodinan, 74%; (b) Noyori Katalysator (10 mol%), MeOH/HCl, H₂, 1200psi, 80%. (c) (i) TESCl, Imidazol, 77%; (ii) Zn, AcOH, THF, 99%; (iii) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 82%; für die restlichen Schritte siehe Rivkin et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899.

[0246] Eine neue, direkte und leicht skalierbare Synthese wurde für 90 entwickelt (Schema 13). Die Synthese beginnt mit der Reaktion von kommerziell erhältlichem Trifluor-Ketoester 82 mit Allylindiumbromid. Der Schlüsselschritt bei der Synthese ist die positionell spezifische und stereospezifische Dehydrierung des resultierenden tertiären Alkohols, um 84 (mit einer Gesamtausbeute von 65% für zwei Schritte) zu erzeugen. Die Stereokontrolle dieser Reaktion ergibt sich aus einer „dipolaren Wirkung“, wobei die stark elektronenabziehenden CF₃- und CO₂Et-Gruppen am Besten in Bezug auf die entstehende Doppelbindung trans präsentiert sind. Das benötigte Iodid 86 wurde in zwei Schritten aus 84 erhalten. Die Alkylierung des zuvor berichteten Lithiumenolats von 7 mit Iodid 86 in THF ergab 88 mit einer Ausbeute von 81 % und hoher Diastereoselektivität (>25:1 de). Im Anschluss an die Schutzeliminierung des sekundären Alkohols wurde Verbindung 88 in drei Schritten zu 90, wie gezeigt, weitergeleitet.

Schema 13. Synthese des Alkylabschnittes 17

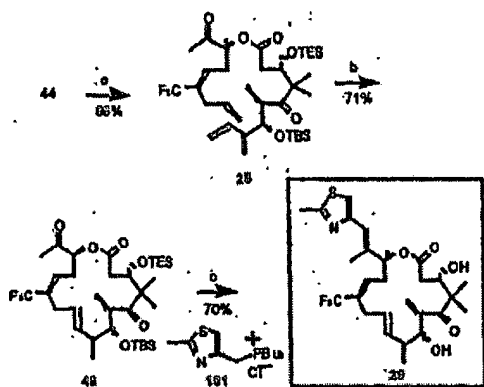


Reagenzien und Bedingungen: (a) (i) Allylbromid, In, THF-Wasser (3:1) 48 °C, 85%; SOCl₂, pyr 55 °C, 77%; (b) (i) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C bis Raumtemperatur, 99%; (ii) I₂, PPh₃, Imidazol, CH₂Cl₂, 74%; (c) (i) LHMDs, THF, -78°C bis Raumtemperatur; (ii) HOAc-THF-H₂O (3:1:1), 81 % für zwei Schritte; (d) (i) AlMe₃, MeONHMe, THF, 0°C bis Raumtemperatur, 97%; (ii) MeMgBr, THF, 0°C, 53% (73% rel. Ausbeute)

[0247] Mit 28 und 90 in der Hand durch leicht verarbeitbare Chemie, war der Weg zu 29 eindeutig, indem Protokolle nachgearbeitet werden, die zuerst in unserer Entdeckungsphase entwickelt wurden (A. Rivkin et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899; hierin durch Bezugnahme aufgenommen). Die Schlüssel-Ringschluss-Metathese-Reaktion von 25 wurde in Toluol unter Verwendung des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation durchgeführt (Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18; Alkene Metathesis in Organic Chemistry', Hrsg: Fürstner, A.; Springer, Berlin,

(1998); Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 3012; Schrock, R. R. *Top. Organomet. Chem.* 1998, 1, 1; wobei jede durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist). Die Reaktion ergab ausschließlich das trans Isoomer 48 mit einer Ausbeute von 71 %. Im Anschluss an die Installation des Thiazol-Anteils mittels des in Schema 14 gezeigten Protokolls erfolgte die Entfernung der zwei Silyl-Schutzgruppen mit HF-Pyridin, was zu 29 führte, welches dann mittels Reduktion des 9,10-Olefins zu 2 mit einer hohen Ausbeute umgewandelt wurde. Gramm-Mengen von strukturell-neuartigen Epothilonen wurden durch Gesamtsynthese in Rahmen eines Laboratoriums akademischer Größe hergestellt.

Schema 14. Endschritte der Synthese von 26-CF₃-(E)-9,10-Dehydro-dEpoB (29)



Reagenzien und Bedingungen: (a) EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, 25, 0°C bis Raumtemperatur, 86% aus t-Butylester; (b) Grubb's Katalysator, Toluol, 110°C, 20 Minuten, 71 %; (c) (i) KHMDS, 101, THF, -78° C bis -20°C, 70%; (ii) HF-Pyridin, THF, 98%.

Experimentelles

[0248] Allgemeine Verfahren: Von kommerziellen Lieferanten erhaltene Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung, wenn nicht anders angegeben, verwendet. Methylenchlorid wurde von einem trockenen Lösungsmittelsystem erhalten (durchleiten durch eine vorgepackte Aluminiumoxid-Säule) und ohne weiteres Trocknen verwendet. Alle Luft und Wasser-sensitiven Reaktionen wurden in flammen-getrockneten Glaswaren unter einem Überdruck an vorgereinigtem Argongas durchgeführt. NMR (¹H und ¹³C) Spektren wurden auf einem Bruker AMX-400 MHz oder Bruker Advance DRX-500 MHz, wie individuell angegeben ist, aufgezeichnet, referenziert auf CDCl₃ (7,27 ppm für ¹H und 77,0 ppm für ¹³C) oder CD₂Cl₂ (5,32 ppm für ¹H und 53,5 ppm für ¹³C). Infrarot Spektren (IR) wurden auf einem Perkin-Elmer FT-IR model 1600 Spektrometer erhalten. Optische Rotationen wurden auf einem JASCO model DIP-370 digitalen Polarimeter erhalten. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf E. Merck Silicagel 60 F254 Platten durchgeführt. Verbindungen, die nicht UV aktiv waren, wurden durch Eintauchen der Platten in para-Anisaldehydlösung und Erwärmen visualisiert. Präparative Dünnschichtchromatographie wurde unter Verwendung des angegebenen Lösungsmittels auf einer Whatman® (LK6F Silicagel 60A) TLC Platte durchgeführt.

[0249] Chemikalien: alle Epothilone wurden firmenintern synthetisiert (C. R. Harris, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8434; D.-S. Su et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2093; Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* 2001, 109, 3; F. Yoshimura, et al. *Angew. Chem.* 2003, 42, 2518; Rivkin et al. *J. Org. Chem.* 2002, 124, 7737).

[0250] Paclitaxel (Taxo®) und Vinblastinsulfat (VBL) wurden von Sigma gekauft. Alle diese Verbindungen wurden in Dimethylsulfoxid für die in vitro Untersuchungen aufgelöst, (außer VBL in Salzlösung). Für die in vivo Studien wurden alle Epothilone und Paclitaxel in Cremophor/Ethanol (1:1) Vehikeln aufgelöst und dann mit Salzlösung für die iv Infusion für 6 Stunden über die Schwanzvene unter Verwendung eines speziell angefertigten Minikatheters (T.-C. Chou et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001, 98, 8113-8118; T.-C. Chou et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 15798-15802) verdünnt.

[0251] Tumor und Zelllinien: Die CCRF-CEM menschlichen lymphoblastischen Leukämiezellen wurden von Dr. William Beck der University of Illinois, Chicago erhalten. Humanes Mammakarzinom (MX-1) und humane Lungenkarzinom Zellen (A549) wurden von der American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) erhalten. Die Paclitaxelresistenten A549/Taxol Zellen (44 fache Resistenz) wurden mittels des oben beschriebenen Verfahrens erhalten (T.-C. Chou et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001, 98, 8113-8118).

[0252] Tiere. Athymische Nacktmäuse, die das nu/nu Gen tragen, wurden von NCI, Frederick, MD erhalten und für alle menschlichen Tumor-Heterotransplantate verwendet. Männliche Nacktmäuse, die 6 Wochen oder älter sind und ein Gewicht von 20-22g oder mehr aufweisen, wurden verwendet. Die Arzneimittel wurden über die Schwanzvene für 6 Stunden durch i.v. Infusion unter Verwendung eines selbstgebaute Infusion-Minikatheters und Behälterröhre verabreicht (T.-C. Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001, 98, 8113-8118).

[0253] Eine programmierbare Harvard PHD2000 Spritzenpumpe mit Multitrack wurde für die i.v. Infusion verwendet. Eine typische 6 Stunden Infusion für jedes Arzneimittel in Cremophor/Ethanol (1:1) war 100 ml in 2,0 ml Salzlösung. Das Tumolvolumen wurde durch Messen der Länge \times Breite \times Höhe (oder Breite) unter Verwendung eines Messschiebers bewertet. Für Tumor-tragende Nacktmäuse bezieht sich das Körpergewicht während dem Experiment auf das Gesamtgewicht minus des Gewichtes des Tumors. Alle Tierversuche wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien des National Institute of Health Guide für die Pflege und Verwendung von Tieren und dem durch das institutionelle Tiereplege- und Verwendungskomitee des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers genehmigten Protokoll durchgeführt.

[0254] Cytotoxizitätsuntersuchungen. Als Vorbereitung für die in vitro Cytotoxizitätsuntersuchungen wurden die Zellen bei einer anfänglichen Dichte von $2-5 \times 10^4$ Zellen pro Milliliter kultiviert. Sie wurden in einer 5% CO₂-befeuchteten Atmosphäre bei 37°C in RPMI Medium 1640 (GIBCO/BRL), das Penicillin (100 Einheiten/mL), Streptomycin (100 µg/mL, GIBCO/BRL), und 5% Hitze-inaktiviertes FBS enthält, gehalten. Für solide Tumore, die in einer Monoschicht wachsen (wie A549), wurde die Cytotoxizität des Arzneimittels in 96-Kammer-Mikrotiterplatten mittels des Sulforhodamin B-Verfahrens bestimmt (P. Skehan et al. J. Natl. Cancer. Inst. 1990, 82, 1107-1112).

[0255] Für in Suspension gezüchtete Zellen (wie CCRF-CEM und seine Sublinien) wurde die Cytotoxizität in Duplikaten mittels des 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-carboxanilid-2H-terazodiumhydroxid (XTT) Mikrokulturverfahrens (D. A. Scudiero et al. Cancer Res. 1988, 48, 4827-4833) in 96-Kammer Mikrotiterplatten bestimmt. Für beide Verfahren wurde die Absorbanz von jeder Kammer mit einem Mikroplattenleser (Power Wave XS, Bio-Tek, Winooski, VT) gemessen. Dosis-Wirkung-Beziehungen von 6 bis 7 Konzentrationen von jedem Arzneimittel, in Zweifachbestimmung, wurden mit dem Median-Wirkungsdiagramm mittels eines Computerprogramms analysiert (T.-C. Chou, M. Hayball. CalcuSyn for Windows, Multiple-drug dose effect analyzer and manual. Biosoft, Cambridge Place, Cambridge, UK (1997)).

[0256] Stabilität von Epothilonen in Maus und in humaner Leber S9 Fraktion. Die Stabilitätsstudie wurde mit einem vollautomatischen HPLC System durchgeführt, welches aus einem Prospekt-2 (Spark Holland, Die Niederlande) Probenvorbereitungssystem und einem Agilent 1100 HPLC System besteht. In Kürze, das Prospekt 2 nimmt eine C8 Extraktionspatrone auf und wusch es mit Acetonitril und Wasser. Der Agilent Autosampler, auf 37°C eingestellt, nahm 20 µl der Probe auf, und belud die Patrone damit, wusch sie mit Wasser, dann lenkte das Prospekt-2 den Mobilphasenstrom durch die Extraktionspatrone auf die analytische Säule, Reliance Stable Bond C8 4 \times 80 mm mit Schutzsäule (MacMod, Chadds Ford, PA) und das Eluens wurde bei 250 nm überwacht. Die mobile Phase bestand aus 53 der 65% Acetonitril/0,1 % Ameisensäure bei 0,4 ml/min, so dass die Retentionszeit der Verbindung von Interesse etwa bei 6 Minuten lag. Die Probenvorbereitung umfasste die Zugabe von gleichen Volumina an Plasma zu PBS für ein Gesamtvolumen von 300-400µl, filtriert und die Zugabe von 0,5-2µl Substrat (20 mM), um etwa 30-50 mAU bei 250 nm in der HPLC Analyse zu erreichen. Für die gepoolte humane Leber-Mikrosom S9 Fraktion (Xeno Tech, Lenex, KS), 20 µl (400 µg) oder S9 Fraktion wurde mit 280 µl PBS vermischt und dann wie oben verarbeitet. Die Probenahmezeit wurde durch den Autosampler gesteuert und die Peakflächen-Daten wurden gesammelt, um die Geschwindigkeit des Verschwindens der Stammverbindung zu vergleichen.

[0257] Bestimmung der Partition von Oktanol-Wasser (POW) Nummer. Ein HPLC-Verfahren wird verwendet, um die Oktanol-Wasser-Trennung zu bestimmen. Ein Agilent 1100 HPLC System wird mit einer Eclipse XDB-C18 – Säule 4,6 \times 250 mm mit einer mobilen Phase aus 60% Acetonitril/40% 25 mM Kaliumphosphat-Puffer bei pH 7,4 mit einer Flussrate von 0,8 ml pro Minute verwendet und das Eluens wird bei 250 nm überwacht. Die verwendeten Standards sind Benzylalkohol, Acetophenon, Benzophenon, Naphthalen, Diphenylether und Dibenzyl mit bekanntem POW von 1,1, 1,7, 3,2, 4,2 bzw. 4,8. Natriumdichromat wird verwendet, um die Nullzeit, welche 2,5 Minuten ist, zu evaluieren und die Retentionszeiten für die Standards sind 3,9, 5,4, 10,6, 14,0 18,7 bzw. 19,8 Minuten. Der k-Wert wird durch die Formel $k = (t_r - t_0)/t_0$ berechnet. Die lineare Regression von log k vs. log POW gibt eine Gerade mit $r^2=0,966$. Dieses Diagramm wird verwendet, um den POW Wert der Epothilon-Analoga zu evaluieren.

Spektroskopischen Daten für 29 (26-Trifluor-(E)-9,10-dehydro-dEpoB):

$[\alpha]_D^{25}$ -54.6 (c 0.28, CHCl_3); IR (Film) ν 3478, 2974, 2929, 1736, 1689; 1449, 1381, 1318, 1247, 1169, 1113, 1039, 983, 867, 736 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,37 (3H, s), 2,04 (1H, brd, $J = 3,8$ Hz, -OH), 2,12 (3H, s), 2,25-2,33 (1H, m), 2,38 (1H, dd, $J = 15,3$ und 3,0 Hz), 2,48 (1H, dd, $J = 15,4$ und 9,8 Hz), 2,54-2,61 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,96 (1H, dd, $J = 16,5$ und 4,5 Hz), 3,02 (1H, dd, $J = 16,3$ und 6,5 Hz), 3,11 (1H, quintet, $J = 6,7$ Hz), 3,19 (1H, brs, =OH), 3,74 (1H, brs), 4,35 (1H, brd, $J = 9,5$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J = 6,2$ und 4,1 Hz), 5,60 (1H, ddd, $J = 15,8$, 5,6, und 4,5 Hz), 5,66 (1H, dd, $J = 15,8$ und 5,8 Hz), 6,24 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,64 (1H, s), 7,0 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15,1, 16,1, 17,7, 18,5, 19,3, 22,5, 28,8, 31,1, 39,6, 39,7, 45,0, 53,7, 71,4, 75,3, 76,8, 116,7, 120,2, 124,3 [q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 273,4$ Hz], 127,9, 130,2 [q, $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 6,0$ Hz], 130,6 [q, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 28,4$ Hz], 132,5, 136,7, 152,0, 165,4, 170,2, 218,4; LRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}^+]$ 544,2, gefunden 544,1.

Beispiel 11: In vitro Studien:

[0258] Ein typisches Beispiel umfasst das Kultivieren von Zellen (z.B. CCRF-CEM) bei einer anfänglichen Dichte von $2\text{-}5 \times 10^4$ Zellen pro ml. Sie werden in einer 5 %- CO_2 -befeuchteten Atmosphäre bei 37°C in RPMI Medium 1640 (GIBCO/BRL), das Penicillin (100 Einheiten/ml), Streptomycin (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) (GIBCO/BRL), und 5% hitzeinaktiviertes fötales Rinderserum enthält, gehalten. Für in Suspension gezüchtete Zellen (wie CCRF-CEM und seine Sublinien) wurde die Cytotoxizität in Duplikaten mittels des 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-5-carboxanilid)-2H-terazodiumhydroxid (XTT) Mikrokultur-Tetrazonium-Verfahrens in 96-Kammer Mikrotiterplatten bestimmt. Für beide Verfahren wurde die Absorbanz von jeder Kammer mit einem Mikroplattenleser (EL-340, Bio-Tek, Burlington, VT) gemessen. Jeder Lauf führt zu sechs oder sieben Konzentrationen der getesteten Arzneimittel. Dosis-Wirkungs-Beziehungsdaten wurden mit dem Median-Wirkungsdiagramm analysiert.

[0259] Die CCRF-CEM humanen T-Zellen, akute lymphoblastische Leukämie Zellen, ihre Teniposid-resistente Sublinie (CCRF-CEM/VM₁) und Vinblastin-resistente Sublinie (CCRF-CEM/VBL₁₀₀) werden von W.T. Beck (University of Illinois, Chicago, IL) erhalten.

[0260] In einem typischen Experiment, wie oben allgemein dargestellt ist, zeigten bestimmte der erfindungsgemäßen Verbindungen (z.B. 9,10-Dehydro-EpoD) eine Aktivität in CCRF-CEM Zelllinien und CCRF-CEM Zelllinien, die gegenüber Taxol resistent ist. Bestimmte dieser Verbindungen zeigen IC_{50} im Bereich von 0,0015 bis etwa 0,120 für CCRF-CEM Zelllinien. Bestimmte andere Verbindungen zeigen IC_{50} im Bereich von 0,0015 bis etwa 10,5. Bestimmte von diesen Verbindungen zeigen auch IC_{50} im Bereich von 0,011 bis etwa 0,80 für CCRF-CEM/Taxol resistente Zelllinien und bestimmte andere Verbindungen zeigen IC_{50} im Bereich von etwa 0,011 bis etwa 13,0 μM . In bestimmten Ausführungsformen zeigt 26F-EpoD Aktivitäten im Bereich von 0,0015 μM für CCRF-CEM Zelllinien und im Bereich von 0,011 μM für CCRF-CEM/Taxol-resistente Zelllinien ([Fig. 11](#)).

Beispiel 12: In vivo Studien

[0261] Athymische Nacktmäuse, die das nu/nu Gen tragen, werden üblicherweise für Tumor-Heterotransplantate verwendet. Outbred-Mäuse, mit schweizerischem Hintergrund, wurden von Charles River Laboratories erhalten. Männliche Mäuse, 8 Wochen oder älter und einem Gewicht von 22g und mehr, wurden für die meisten Experimente verwendet. Das Arzneimittel wurde über die Schwanzvene für 6 Stunden i.v. Infusion verabreicht. Jede individuelle Maus wurde in einem perforierten Falcon-Polypropylen-Röhrenrestrainer für die Arzneimittel-Verabreichung eingesperrt. Das Tumolvolumen wurde durch Messen der Länge \times Breite \times Höhe (oder Breite) mittels eines Messchiebers beurteilt. Eine programmierbare Harvard PHD2000 Spritzenpumpe (Harvard Vorrichtung) mit Multitrack wurde für die i.v. Infusion verwendet. Alle Tierversuche wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien des National Institute of Health Richtlinien für die Pflege und Verwendung von Tieren und dem durch das institutionelle Tiereplege- und Verwendungskomitee des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers genehmigten Protokoll durchgeführt. Im Einklang mit der Richtlinie dieses Komitees für die humane Behandlung von Tumor-tragenden Tieren wurden die Mäuse euthanisiert, wenn die Tumore $\geq 10\%$ ihres Gesamtkörpergewichtes erreichten. Wie in [Fig. 8](#) gezeigt ist, wurde 9,10-Dehydro-EpoB in Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom MX-1 tragen, getestet. Im Allgemeinen war 9,10-Dehydro-EpoB wie folgt formuliert: 9,10-Dehydro-EpoB wurde in Ethanol aufgelöst und Cremophor wurde hinzugefügt (1:1) bei einer Konzentration von 20 mg/ml hinzugefügt. Diese Lösung wurde mit Salzlösung für die i.v. Infusion verdünnt. Die verdünnte Lösung wurde innerhalb einer Stunde für die i.v. Infusion verwendet. Tumorgroße und Körpergewicht wurde dann unter Verwendung von Dosierungen von 10 mg/kg, 20 mg/kg, and 30 mg/kg über 15 Tage gemessen. Tumorgroße und Körpergewicht wurden ebenfalls unter Verwendung eines Dosierungsregimes von 0.4

mg/kg Q3Dx2, 0.5 mg/kg Q3Dx2, und 0.6 mg/kg Q3Dx5 (siehe [Fig. 33](#), [Fig. 34](#), [Fig. 55](#) und [Fig. 56](#)) gemessen. Es wurde der jede dritte Tag Dosierungsbehandlungsplan verwendet, um die Toxizität zu reduzieren. Andere therapeutische Studien an 9,10-Dehydro-EpoB sind in den [Fig. 70](#) und [Fig. 71](#) (CCRF-CEM/Taxol, Q3Dx5) und in den [Fig. 23](#) und [Fig. 24](#) (HCT-116, Q2Dx7) gezeigt. Die Verbindung, 9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilon B (Iso-490 Epothilon), ist drei Mal wirksamer als dEpoB. Es wurde gezeigt, dass 9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilon D das Tumorwachstum nach zwei bis drei Infusionen von 10 mg/kg oder 20 mg/kg arrestieren, wobei jede von diesen jeden zweiten Tag verabreicht wurde. Bessere Ergebnisse in Mäusen wurden unter Verwendung einer Dosis von 30 mg/kg von 9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilon B unter Verwendung einer zwei 6 Stunden Infusion i.v. jeden zweiten Tag erhalten. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass 9,10-Dehydro-dEpoB bei 5 mg/kg, Q3Dx9, 6 Stunden i.v. Infusion, ein Verschwinden des Tumors in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen, ohne Maus-Todesopfer und mit nur einem mäßigen Gewichtsverlust erreicht ([Fig. 74](#) und [Fig. 75](#)). Diese scheint durch Verabreichen der Epothilon-Analoga jeden dritten Tag erreicht worden zu sein, um die Toxizität zu reduzieren (siehe [Fig. 53](#) und [Fig. 53](#)). Zusammengefasst kann gesagt werden, dass 9,10-Dehydro-12,13-desoxyepothilon B eine verringerte Toxizität im Vergleich zu andern Epothilonen, eine größere Wirksamkeit beim Arrestieren des Tumorwachstums und eine höhere Serumstabilität zeigt. Andere therapeutische Studien sind in [Fig. 17](#) und [Fig. 18](#) (HCT-116, Q2Dx5 und Q3Dx5); in [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) (A549/Taxol, Q3Dx7); und in [Fig. 21](#) und [Fig. 22](#) (A549/Taxol, Q2Dx7) gezeigt. 9,10-Dehydro-EpoB, wenn jeden dritten Tag 9-11 Mal, 6 Stunden i.v. Infusion bei 0,4-0,6 mg/kg verabreicht, führte zum Schrumpfen und Verschwinden des Tumors in Nacktmäusen mit implantierten humanen Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantaten ([Fig. 68](#) und [Fig. 69](#)). Die Verabreichung jeden zweiten Tag für 8 Dosen führte zur Unterdrückung des Tumorwachstums, jedoch nicht zum Schrumpfen des Tumors. Wenn 9,10-Dehydro-EpoB jeden zweiten Tag für 9 Dosen verabreicht wurde, schrumpfte der implantierte Tumor kontinuierlich vom zweiten bis zum achten Tag mäßig, jedoch erholte sich das Körpergewicht nur langsam von 76% bis 82% der Kontrolle während derselben Periode. Am zehnten Tag war ein Viertel des Tumors verschwunden. Wenn eine Dosierung von 0,6 mg/kg von 9,10-Dehydro-EpoB Q2Wx6, 6 Stunden Infusion an Nacktmäuse mit HCT-116 Heterotransplantaten verabreicht wurde, starben vier von vier Mäusen aufgrund von Toxizität innerhalb von drei Tagen nach der sechsten Dosierung. 9,10-Dehydro-EpoB beseitigte das Tumorwachstum gegen CCRF-CEM/Taxol unter Verwendung von 0,6 mg/kg, Q3Dx5, x2 Zeitplan ([Fig. 70](#) und [Fig. 71](#)).

[0262] 26-Trifluor-9,10-Dehydro-12,13-Desoxy-Epothilon B (F_3 -deH-dEpoB), wie in den Figuren gezeigt ist, ist bei 20 mg/kg und 30 mg/kg, Q2Dx6, 6 Stunden Infusionen in einem Nacktmaus-Modell, das humane Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantate implantiert hat, kurativ. Die Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass 30 mg/kg Q2Dx6 etwa die maximal tolerierte Dosis ist. Bei 20 mg/kg, Q2Dx6, 6 Stunden Infusion, führte 26-Trifluor-9,10-Dehydro-12,13-Desoxy-Epothilon B zum Schrumpfen und Verschwinden des Tumors in vier von vier Nacktmäusen mit humanen Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantaten. Es gab kein Wiedererscheinen des Tumors am 20. Tag nach Beendigung der Behandlung. Am 27 Tag nach Beenden der Behandlung erschienen 2/4 wieder. Es gab kein weiteres Tumor-Wiedererscheinen während dem 28. und dem 64. Tag nach Beendigung der Behandlung. Im Vergleich erreichte dEpoB bei 30 mg/kg ein Tumor-Verschwinden in demselben Mausmodell in sieben von sieben Mäusen; jedoch erschien der Tumor in 2 von 5 Mäusen am 8 Tag nach Beendigung der Behandlung wieder. Die Verabreichung von 26-Trifluor-9,10-Dehydro-12,13-Desoxy-Epothilon B bei 20 mg/kg, Q2Dx6, 6 Stunden iv Infusion, führte zu einem vorübergehenden Abfall des Körpergewichtes der Mäuse um bis zu 26%. Dieser Abfall des Körpergewichtes führte zu keinem Todesfall, was auf keine schwere Toxizität hinsichtlich vitaler Organe hinweist. Zwei Tage nach der letzten Behandlung begann sich das Körpergewicht zu erholen. Am 16. Tag nach der Behandlung betrug das Körpergewicht 109 % des Vorbehandlungskontrollgewichtes, was darauf hinweist, dass die Toxizität, wenn überhaupt, vollständig reversibel ist. Im Vergleich führte die Verabreichung von dEpoB bei 30 mg/kg zu einer 31 % Abnahme des Körpergewichtes ohne Letalität.

[0263] Wenn 26-Trifluor-9,10-Dehydro-12,13-Desoxy-Epothilon B bei 30mg/kg, Q2Dx6, 6 Stunden iv Infusion, verabreicht wurde, dann war das Tumor-Verschwinden 2-3 Tage früher als die 20 mg/kg Dosierung. Das Körpergewicht fiel um 27% bei dieser höheren Dosis und dauerte 4 Tage, ohne dass es zur Letalität führte, was bestätigte, dass es keine schwere Toxizität für vitale Organe gibt. Vier Tage nach der letzten Behandlung bei 30 mg/kg begann sich das Körpergewicht zu erholen. Am 16. Tag nach der Behandlung betrug das Körpergewicht 98% der Vorbehandlungskontrolle, was wiederum die Reversibilität der Toxizität bestätigte. Die Behandlung mit 26-Trifluor-9,10-Dehydro-12,13-desoxy-dEpo B bei 20 mg/kg und 30 mg/kg führte zum Verschwinden des gesamten Tumors und kein Rückfall nach 62 Tagen wurde bei der 30 mg/kg Dosis beobachtet. Das Verschwinden des Tumors wurde auch bei 10 mg/kg durch Verabreichen von 9 Dosen mit drei zusätzlich gegebenen Dosen erreicht ([Fig. 57](#)). Es wurde nur ein geringfügiger Verlust an Körpergewicht bei 10 mg/kg 26-Trifluor-9,10-Dehydro-12,13-dEpo B beobachtet ([Fig. 58](#)). Bei fortgesetzter Behandlung wurde kein weiterer Verlust an Körpergewicht gesehen.

[0264] [Fig. 59](#) fasst die Wirkung von 26-F₃-9,10-deH-dEpoB (und anderen Epothilonen) gegenüber MX-1 Heterotransplantat zusammen, A. bei geringer Dosis, B. gegenüber großem Tumor; gegenüber A549 Lungenkarzinom-Heterotransplantat, C; und gegenüber Taxol-resistentem Lungenkarzinom A549/Taxol Heterotransplantat D. [Fig. 61](#) zählt die in vitro Wirksamkeit von C-21 modifizierten Epothilonen gegenüber CCRF-CEM, CCRF-CEM/VBL und CCRF-CEM/Taxol auf.

[0265] [Fig. 62](#) zeigt die therapeutische Wirkung von 26-F₃-9,10-deH-dEpoB (15mg/kg und 30mg/kg) und Taxol (20mg/kg) Q2Dx8, 6 Stunden i.v. Infusion gegenüber humanem T-Zell lymphoblastischem Leukämie CRF-CEM Heterotransplantat. Ähnliche Körpergewichtsabnahmen wurden in allen drei Behandlungsgruppen beobachtet ([Fig. 63](#)).

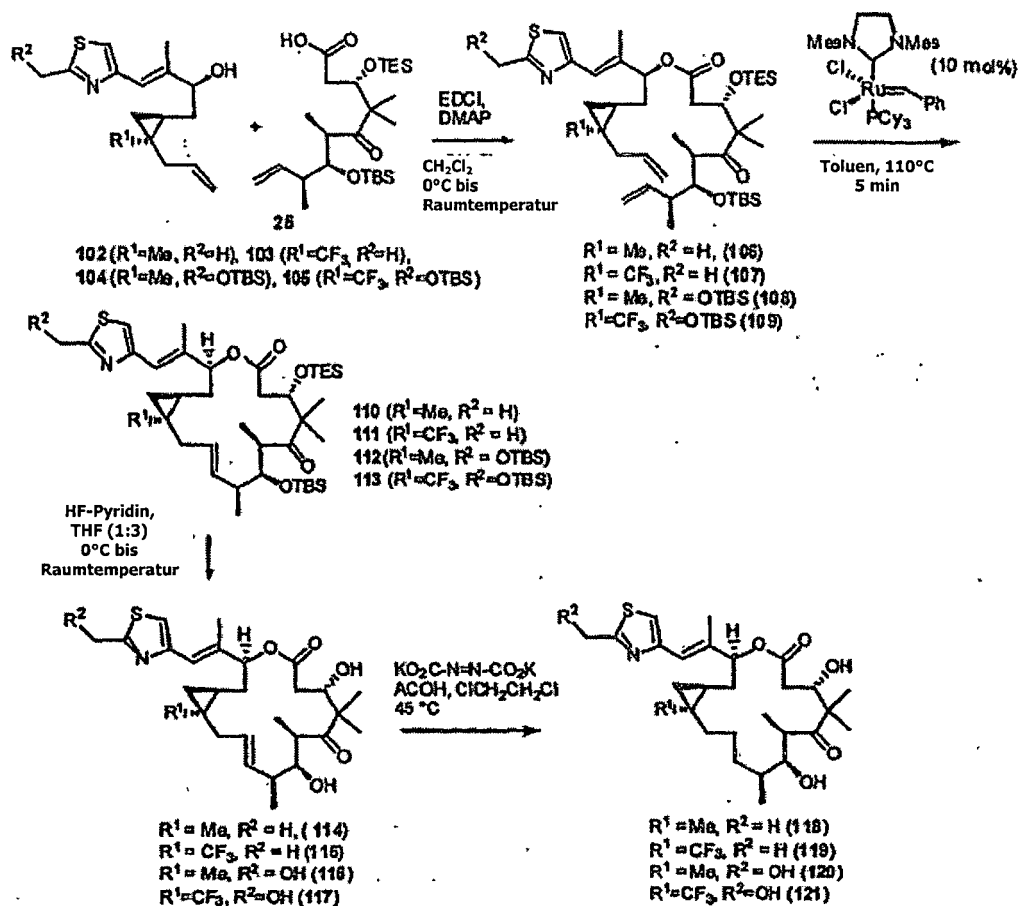
[0266] Die Behandlung von CCRF-CEM/Taxol Heterotransplantat (Taxol resistent) mit 26-F₃-9,10-deH-dEpoB, 15 mg/kg erreichte ein Verschwinden des Tumors um 1/3, und 30 mg/kg erreicht ein Verschwinden des Tumors um ¾. Die gleiche Behandlung mit Taxol, 20 mg/kg, ergab eine nur teilweise Unterdrückung des Tumorstwachstums und erreichte kein Tumorschrumpfen ([Fig. 64](#)). Die Körpergewichtsveränderungen während diesem Experiment wurden in [Fig. 65](#) gezeigt.

[0267] Die Behandlung von menschlichem Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantat mit 26-F₃-9,10-deH-dEpoB (20 mg/kg) erreichte eine ähnliche Wirksamkeit wie Taxol (20 mg/kg). Jedoch ergab F₃-deH-dEpoB bei 30 mg/kg eine bessere therapeutische Wirkung mit einem Verschwinden von 2/4 Tumoren im Anschluss an 5 Dosen ([Fig. 66](#)). Die Körpergewichtsveränderungen während diesem Experiment wurden in [Fig. 67](#) gezeigt

[0268] Die therapeutischen Wirkungen von F₃-9,10-deH-dEpoB gegenüber MX-1 Heterotransplantaten bei unterschiedlichen Dosen (5-30 mg/kg) mit 6 Stunden, i.v. Infusion und i.v. Injektion sind in den [Fig. 76](#) und [Fig. 77](#) gezeigt.

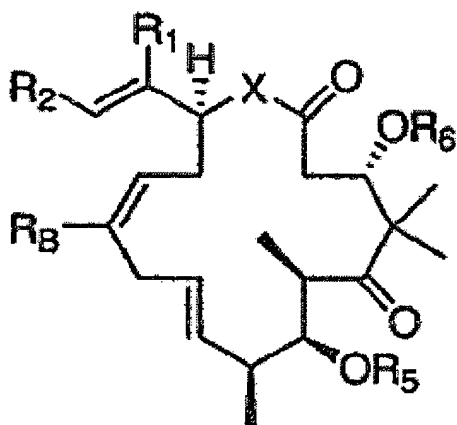
[0269] Schlussfolgerung. Die 9,10-Dehydro, 26-Trifluor, oder beide Modifikation von dEpoB führten zu einer 1,5-5 fachen Zunahme der Cytotoxizität in vitro und einer 2 bis 5 fachen Zunahme der Halbwertszeit in Mausplasma in vitro. Durch Verwenden von menschlichen festen Tumor-Heterotransplantat-Modellen in Nacktmäusen und Verwendung des Q2Dx5~9, 6 Stunden iv. Infusionstechnik über die Schwanzvene bei der maximal tolerierten Dosis wurde die Antitumor-Wirksamkeit und Toxizität von 9,10-Dehydro-Epothilonen evaluiert. Die Fähigkeit eine vollständige Unterdrückung des Tumorstwachstums, Tumorschrumpfung und ein Verschwinden zu erreichen, ermöglichte eine weitere Untersuchung, um die Rückfallrate und die Heilungsrate nach der Beendigung der Behandlung zu bestimmen. 9,10-Dehydro-EpoB, das in vitro wirksamste Epothilon, das bekannt ist, zeigte, obwohl es äußerst wirksam ist, einen engen therapeutischen Sicherheitsspielraum in vivo. Alle, 9,10-Dehydro-dEpoB bei 4 mg/kg, 9,10-Dehydro-dEpoB bei 0,4 mg/kg und 21-Hydroxy-9,10-dehydro-dEpoB bei 3 mg/kg, unterdrückten das Tumorstwachstum für eine anhaltende Zeitspanne kräftig und erreichten eine gewisse Tumorschrumpfung, und einige erreichten ein Verschwinden des Tumors. Alle, dEpoB bei 30 mg/kg, 26-Trifluor-9,10-dehydro-dEpoB bei 20 mg/kg und Paclitaxel bei 20 mg/kg, zeigten eine starke Unterdrückung des Tumorstwachstums und erreichten eine Tumorschrumpfung und ein Verschwinden der menschlichen Mammarkarzinom MX-1 Heterotransplantate in allen getesteten Mäusen. 26-Trifluor-9,10-dEpoB, wenn mit dEpoB oder Paclitaxel verglichen, erreichte eine Langzeit-Heilung ohne Tumor-Rückfall und zeigte eine gleich schnelle Rückkehr des Körpergewichtes auf das Niveau der Vorbehandlungskontrolle.

Vergleichsbeispiel 13. Synthese von Cyclopropyl-Epothilon-Analoga



Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



wobei R_1 Wasserstoff oder niederes C_{1-6} Alkyl ist;

R_2 ein substituierter oder unsubstituierter C_{3-14} Aryl, C_{3-14} Heteroaryl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkyl, oder C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkyl-Anteil ist;

R_5 und R_6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder eine Schutzgruppe sind;

X O, S, $C(R_7)_2$, oder NR_7 ist, wobei jedes Auftreten von R_7 unabhängig Wasserstoff oder niederes C_{1-6} Alkyl ist;

R_8 unabhängig für jedes Auftreten Wasserstoff; Halogen; $-OR_B$; $-SR_B$; $-N(R_B)_2$; $-CY_3$; $-CHY_2$; $-CH_2Y$ ist, wobei Y F, Br, Cl, I, OR_B , NHR_B , $N(R_B)_2$, oder SR_B ; $-C(O)OR_B$; $-C(O)R_B$; $-CONHR_B$; $-O(C=O)_B$; $-O(C=O)OR_B$; $-NR_B(C=O)R_B$; N_3 ; N_2R_B ; zyklisches Acetal; oder zyklisches oder azyklisches, lineares oder verzweigtes C_{1-20} Aliphath, Hetero C_{1-20} Aliphath, C_{3-14} Aryl, oder C_{3-14} Heteroaryl gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren von Wasserstoff; Halogen; $-OR_B$; $-SR_B$; $-N(R_B)_2$; $-C(O)OR_B$; $-C(O)R_B$; $-CONHR_B$; $-O(C=O)R_B$;

$-O(C=O)OR_B$; $-NR_B(C=O)R_B$; N_3 ; N_2R_B ; zyklisches Acetal; oder zyklisches oder azyklisches, lineares oder verzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes C_{1-20} Aliphat; Hetero $_{1-20}$ Aliphat, C_{3-40} Aryl, oder C_{3-14} Heteroaryl-Anteil

ist, wobei jedes Auftreten von R_B unabhängig Wasserstoff; eine Schutzgruppe; ein linearer oder verzweigter, substituiertes oder unsubstituierter, zyklischer oder azyklischer C_{1-20} Aliphat, C_{1-20} Heteroaliphat, C_{3-14} Aryl, C_{3-14} Heteroaryl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkyl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkenyl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkynyl, C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkyl, C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkenyl, oder C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkynyl Anteil ist, wobei das Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Aliphat, Heteroaliphat, Arylalkenyl, Arylalkynyl, Heteroarylalkenyl oder Heteroalkynyl mit einem oder mehreren von C_{1-20} Aliphat, C_{1-20} Heteroaliphat, C_{3-14} Aryl, C_{3-14} Heteroaryl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkyl, C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkyl, C_{1-20} Alkoxy, C_{3-14} Aryloxy, C_{1-20} Heteroalkoxy, C_{3-14} Heteroaryloxy, C_{1-20} Alkylthio, C_{3-14} Arylthio, C_{1-20} Heteroalkylthio, C_{3-14} Heteroarylthio, F, Cl, Br, I, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_X$, $-CO_2(R_X)$, $-CON(R_X)_2$, $-OC(O)R_X$, $-OCO_2R_X$, $-OCON(R_X)_2$, $-N(R_X)_2$, $-S(O)_2R_X$, $NR_X(CO)R_X$ substituiert sein kann, wobei jedes Auftreten von R_X unabhängig C_{1-20} Aliphat, C_{1-20} Heteroaliphat, C_{3-14} Aryl, C_{3-14} Heteroaryl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkyl, C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkyl ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_5 Wasserstoff ist; und R_6 ist Wasserstoff.

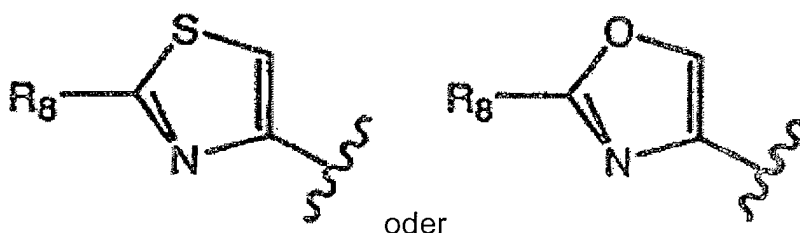
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R_B Methyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R_B Wasserstoff ist.

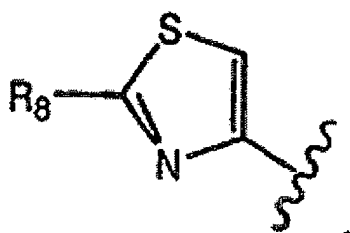
5. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R_B - CF_3 ist

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R_1 Methyl ist.

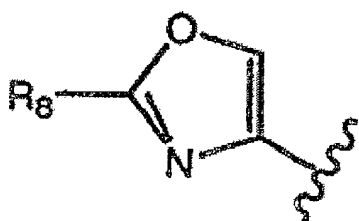
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R_2



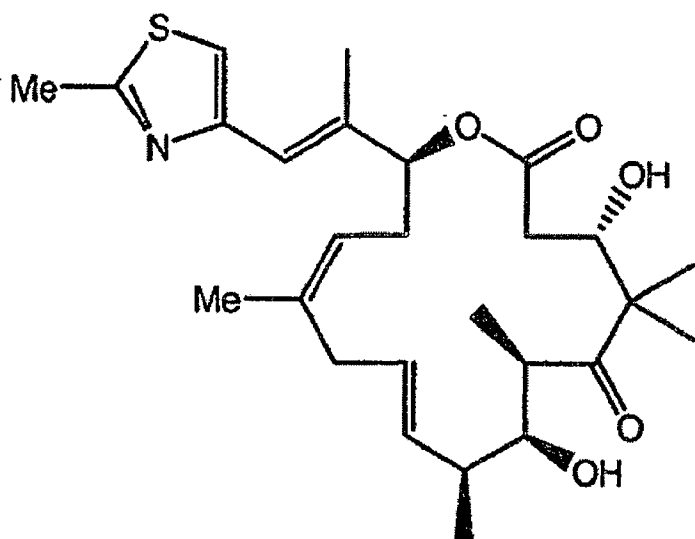
ist, wobei R_8 unabhängig Wasserstoff, Halogen, $-OR_9$, $-SR_9$, $-N(R_9)_2$, $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$ ist, wobei Y F, Br, Cl, I, OR_B , NHR_B , $N(R_B)_2$, oder SR_B ; $-(CV_2)_nOR_9$, $-(CV_2)_nN(R_9)_2$, $-(CV_2)_nSR_9$, $-(C=O)R_9$, $-O(C=O)R_9$, $-(C=O)OR_9$, $-O(C=O)OR_9$; $-NH(C=O)R_9$, $-NH(C=O)OR_9$, $-(C=O)NHR_9$, oder ein zyklischer oder azyklischer, linearer oder verzweigter C_{1-20} Aliphat, C_{1-20} Heteroaliphat, C_{3-14} Aryl, C_{3-14} Heteroaryl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkyl, oder C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkyl-Anteil ist, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Auftreten von Halogen, $-OR_9$, $-SR_9$, $-N(R_9)_2$, $-(CV_2)_nOR_9$, $-(CV_2)_nN(R_9)_2$, $-(CV_2)_nSR_9$, $-(C=O)R_9$, $-O(C=O)R_9$, $-(C=O)OR_9$, $-O(C=O)OR_9$; $-NH(C=O)R_9$, $-NH(C=O)OR_9$, $-(C=O)NHR_9$, oder einem zyklischen oder azyklischen, linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_{1-20} Aliphatic, C_{1-20} Heteroaliphat, C_{3-14} Aryl, C_{3-14} Heteroaryl, C_{3-14} Aryl C_{1-20} Alkyl, oder C_{3-14} Heteroaryl C_{1-20} Alkyl-Anteil substituiert ist, wobei jedes Auftreten von R_9 unabhängig Wasserstoff; eine Schutzgruppe; ein zyklischer oder azyklischer, linearer oder verzweigter, substituiertes oder unsubstituierter C_{1-20} Aliphat, C_{1-20} Heteroaliphat, C_{3-14} Aryl oder C_{3-14} Heteroaryl-Anteil ist; wobei jedes Auftreten von V unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Thio, Amino, C_{1-20} Alkylamino, oder geschütztes Hydroxyl, Thio oder Amino ist; jedes Auftreten von t unabhängig 0, 1 oder 2 ist; und jedes Auftreten von n unabhängig 0-10 ist; und pharmazeutisch akzeptable Derivate davon.



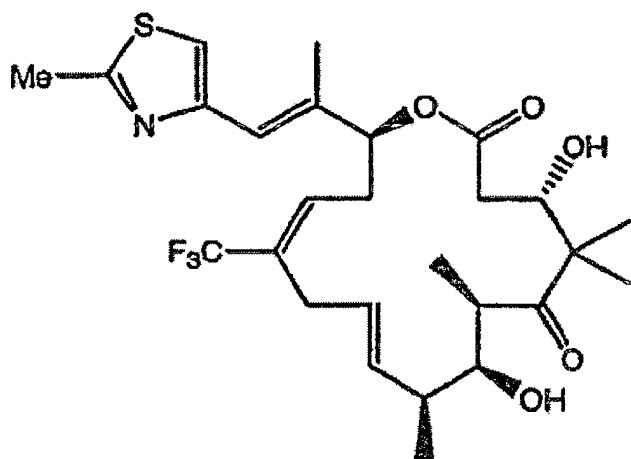
8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei R_2 ist.



9. Verbindung nach Anspruch 7, wobei R_2 ist.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei R_8 Methyl ist.
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei R_8 $-CH_2OH$ ist.
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei X O ist.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei X NH ist.
14. Eine isolierte Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13.
15. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



16. Eine isolierte Verbindung nach Anspruch 15.
17. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



18. Eine isolierte Verbindung nach Anspruch 17.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 und

einen pharmazeutisch akzeptablen Exzipienten aufweist.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19, welche weiters CREMOPHOR aufweist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19 oder Anspruch 20, welche weiters Ethanol aufweist.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 oder eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 19 bis 21 für die Verwendung in der Medizin.

23. Verbindung oder eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 22 zur Verwendung bei der Verhinderung und/oder Behandlung von Krebs.

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 bei der Herstellung eines Medikamentes für die Verhinderung und/oder Behandlung von Krebs.

25. Verwendung nach Anspruch 24 zum Inhibieren des Tumorwachstums und/oder Tumormetastasen.

26. Verwendung nach Anspruch 24 oder 25 zum Behandeln von Krebs, einschließlich gegen Arzneimittel mehrfach-resistenter Krebszellen.

Es folgen 86 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

IC₅₀ –Werte für die neuen Epothilone gegenüber CCRF-CEM Zellwachstum

| Verbindung | IC ₅₀ (µM) für | | |
|--|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | CCRF-CEM | CCRF-CEM/VBL | CCRF-CEM/Taxol |
| <u>dEpoB (EpoD)</u> | 0.0036±0.0002 | 0.016±0.003 (n=4) | 0.0046±0.0002 (n=4) |
| <u>dEpoF</u> | 0.0015±0.0001 | 0.0456 (n=4) | 0.0035 (n=4) |
| <u>EpoB</u> | 0.00062±0.00013 | 0.0037±0.0011 (n=3) | 0.0011±0.0001 (n=4) |
| <u>10,11-didehydrop-dEpoB (Epo-490)</u> | 0.0160 | 0.078 (n=4) | 0.032 (n=4) |
| <u>26-methyl-dEpoB</u> | 0.040 | 0.123 (n=4) | 0.077 (n=4) |
| <u>4-dec-mec-EpoB</u> | 0.00081 | 0.0078 (n=4) | 0.017 (n=4) |
| <u>11-OH (cis)EpoD</u> | 0.0029 | 0.077 (n=4) | 0.0091 (n=4) |
| <u>11-α-F-dEpoB</u> | 0.0285 | 0.147 (n=4) | 0.0550 (n=4) |
| <u>11-β-F-dEpoB</u> | 0.0980 | 0.230 (n=4) | 0.138 (n=4) |
| <u>19-Oxazol EpoD</u> | 0.0054 | 0.045 (n=4) | 0.0017 (n=4) |
| <u>19-Oxazol EpoB</u> | 0.00034 | 0.0057 (n=4) | 0.0057 (n=4) |
| <u>19-Oxazol Epo490</u> | 0.0077 | 0.0217 (n=4) | 0.0130 (n=4) |
| <u>9,10-deH-[16]dEpoB (Iso-490)</u> | 0.0009±0.0004 | 0.0042±0.0022 (n=4) | 0.0012±0.0006 (n=4) |
| <u>Iso-490-dEpoF</u> | 0.00051±0.00009 | 0.0106 (n=4) | 0.00073 (n=4) |
| <u>Iso-490-EpoB</u> | 0.00023±0.00002 | 0.00032 (n=4) | 0.00042 (n=4) |
| <u>12,13-epi-Iso-490-EpoB</u> | 0.0134±0.0032 | 0.0959 (n=4) | 0.0802 (n=4) |
| <u>12,13-epi-EpoB</u> | 0.0830±0.0001 | 0.4519 (n=4) | 0.1507 (n=4) |
| <u>Iso-490-dEpo-Ma-katon</u> | 5.02 | — | — |
| <u>26-F₃-9,10-deH-[16]dEpoB</u> | 0.0035 | 0.0210 (n=4) | 0.0057 (n=4) |
| <u>26-F₃-dEpoB</u> | 0.0041 | 0.080 (n=4) | 0.018 (n=4) |
| <u>Taxol</u> | 0.0016±0.0005 | 2.30 (n=4) | 0.058±0.001 (n=4) |
| <u>Vinblastin</u> | 0.00045 | 0.418±0.076 (n=4) | 0.026±0.008 (n=4) |

FIG. 1

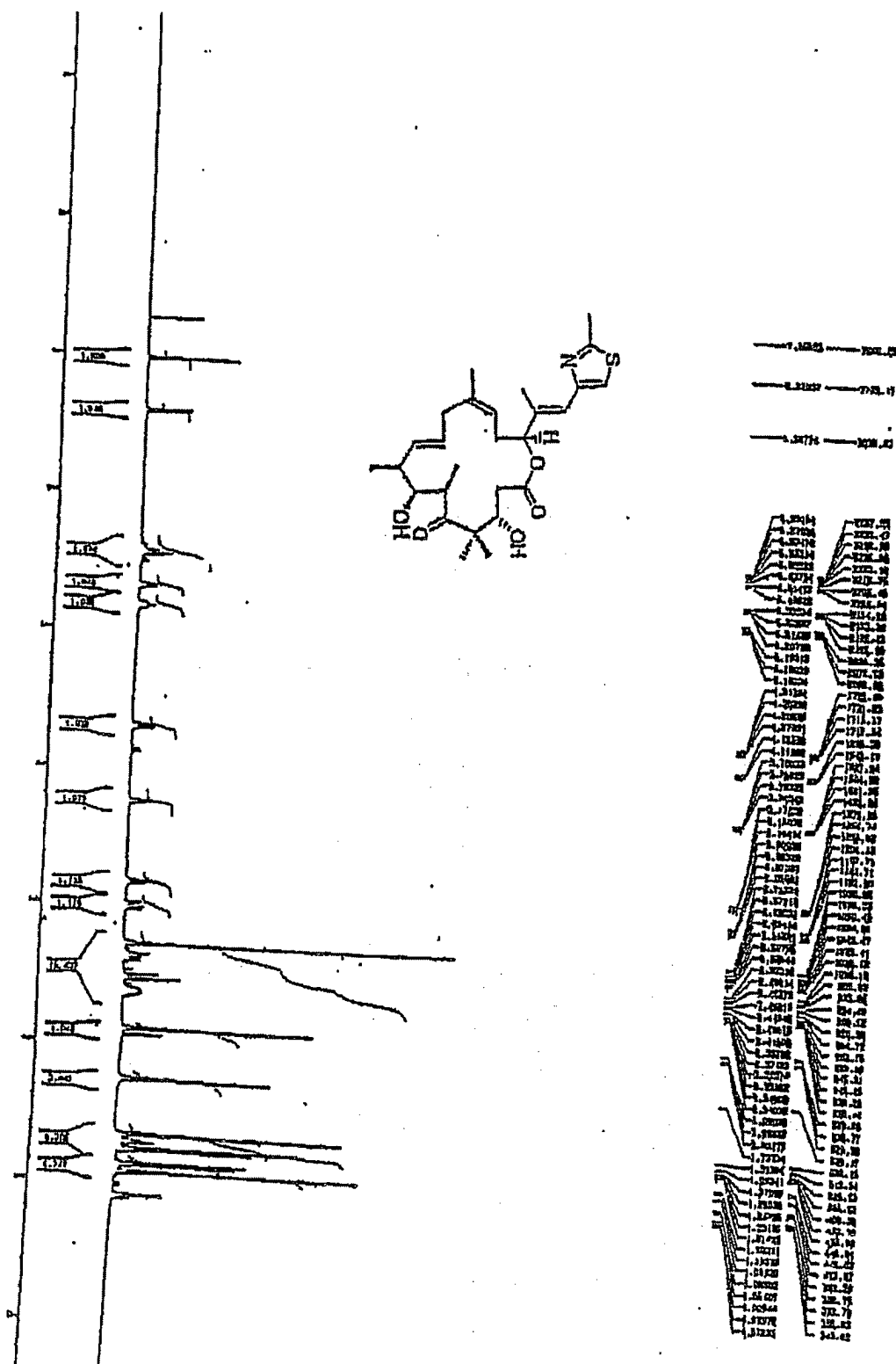


FIG. 2

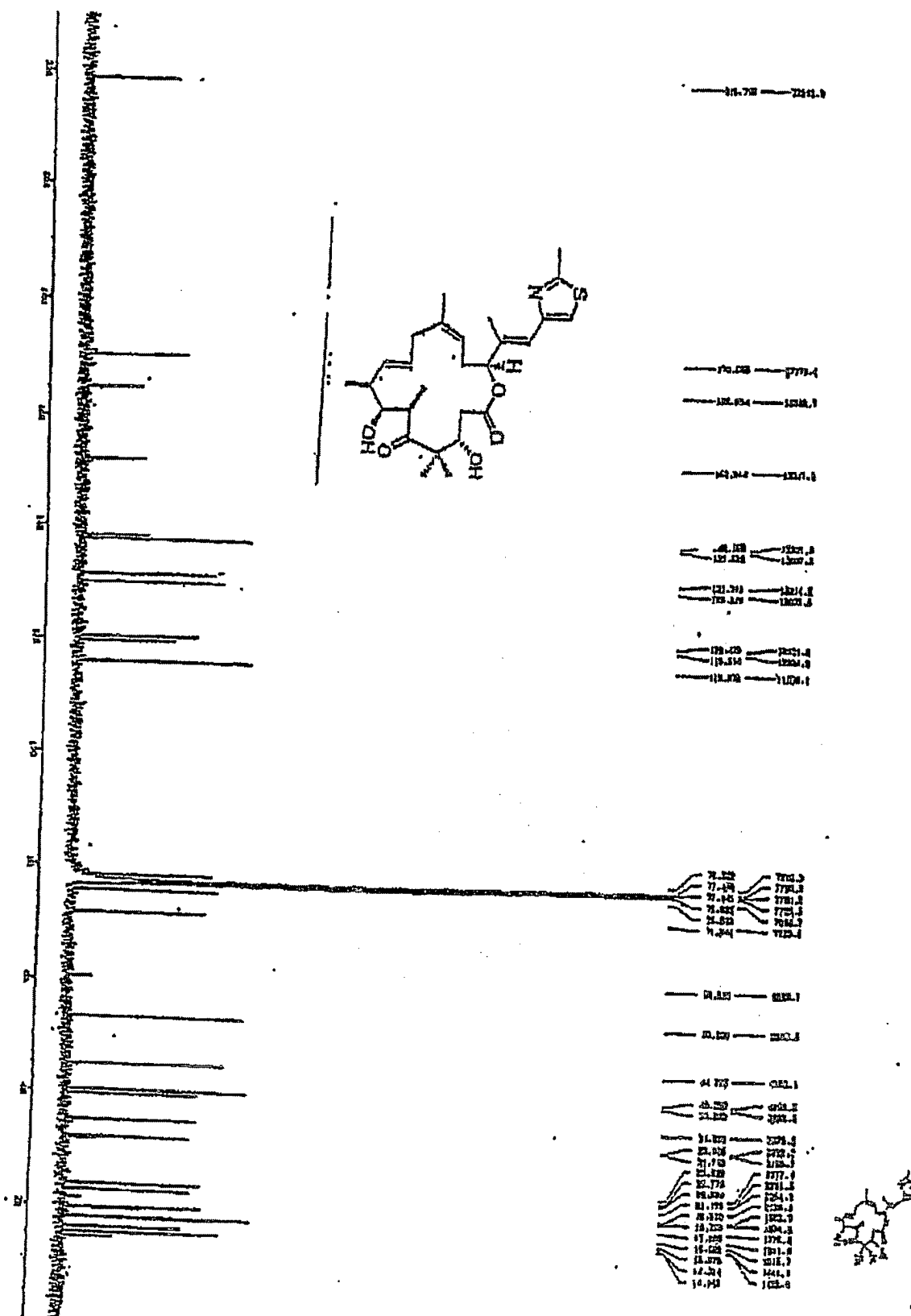


FIG. 3

Synthese von 14-R Epothilonen unter Verwendung der LACDAC-Ringschluss-Olefin-Metathese-Strategie

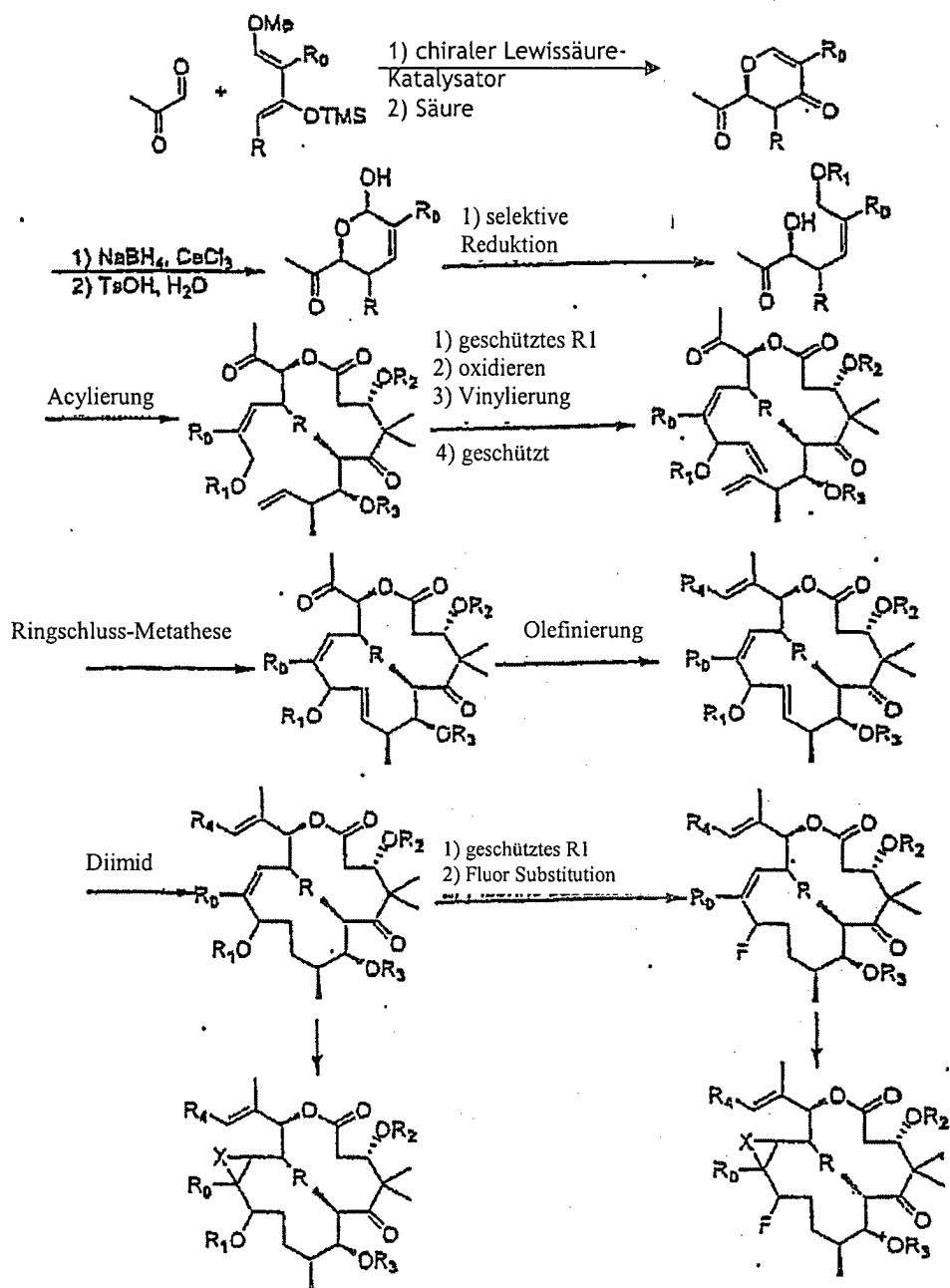


FIG. 4

**Relative Cytotoxizität von Epothilonen gegenüber humanen leukämischen Zellen
in vitro**

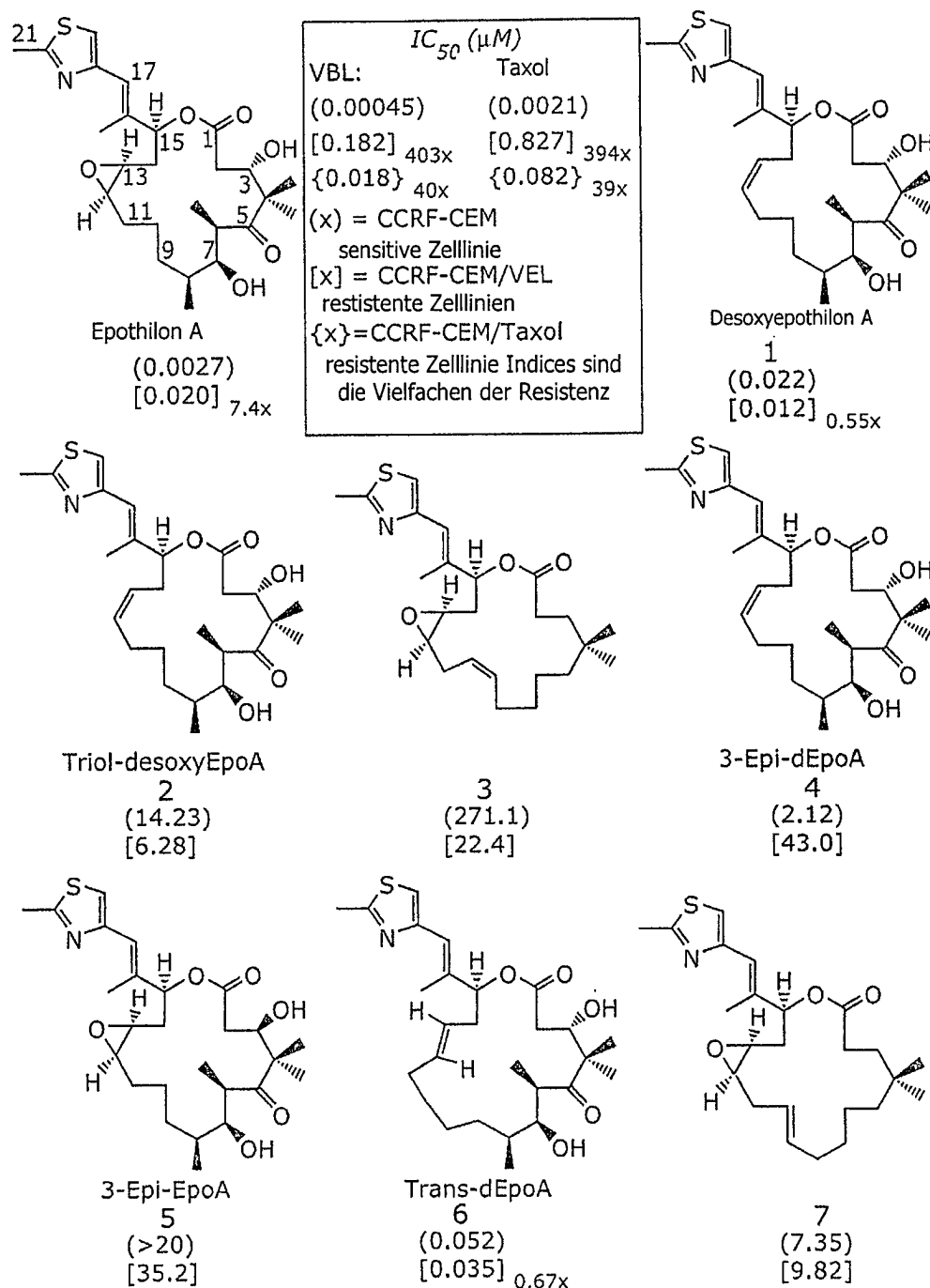


FIG. 5A

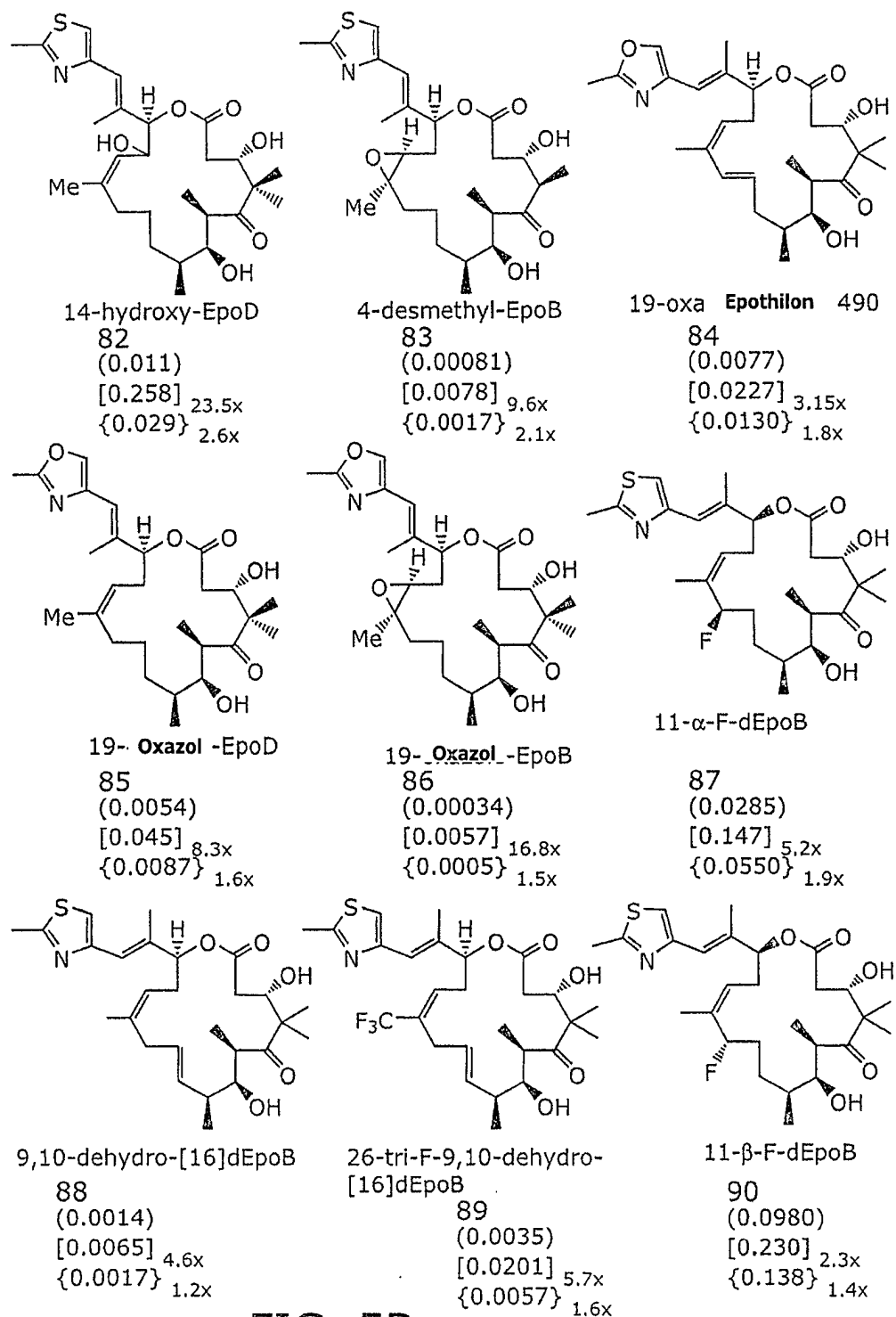


FIG. 5B

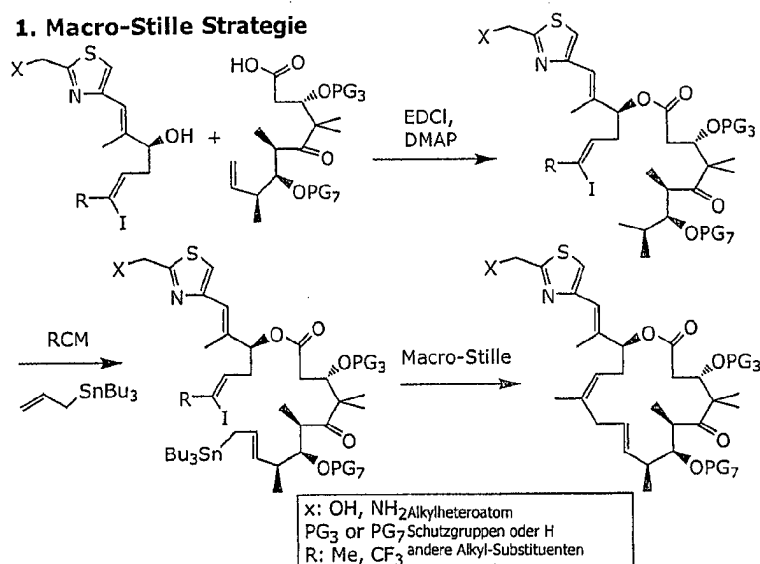
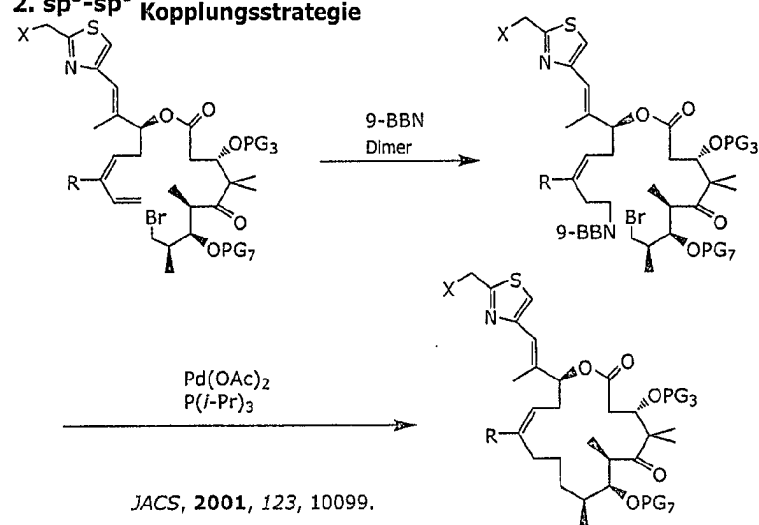
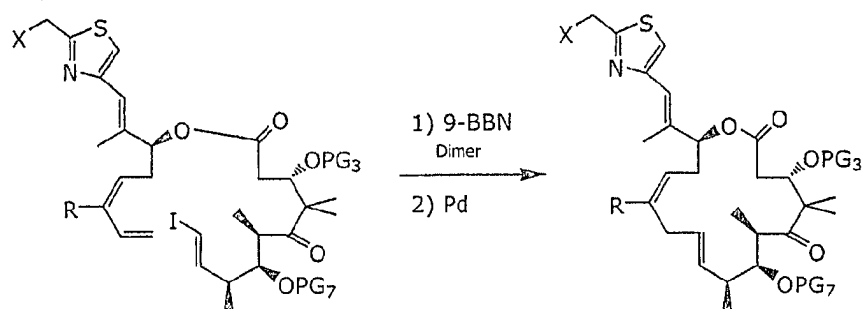
Alternative Strategien für die Synthese von 9,10-Dehydro-12,13-DesoxyEpoB:**1. Macro-Stille Strategie****2. $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ Kopplungsstrategie****3. β -Suzuki Kopplung**

FIG. 6A

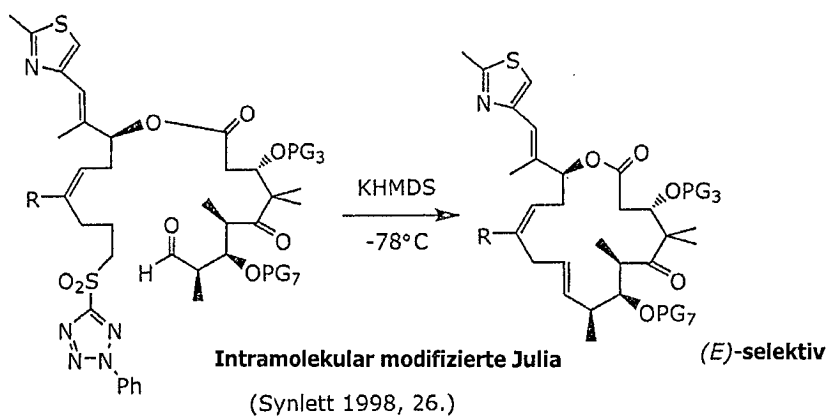
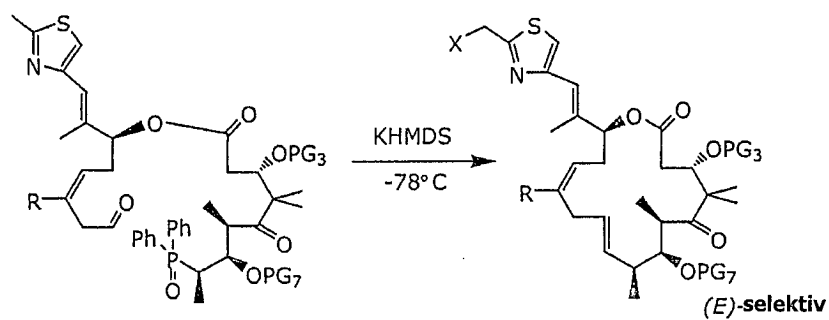
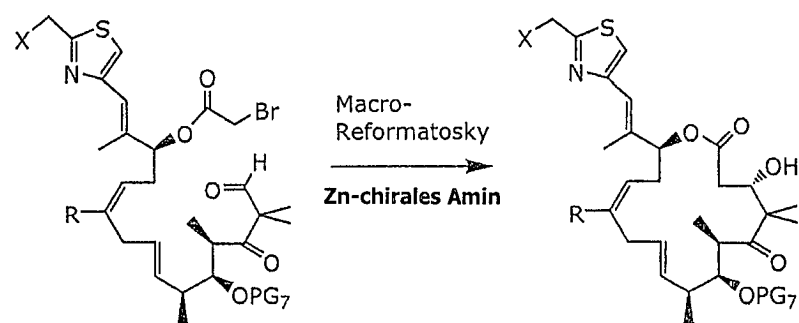
4. Julia Olefinierungsstrategie**5. Wadsworth-Emmons Strategie****6. Macro-Reformatsky Strategie**

FIG. 6B

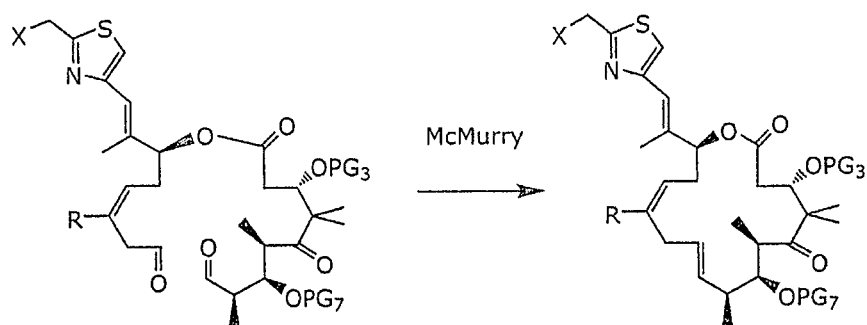
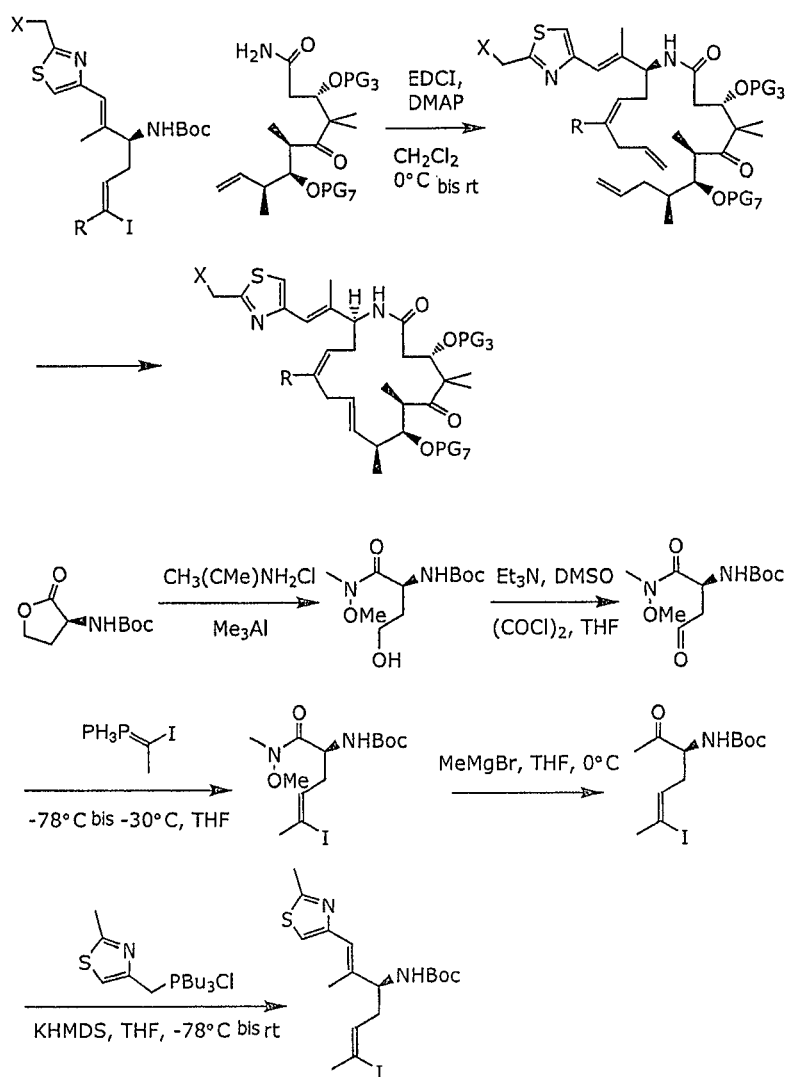
7. McMurry Kopplungsstrategie**8. Lactam-Analogen Synthese**

FIG. 6C

Analoga von 9,10-Dehydro-12,13-DesoxyEpoB:

R: Methyl, CF_3 , andere Alkyl-Substituenten

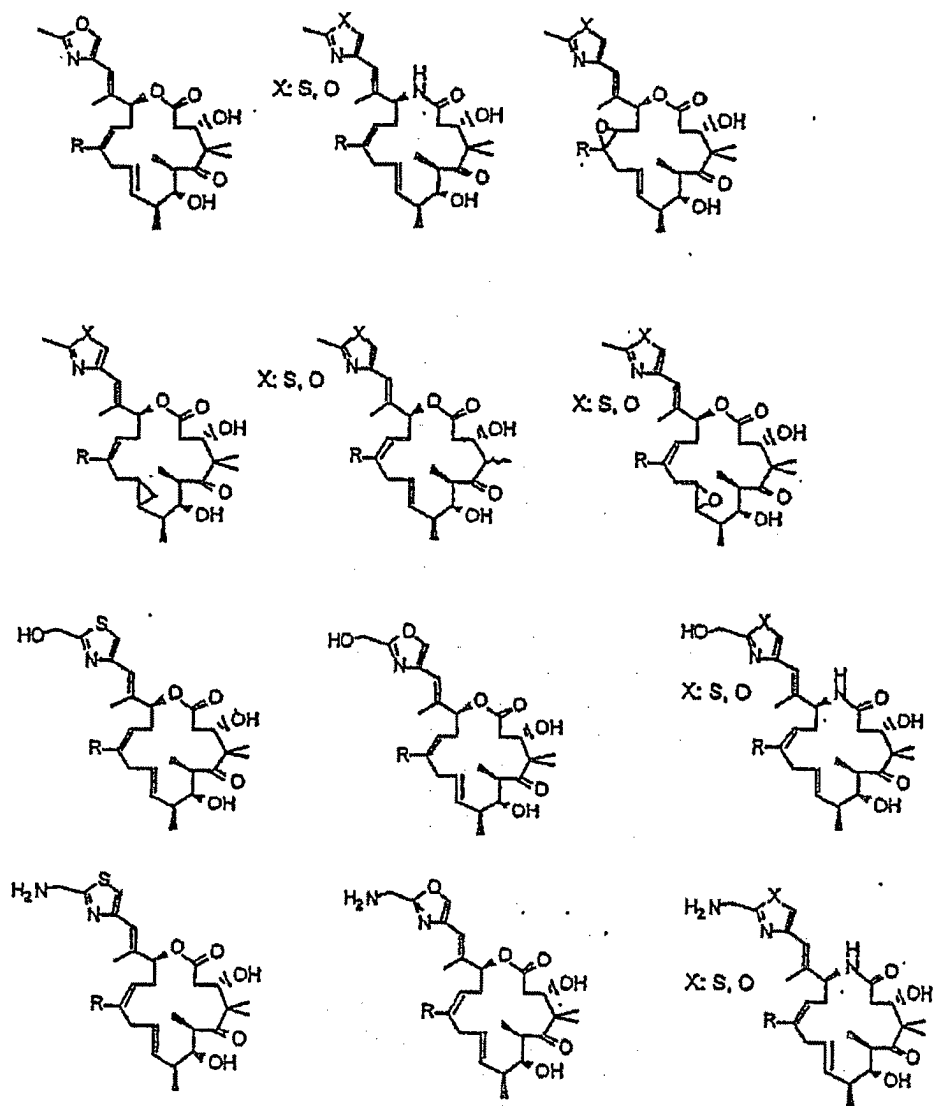


FIG. 7

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB(#88) und dEpoB(#10) in Nacktmäusen, die humanes Mamma-Karzinom MX-1 Heterotransplantat tragen (iv Infusion, Q2Dx3)

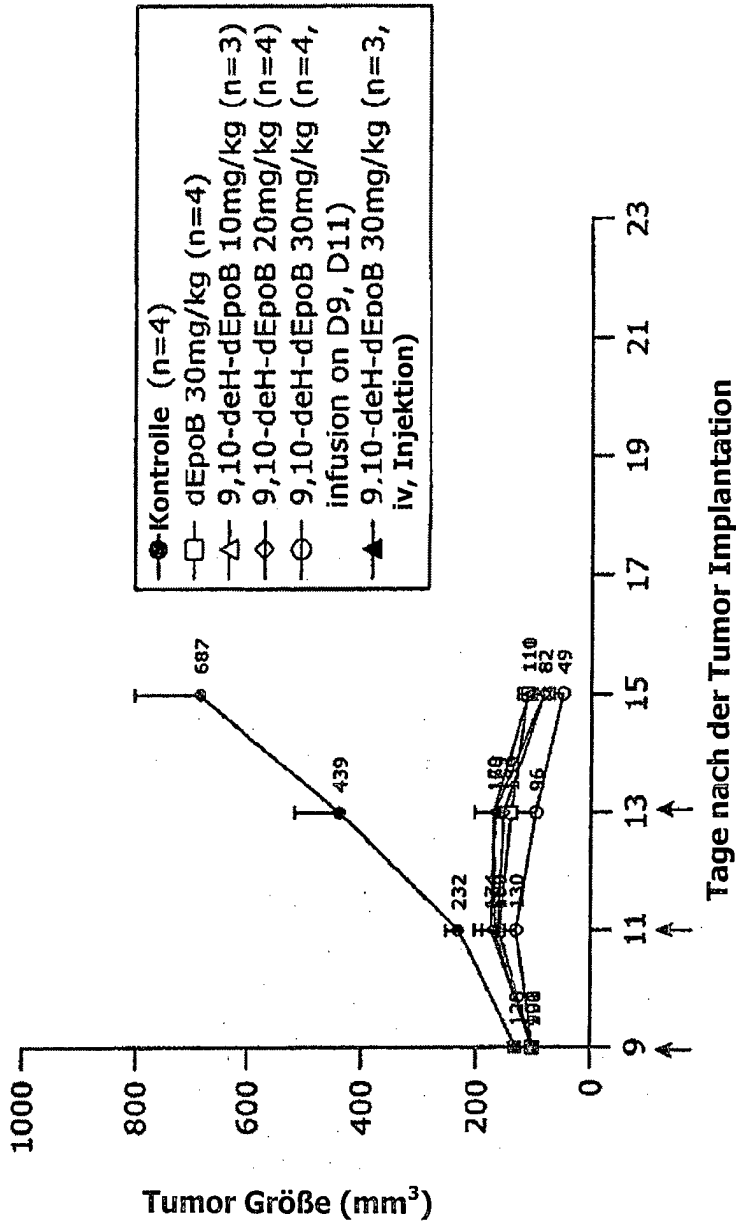


FIG. 8

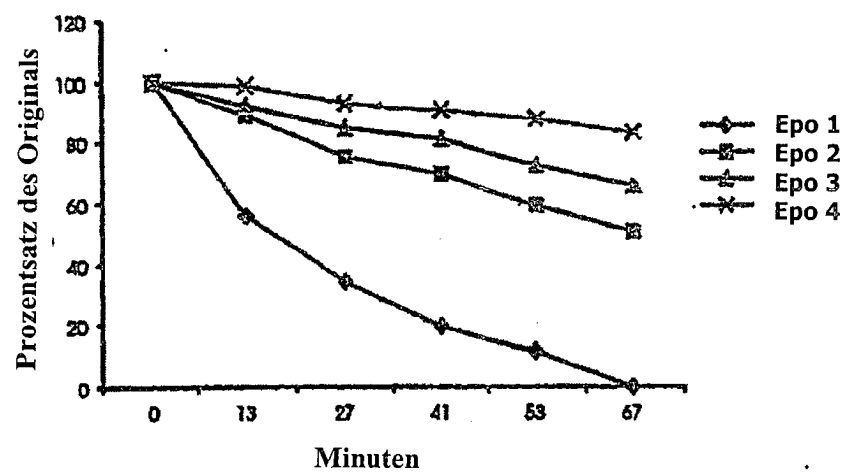


FIG. 9

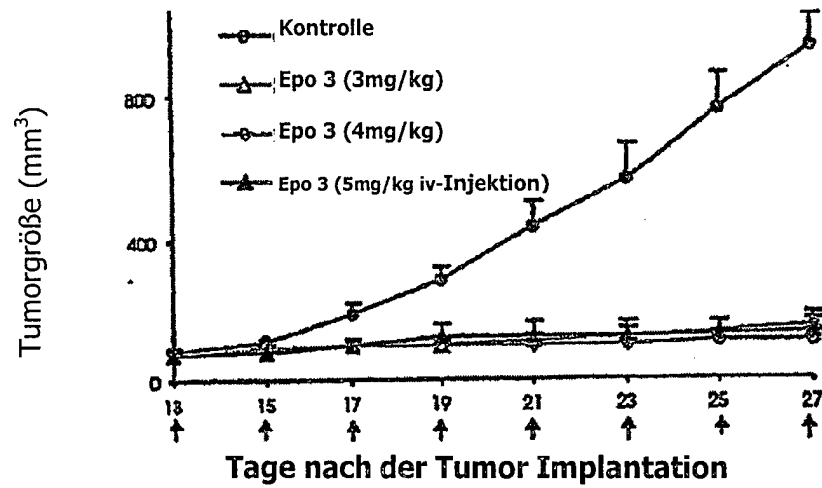


FIG. 10

Wirksamkeit von Epothilonen gegenüber Tumor-Zellwachstum in vitro und der relative therapeutische Index

| Verbindung | IC ₅₀ (µM) für | | | | | relativer therapeutischer Index gegenüber Mäuse-Heterotransplantat bei MTD ^d |
|------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---|
| | Humane T-Zell lymphoblastische Leukämie-Sublinien | | | humanes Lungenkarzinom A549 | humanes Kolonkarzinom HCT-116 | |
| | CCRF-CEM | CCRF-CEM/VBL | CCRF-CEM/Taxol | | | |
| dEpoB | 0.0056 ±0.0028 | 0.016 ±0.003 (1.5x) | 0.0085 ±0.0055 (1.3x) | 0.0039 ±0.0004 | 0.0068 ±0.0032 | ++++ |
| dEpoF | 0.0015 ±0.0001 | 0.055 ±0.09 (7.6x) | 0.0066 ±0.0031 (1.4x) | 0.012 ±0.004 | 0.0034 ±0.0006 | ++++ |
| EpoB | 0.00053 ±0.00017 | 0.0032 ±0.0012 (2.3x) | 0.0011 ±0.00008 (1.3x) | 0.0008 ±0.0005 | 0.00038 ±0.00001 | +++ |
| 15-Aza-EpoB | 0.0024 ±0.0003 | 2.08 ±0.92 (87x) | 0.103 ±0.068 (69x) | 0.0040 ±0.0035 | 0.0014 ±0.00009 | ++ |
| 7 ^β -deH-dEpoB | 0.0009 ±0.0004 | 0.0042 ±0.0022 (2.7x) | 0.0012 ±0.0006 (1.3x) | 0.00089 ±0.00064 | 0.00094 ±0.00055 | ++++ |
| 7 ^β -deH-dEpoF | 0.00051 ±0.00009 | 0.021 ±0.010 (41x) | 0.0017 ±0.0010 (1.3x) | 0.00091 ±0.00006 | 0.00036 ±0.00006 | +++ |
| 7 ^β -deH-EpoB | 0.00023 ±0.00002 | 0.00096 ±0.00064 (2.8x) | 0.00041 ±0.00001 (1.3x) | 0.00026 ±0.00004 | 0.00014 0.00001 | ++++ |
| 26-F ₃ -deH-dEpoB | 0.0032 ±0.0003 | 0.023 ±0.002 (7.2x) | 0.0047 ±0.0010 (1.3x) | 0.0037 ±0.0024 | 0.0056 ±0.0010 | ++++ |
| 26-F ₃ -dEpoB | 0.0093 ±0.0052 | 0.085 ±0.005 (9.1x) | 0.018 ±0.001 (1.9x) | 0.015 ±0.004 | 0.012 ±0.001 | ND ^e |
| Paclitaxel | 0.0018 ±0.0005 | 3.22 ±0.92 (178x) | 0.079 ±0.029 (4.3x) | 0.0029 ±0.0003 | 0.0026 ±0.0009 | ++++ |
| Vinblastin | 0.00054 ±0.00009 | 0.389 ±0.074 (72x) | 0.0196 ±0.0111 (5.6x) | 0.0099 ±0.0018 | 0.0087 ±0.0007 | ++++ |

FIG. 11

Tabelle 2. Therapeutische Wirkung von dEpoB, Paclitaxel und F₃-deH-dEpoB gegenüber MX-1 Heterotransplantat in Nacktmäusen in Bezug auf Dosen, Körpergewicht-Verlust und Wiedergewinn und Tumor-Verschwinden und Rückfälle

| Arzneimittel | Dosierung (mg/kg) | Änderungen des Körpergewichtes (%) | | Tumor-frei nach Q2Dx6 6 Std.-iv- Infusion | Tumor erschien wieder am Tag 10 nach Beendigung der Verabreichung |
|---------------------------|----------------------|--|--|---|--|
| | | Am Tag 4 nach Beendigung d. Verabreichung | Am Tag 8 nach Beendigung d. Verabreichung | | |
| dEpoB | 30 | -25.3 ± 2.1 | -9.1 ± 4.1 | 10/10 | 5/10 |
| Paclitaxel | 20 | -23.9 ± 3.7 | -8.7 ± 0.7 | 7/7 | 3/7 |
| F ₃ -deH-dEpoB | 20 | -22.4 ± 0.6 | -7.3 ± 0.7 | 4/4 | 0/4 ^b |
| | 30 | -27.1 ± 2.7 | -17.4 ± 5.5 | 4/4 | 0/4 ^c |

FIG. 12

Therapeutische Wirkung von 26-Tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) und 9,10-de-H-EpoB (#95) in Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, n=4, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9)

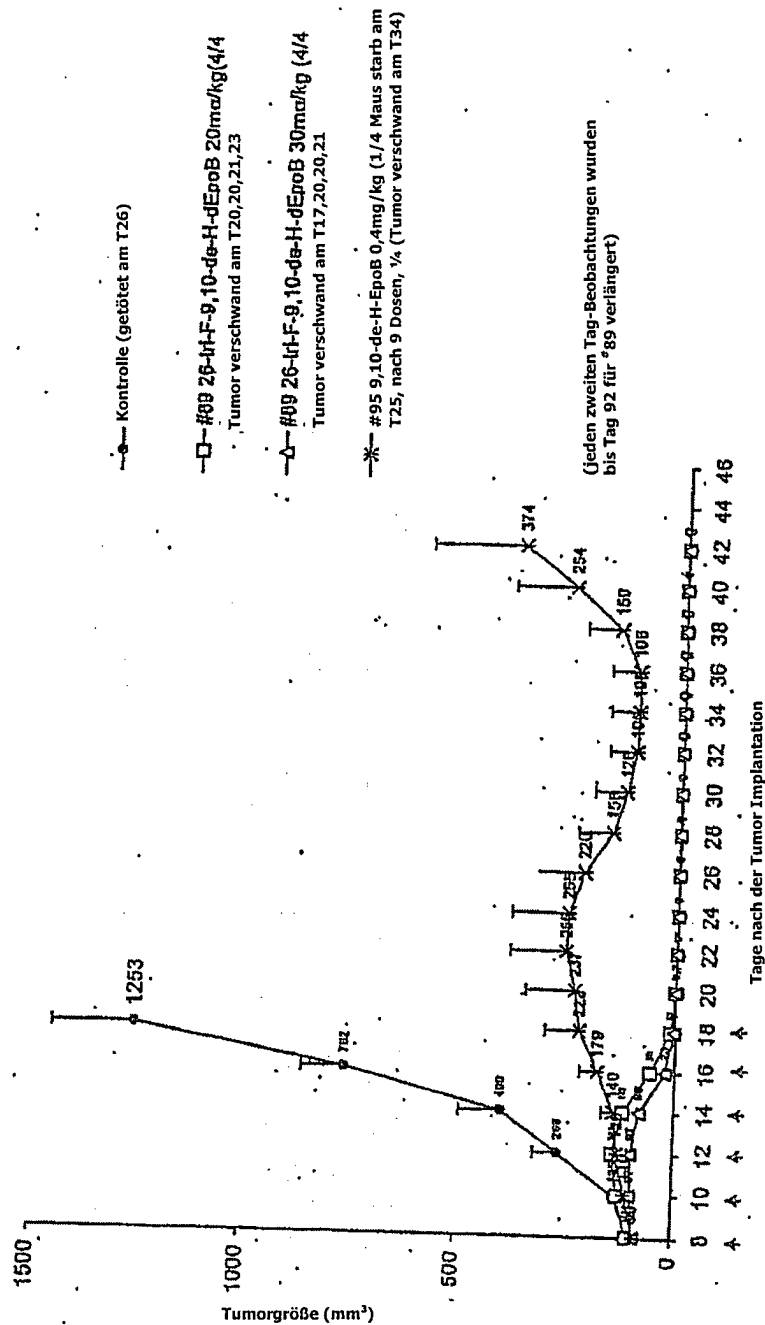


FIG. 13

Körpergewichtsveränderungen von humanen Mammokarzinom MX-1 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) und 9,10-de-H-EpoB(#95) (6Std-iv Infusion, n=4, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9)

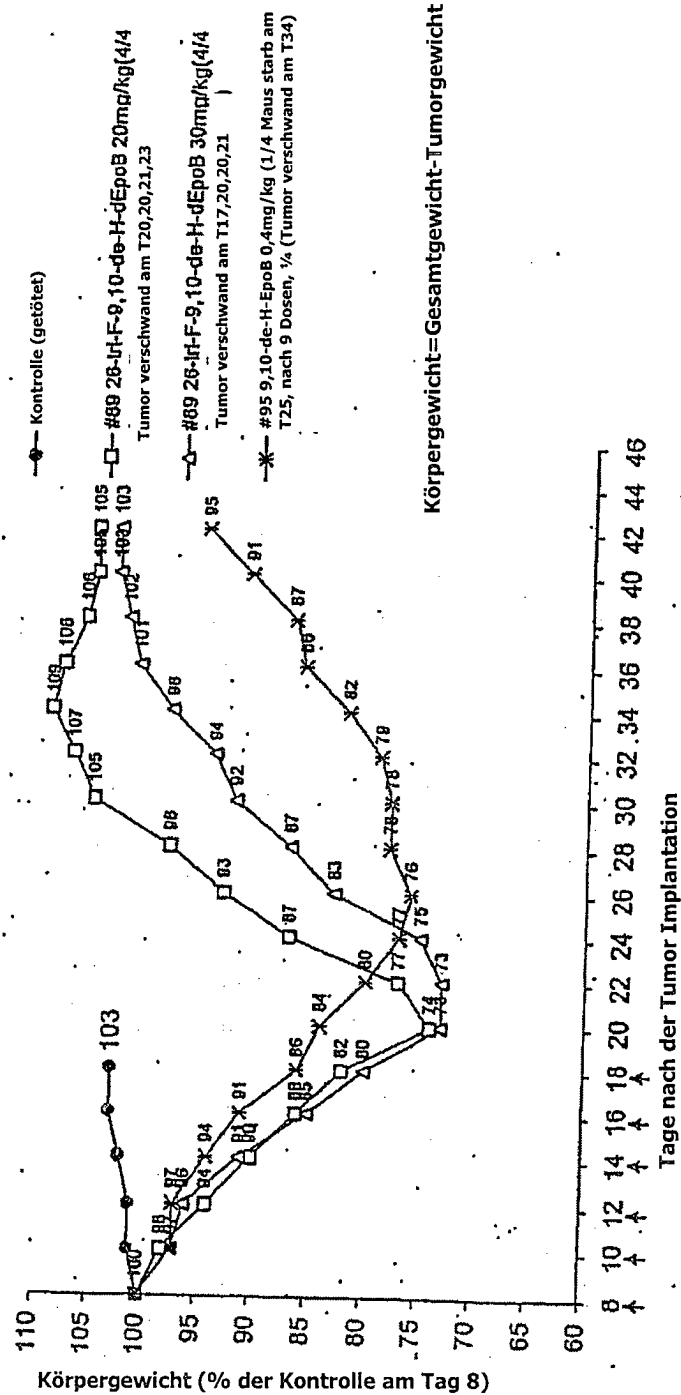


FIG. 14

Therapeutische Wirkung von 26-Tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-EpoB (#95) in Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, n=4, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9)

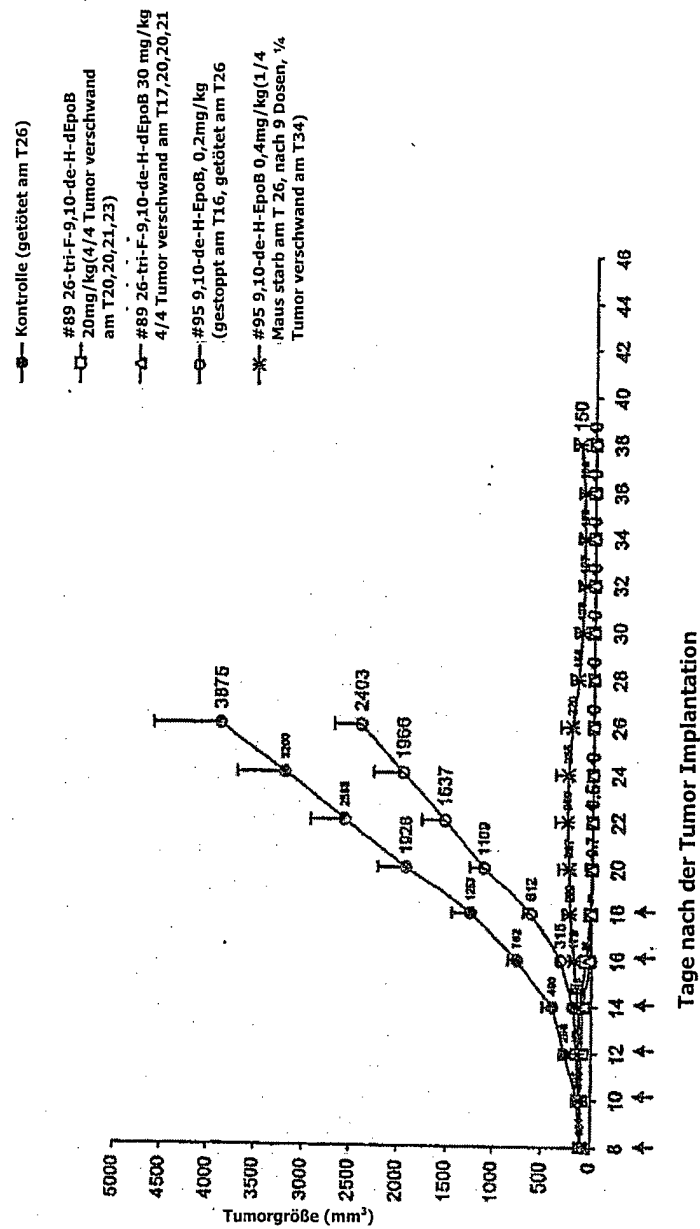


FIG. 15

Körpergewichtsveränderungen von humanen Mammokarzinom MX-1 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) und 9,10-de-H-EpoB(#95) (6Std-iv Infusion, n=4, Q2Dx6 bzw. Q2Dx9)

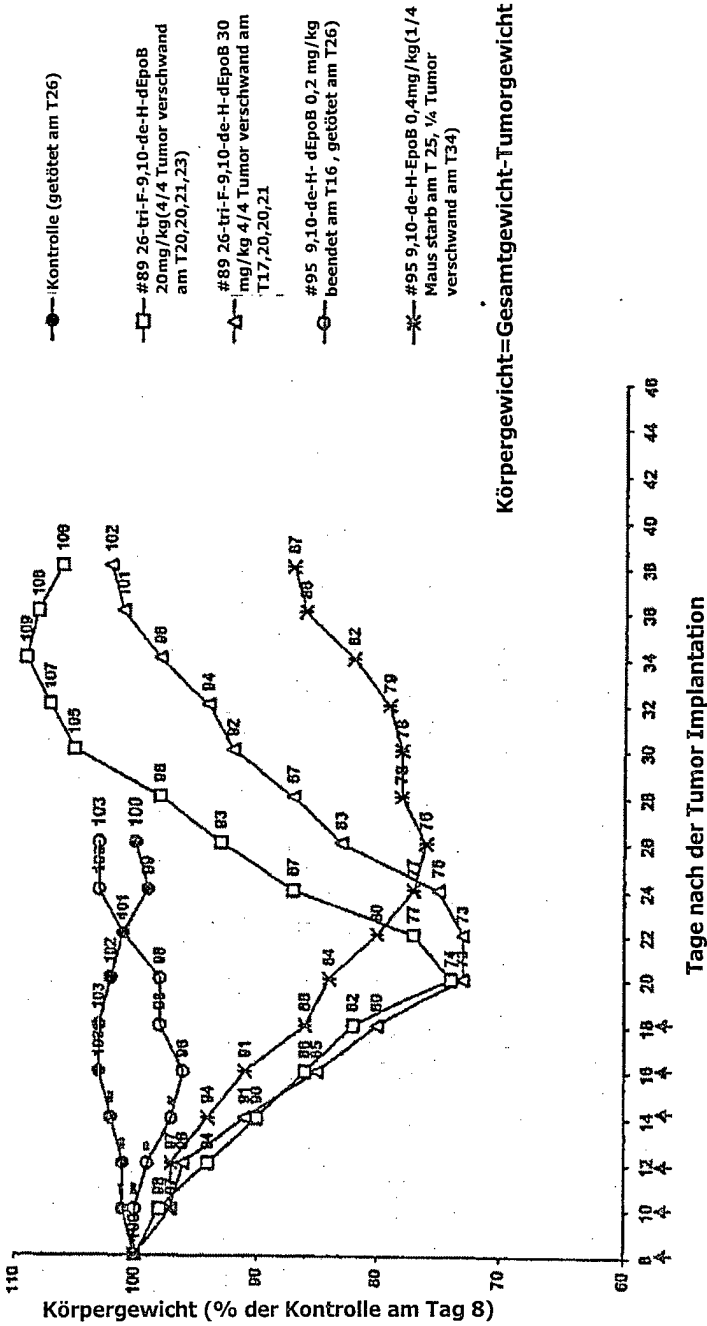


FIG. 16

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB (#88) in Nacktmäusen, die humanes
Kolonkarzinom (HCT-116) Heterotransplantat tragen (iv Infusion, Q2Dx7, n=3)

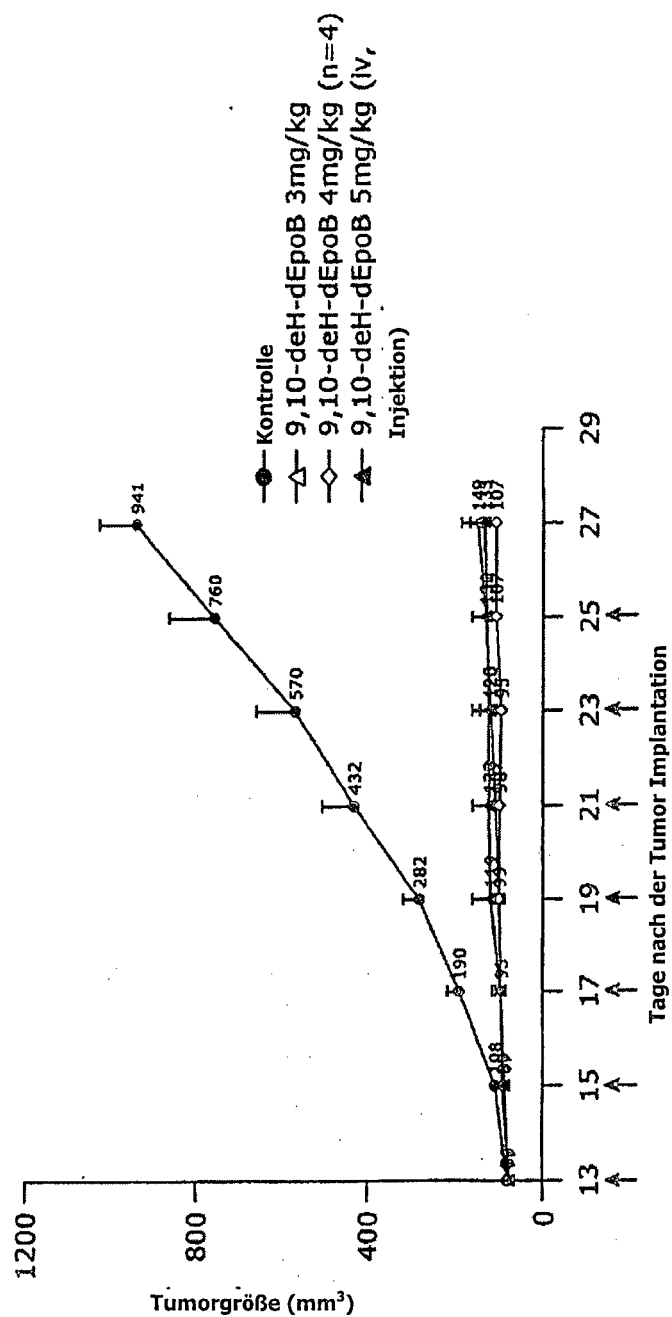


FIG. 17

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB(#88) in Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom (HCT-116) Heterotransplantat tragen (iv Infusion, Q3Dx5, n=4)

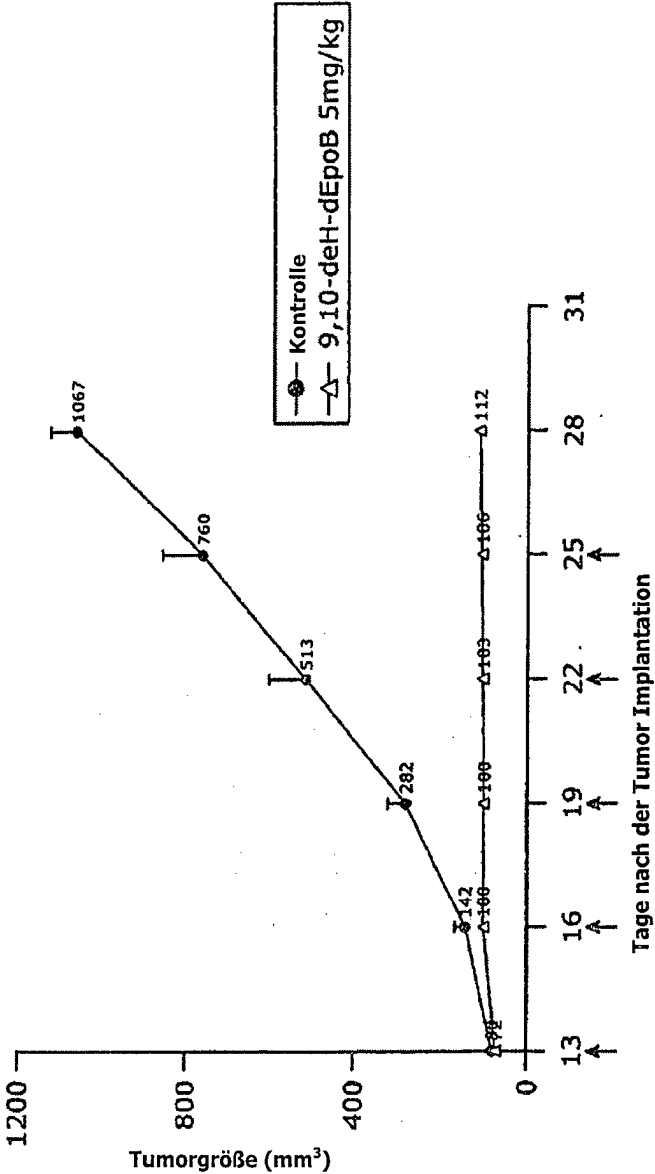


FIG. 18

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB (#88) in Nacktmäusen, die A549/Taxol Heterotransplantat tragen (6Std.-iv Infusion, Q3Dx7, n=4)

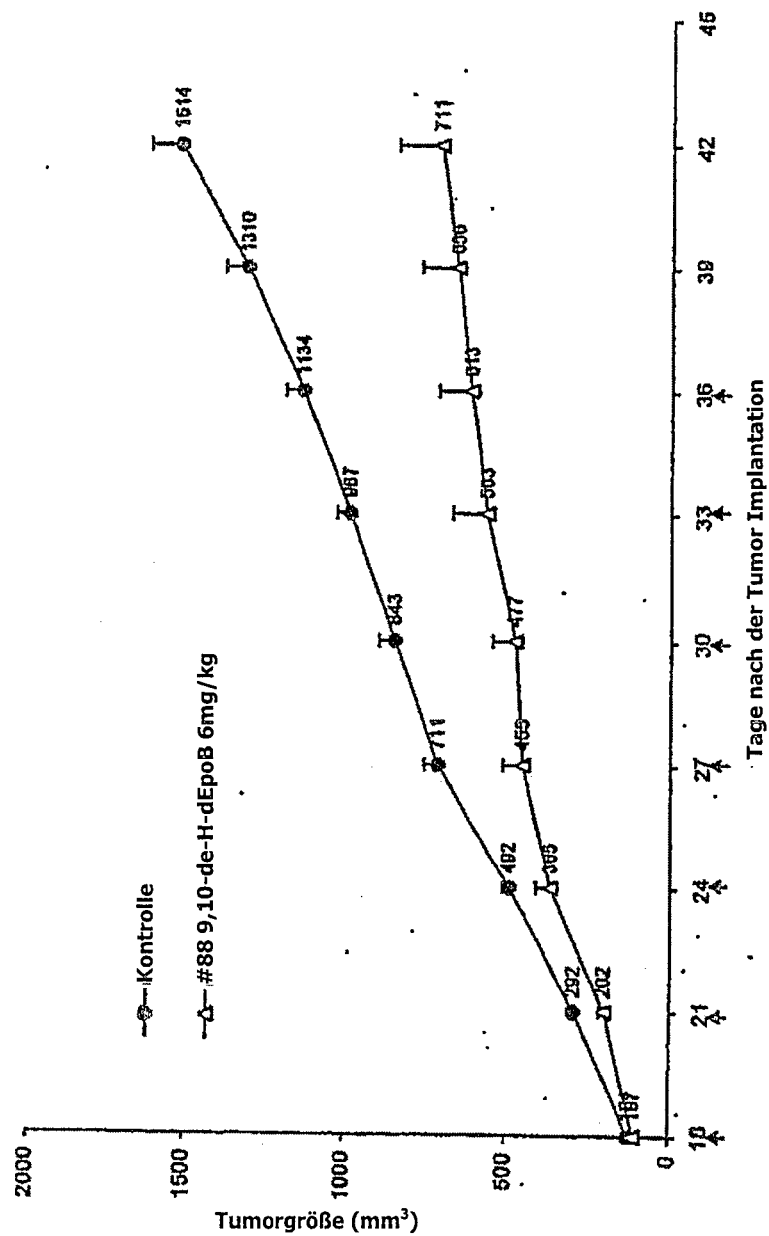


FIG. 19

Körpergewichtsänderungen von A549/Taxol-Heterotransplantat-tragenden Nacktmäusen im
 Anschluss an die Behandlung mit 26-Tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) und 9,10-de-H-dEpoB(#88) (6
 Stunden iv Infusion, Q3Dx7, n=4)

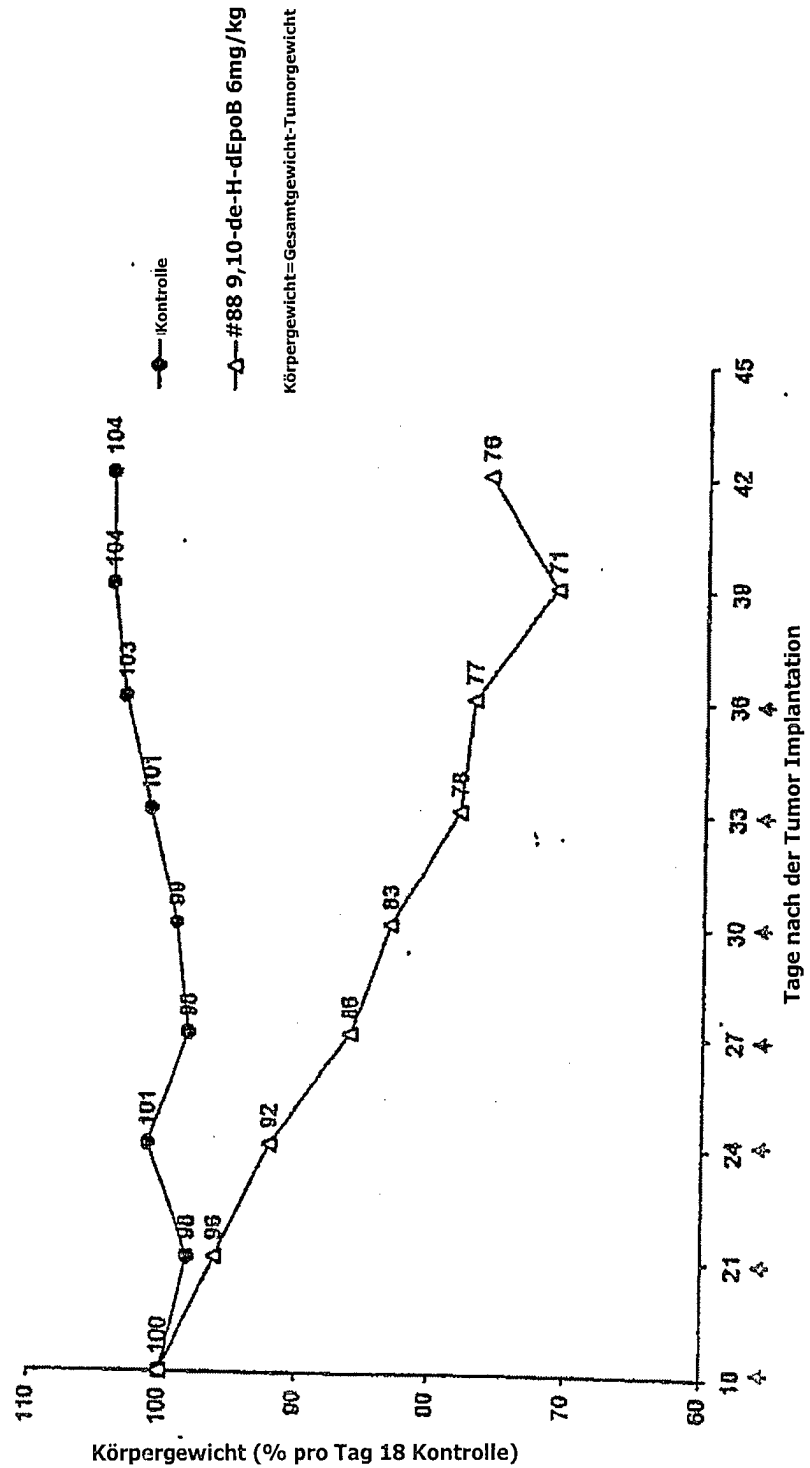


FIG. 20

Therapeutische Wirkung von 26-Tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) und 9,10-de-H-dEpoB(#88) in Nacktmäusen, die humanes Lungenkarzinom (A549/Taxol) Heterotransplantat tragen (6Std.-iv Infusion, Q2Dx7, n=4)

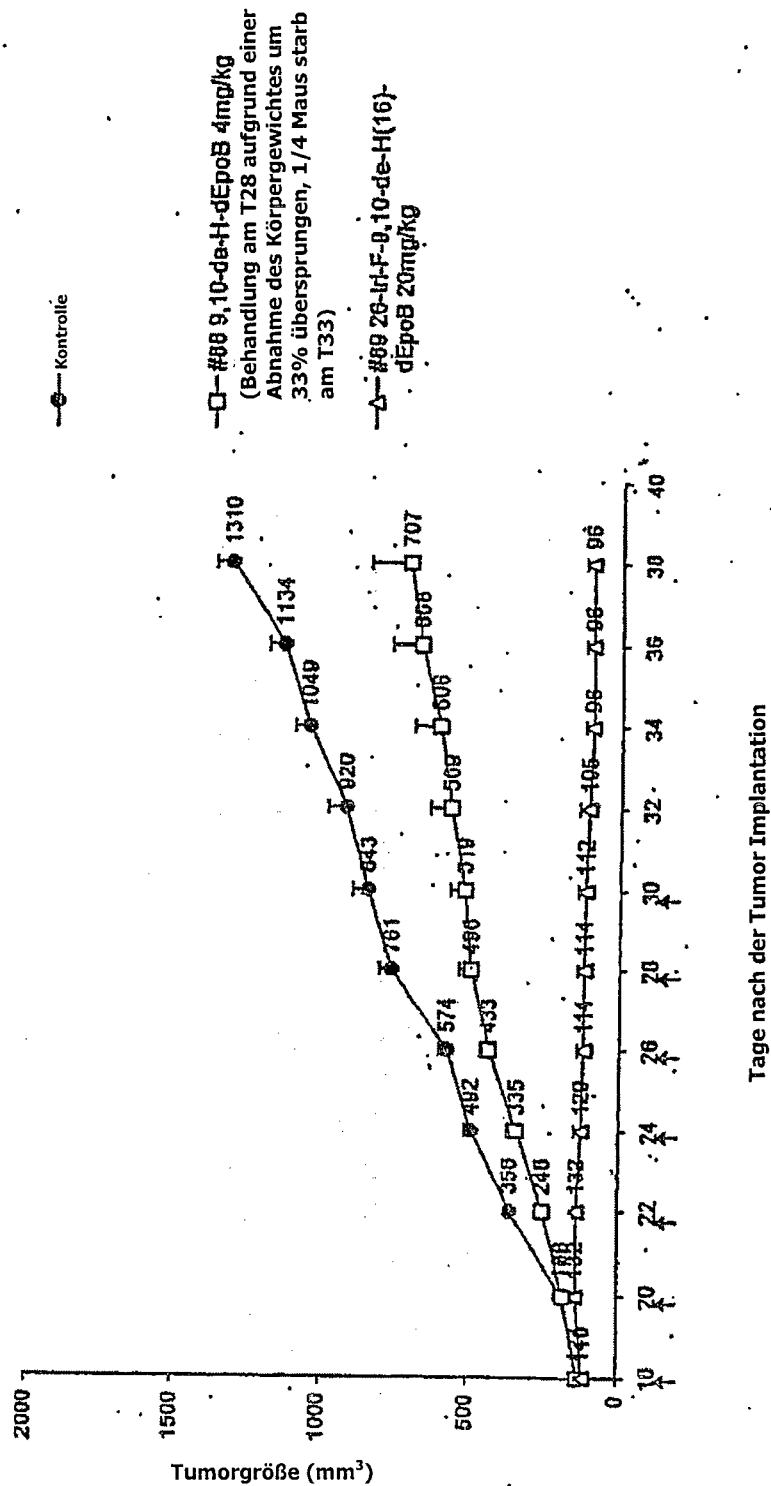


FIG. 21

Körpergewichtsänderungen von humanem Lungenkarzinom (A549/Taxol) Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 26-Tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) und 9,10-de-H-dEpoB(#88) (6 Stunden iv Infusion, Q2Dx7, n=4)

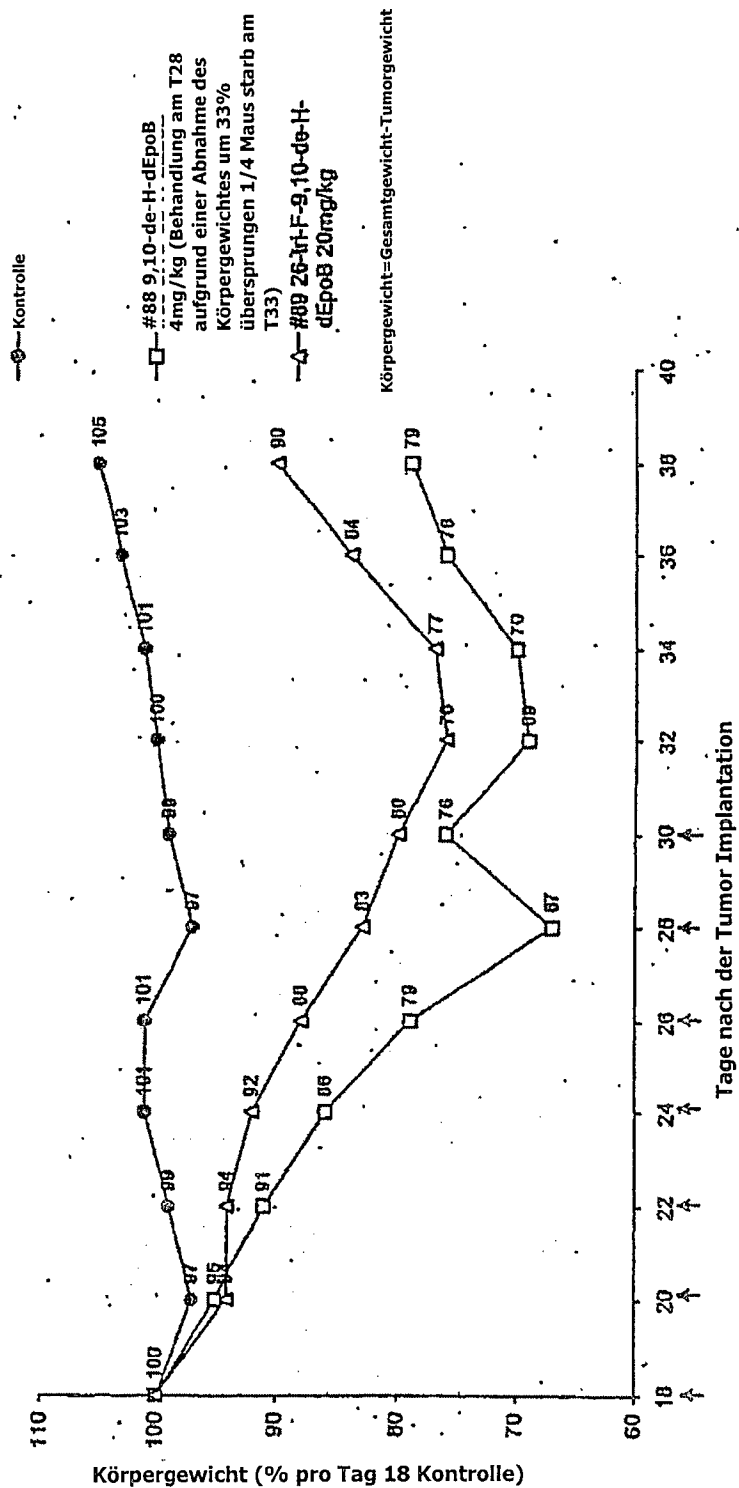


FIG. 22

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-EpoB(#95) in Nacktmäusen, die ein
humanes Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-Heterotransplantat tragen
(6Std.-iv Infusion, n=4)

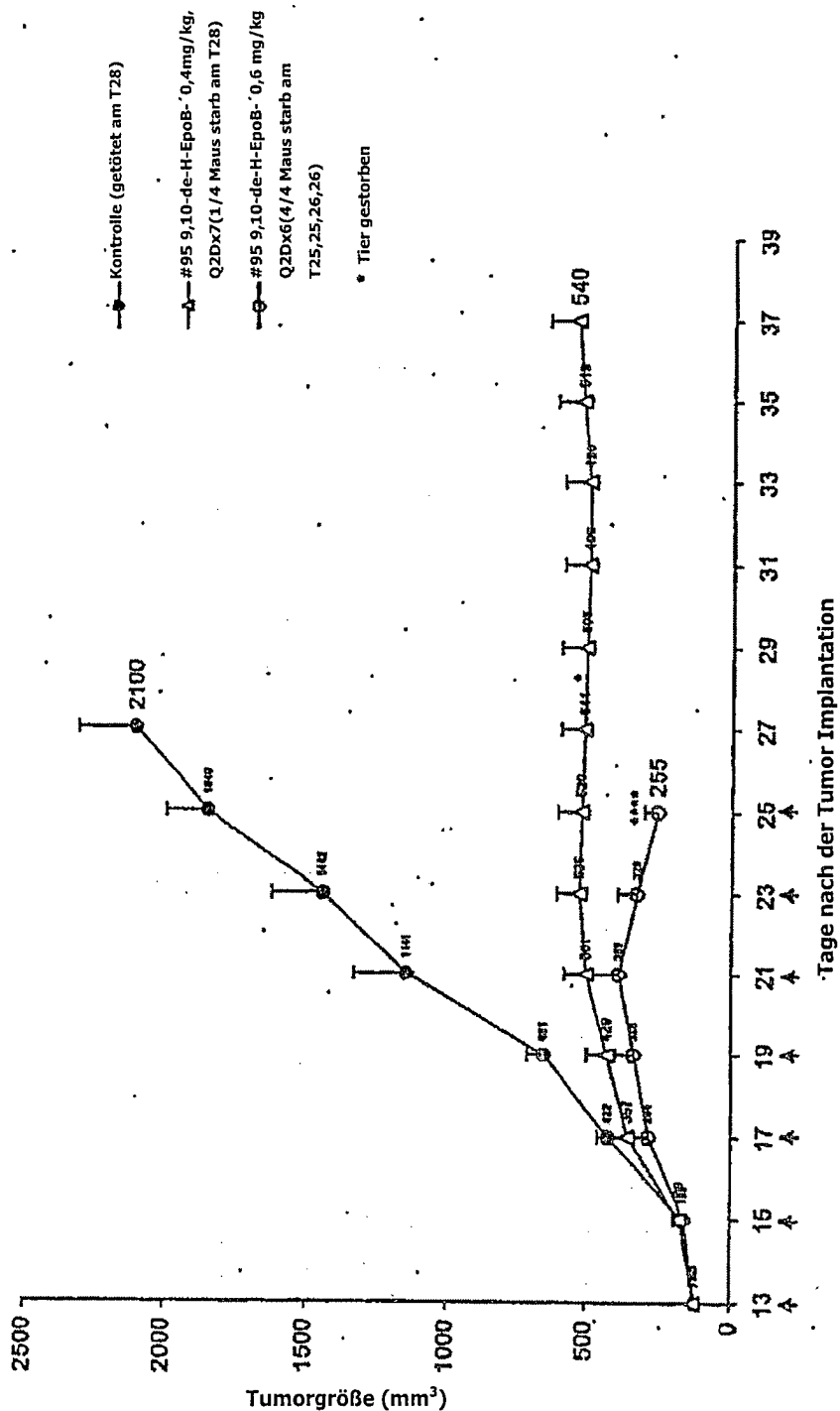


FIG. 23

Körpergewichtsänderungen von humanem Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-
Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-
de-H-EpoB(95) (6 Stunden iv Infusion, n=4)

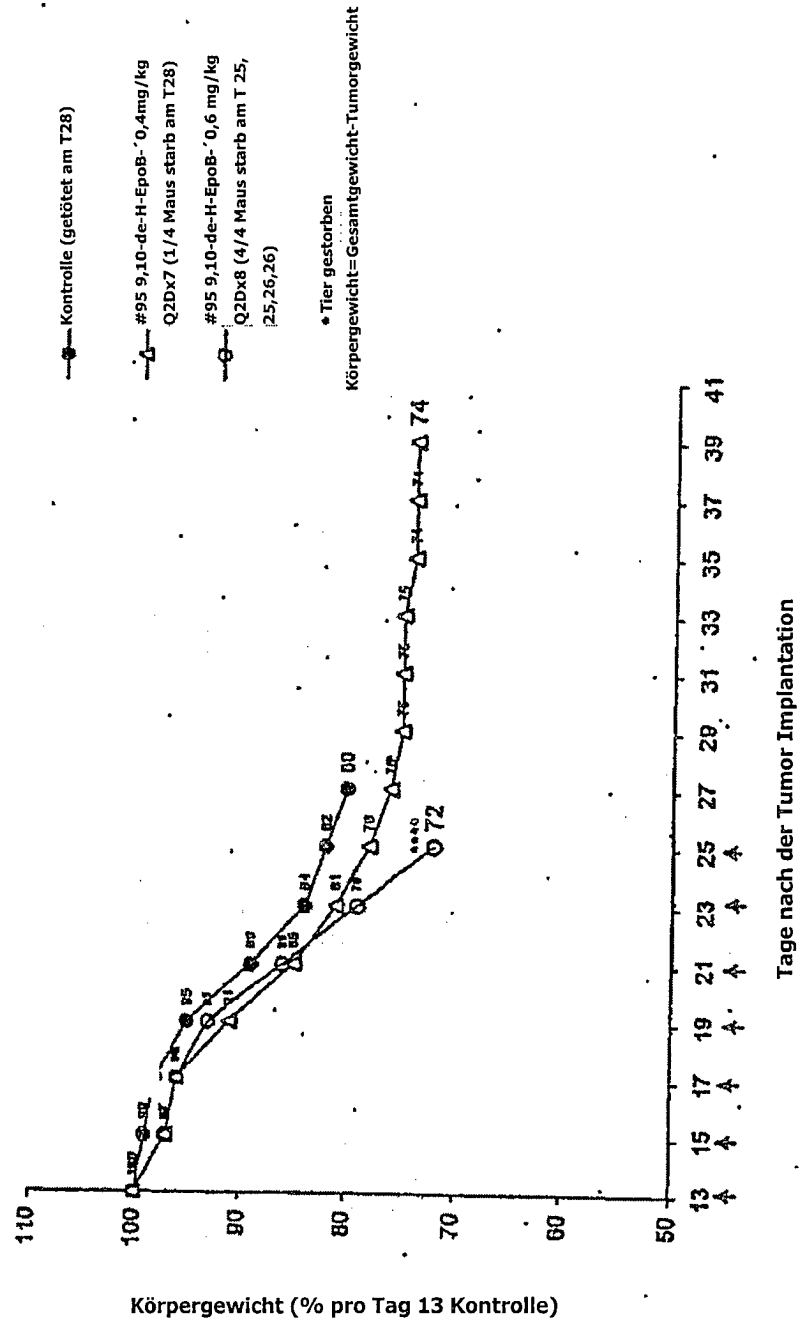


FIG. 24

A

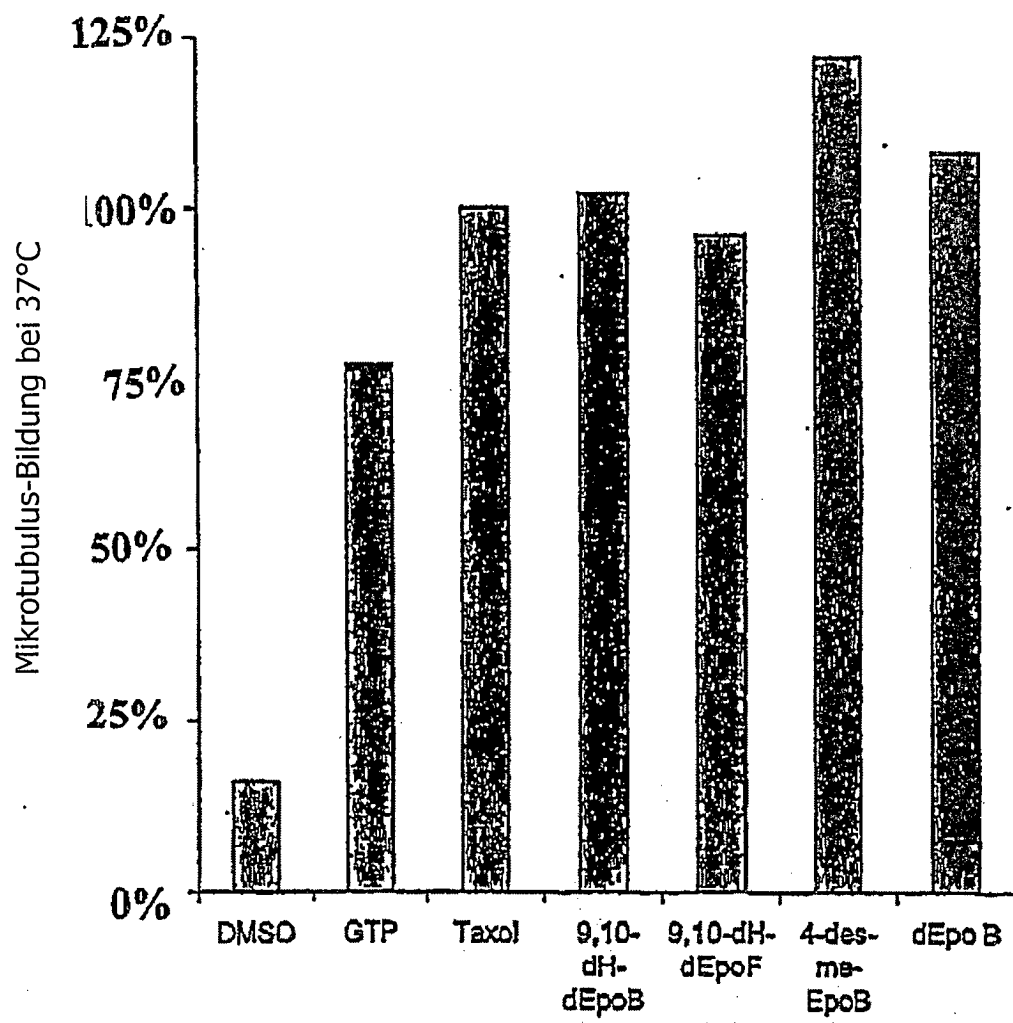


FIG. 25

B

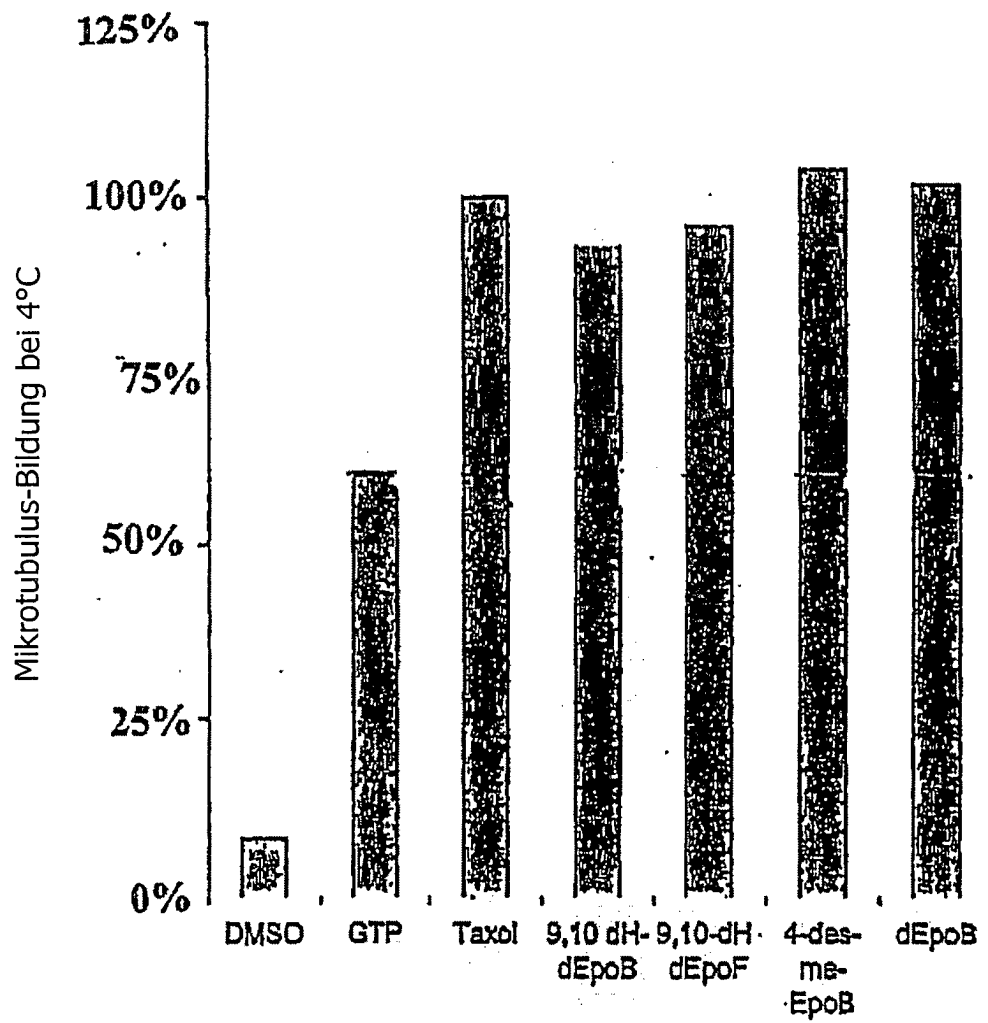


FIG. 26

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB(#88) und dEpoB(#10) in Nacktmäusen,
die HCT-116-Heterotransplantat tragen (iv Infusion, Q2Dx8, n=3)

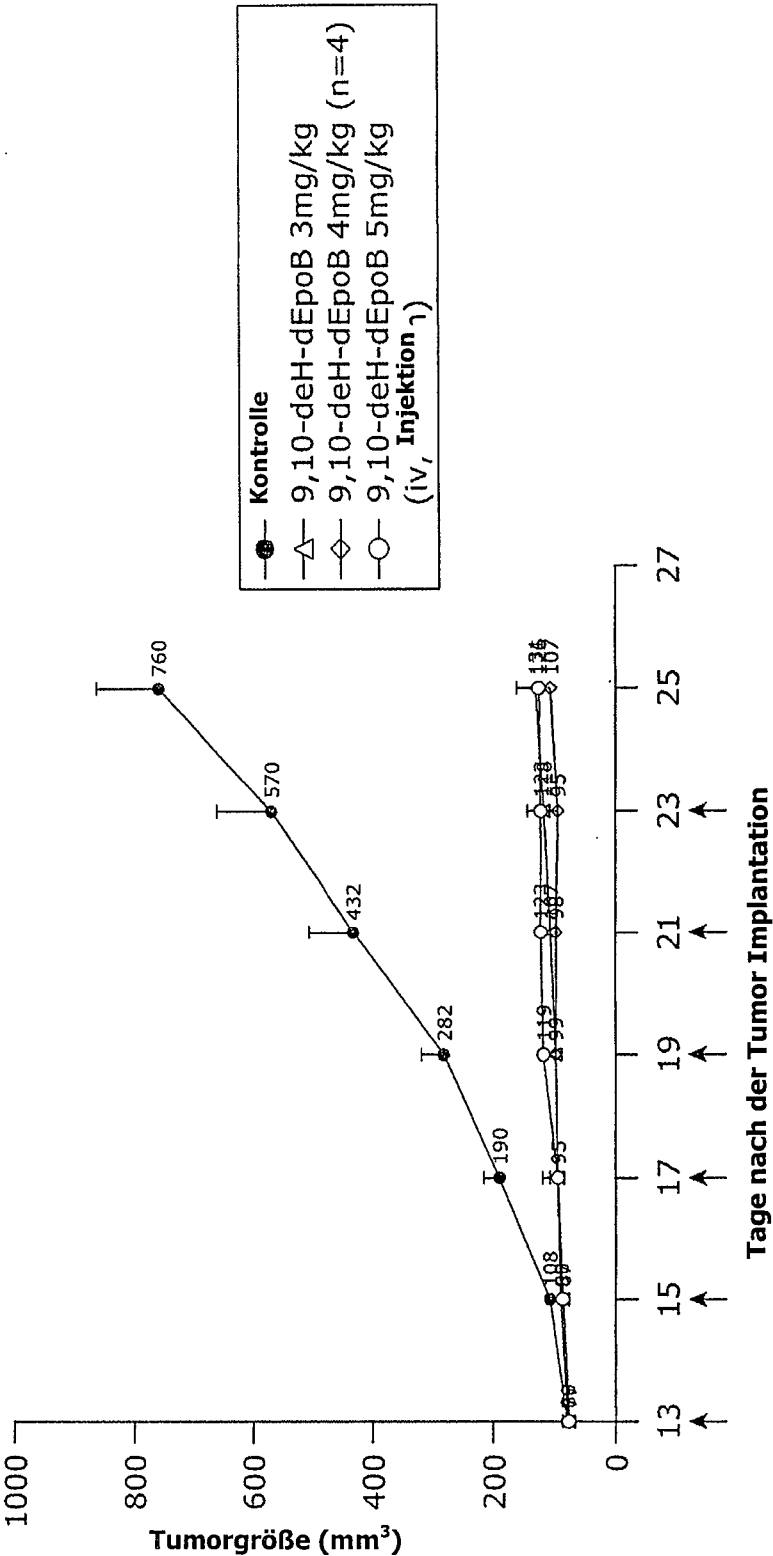


FIG. 27

Körpergewichtsänderungen von HCT-116 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-de-H-dEpoB (#88) und dEpoB (#10) (iv Infusion, Q2Dx6, n=4)

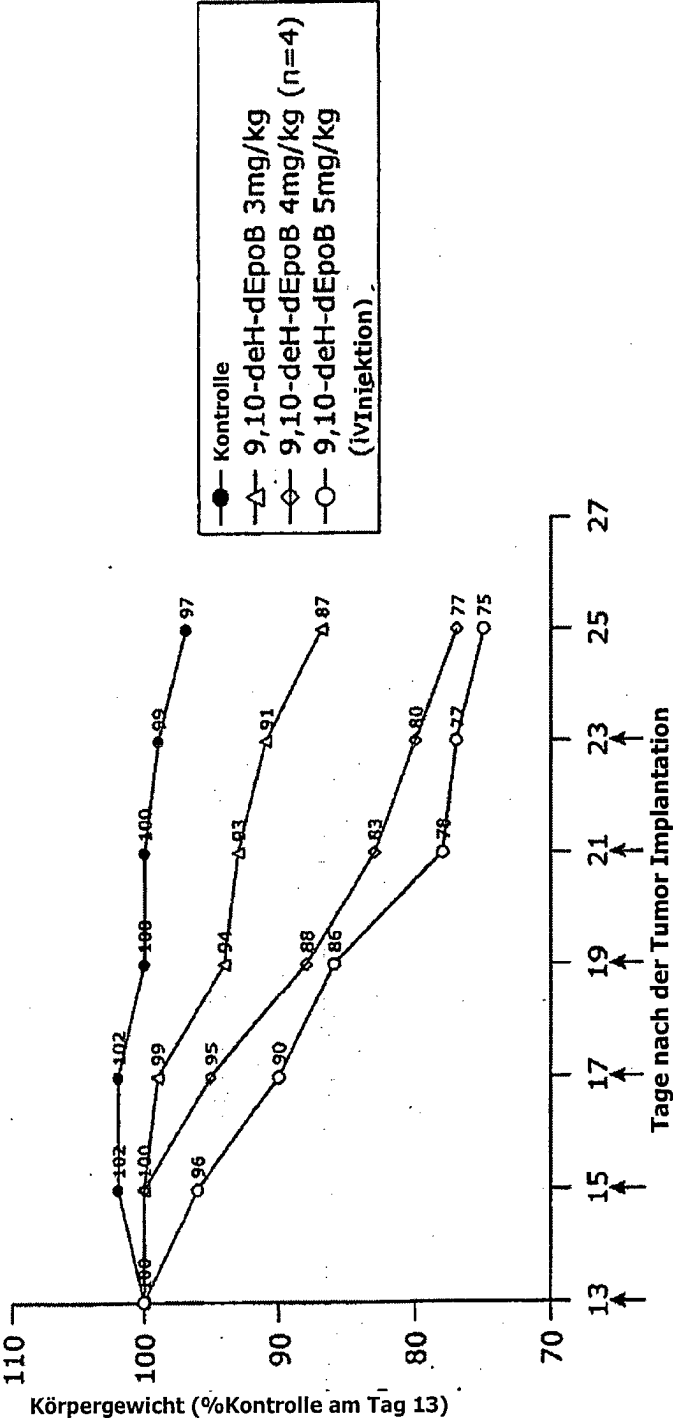


FIG. 28

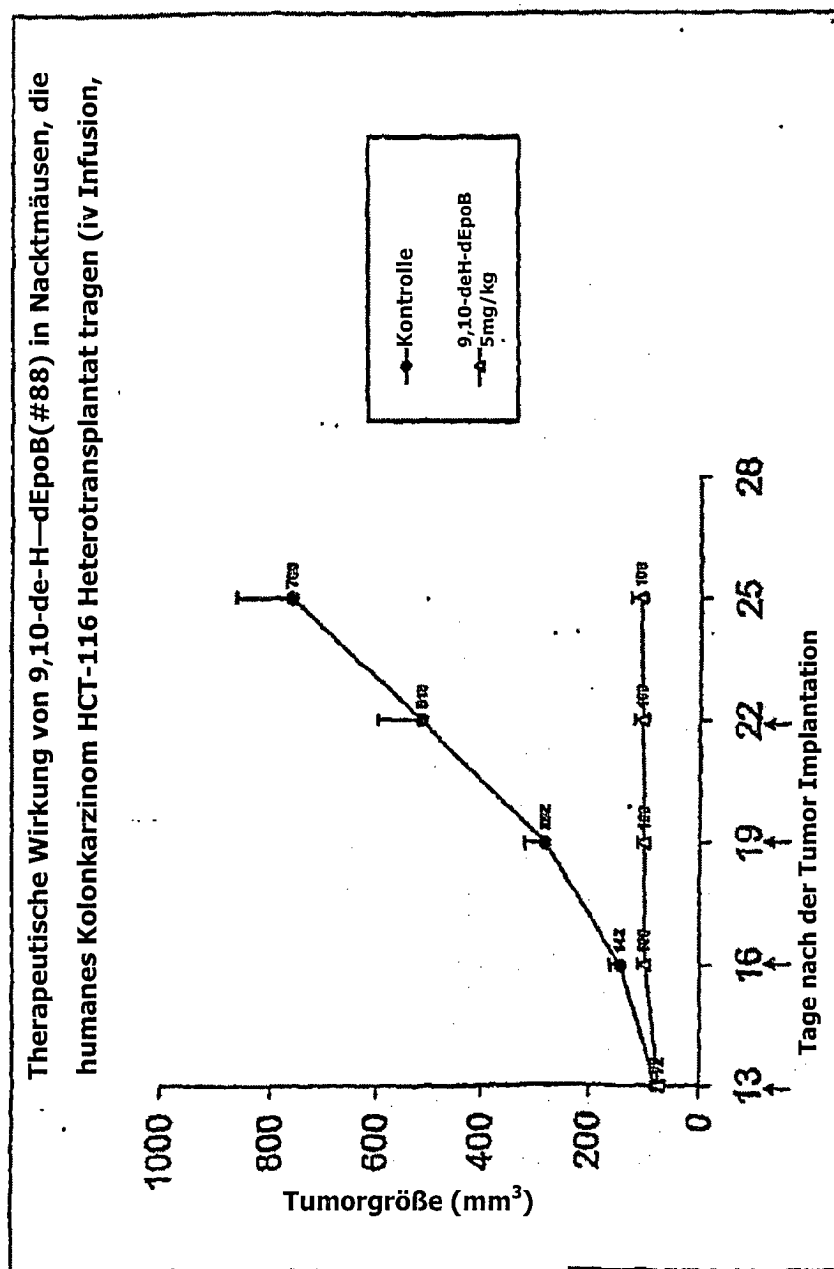


FIG. 29

Körpergewichtsänderungen von humanem Kolon Karzinom Tumor HCT-116
Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-de-H-
dEpoB (#88) (iv Infusion, Q3Dx4, n=4)

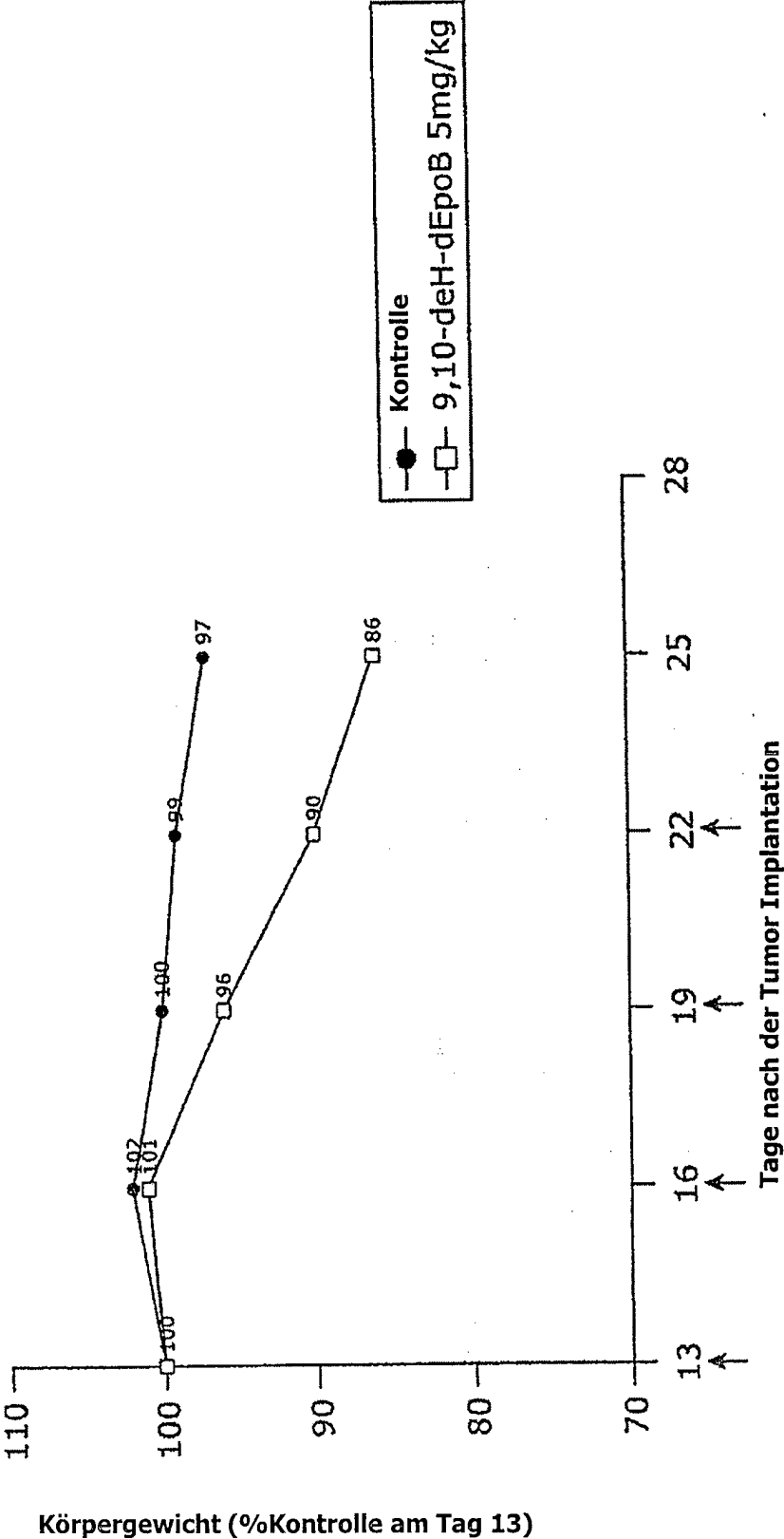


FIG. 30

IC₅₀-Werte für die neuen Epothilone gegen CCRF-CEM Zellwachstum

| Verbindung | IC ₅₀ (μM) für | | |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| | CCRF-CEM | CCRF-CEM/VBL | CCRF-CEM/Taxol |
| dEpoB (EpoD) | 0.0036±0.0002 | 0.016±0.003 [4.4x] | 0.0046±0.0002 [1.3x] |
| dEpoF | 0.0015±0.0001 | 0.0456 [32.4x] | 0.0035 [2.3x] |
| EpoB | 0.00062±0.00013 | 0.0037±0.0011 [5.9x] | 0.0011±0.0001 [1.3x] |
| 26-methyl-dEpoB | 0.040 | 0.123 [3.1x] | 0.077 [1.9x] |
| 11-α-F-dEpoB | 0.0285 | 0.147 [5.2x] | 0.0550 [1.9x] |
| 11-β-F-dEpoB | 0.0980 | 0.230 [2.3x] | 0.138 [1.4x] |
| 19-oxazole-10,11-dehydro-dEpoB | 0.0077 | 0.0227 [2.9x] | 0.0130 [1.7x] |
| 9,10-deH-[16]dEpoB | 0.0009±0.0004 | 0.0042±0.0022 [4.7x] | 0.0012±0.0006 [1.3x] |
| 9,10-deH-[16]dEpoF | 0.00051±0.00009 | 0.0106 [20.7x] | 0.00073 [1.4x] |
| 9,10-deH-[16]EpoB | 0.00023±0.00002 | 0.00032 [1.4x] | 0.00042 [1.8x] |
| 12,13-epi-9,10-deH-EpoB | 0.0134±0.0032 | 0.0959 [7.1x] | 0.0802 [6.0x] |
| 12,13-epi-EpoB | 0.0830±0.0001 | 0.4519 [5.4x] | 0.1507 [1.8x] |
| 9,10-deH-dEpo-Me-keton | 5.02 | — | — |
| 26-F ₂ -9,10-deH-[16]dEpoB | 0.0035 | 0.0210 [5.7x] | 0.0057 [1.6x] |
| 26-F ₂ -dEpoB | 0.0041 | 0.080 [19.5x] | 0.018 [4.4x] |
| Taxol | 0.0016±0.0005 | 2.30 [143.8x] | 0.058±0.001 [3.6x] |
| Vinblastin | 0.00045 | 0.418±0.076 [929x] | 0.026±0.008 [52x] |

FIG. 31

| Metabolische Stabilität von Epothilonen | | | | (Experimente in Arbeit) |
|---|-----------------------|--------|----------|-------------------------|
| Verbindung | In vitro $t_{1/2}$ in | | | |
| | Maus | Hund | menschl. | menschl. |
| | Plasma | Plasma | Plasma | Leberzubereitung |
| dEpoB(EpoD) | 31 min | >8 hr | >8 hr | 60 min |
| 26-F ₃ -9,10-deH-dEpoB | 150 min | ---- | ---- | 180 min |
| 26-F ₃ -dEpoB(MDR) | 68 min | ---- | ---- | 105 min |
| 26-methyl-dEpoB | 50 min | >8 hr | ---- | ---- |
| 9,10-deH-dEpoB | 90 min | ---- | ---- | 150 min |

FIG. 32

Therapeutische Wirkung von Epothilon-Verbindungen gegen humane Tumor-Heterotransplantate in Mäusen mit 6 Stunden-iv Infusion

| Verbindung | Dosis & Zeitplan | Xenograft model | Therapeutische Wirkung | | Toxizität | |
|--|--|-----------------|---|-------------------------------------|---|--|
| | | | % Tumortumoren, Reduktion | Anteil von Tumor-Verschwinden | % Körpergewichtsänderung | Anteil von toten Mäusen |
| dEpoB (#10) | 30mg/kg, Q2Dx5 d10-18 | MX-1 | 99.4% (d26) | 4/5 (d26) | (Kontrolle -0.3%) +3.9% (d26) | 0/5 (d26) |
| Epo-490 (#12) | 40 mg/kg, Q2Dx5 50 mg/kg, Q2Dx5 d10-18 | MX-1 | 11.9% (d26) 30.5% (d20) | 0/3 (d26) 0/4 (d26) | -8.9% (d26) -4.0% (d26) | 0/3 (d26) 0/4 (d26) |
| 14-OH-dEpoB (#82) | 40 mg/kg, Q2Dx5 d8-16 | MX-1 | 65.8% (d24) | 0/4 (d24) | (Kontrolle +1.6%, d24) +7.9% (d24) | 0/4 (d24) |
| dEpoB (#10) | 30 mg/kg, Q2Dx5x2 d8-16 then d20-22 | MX-1 | 99.9% (d24) 100% (d28) | 2/4 (d24) 4/4 (d28) | -14.6% (d24) -0.3% (d28) | 0/4 (d28) |
| 4-Des-me-EpoB (#83) | 1.5 mg/kg, Q2Dx3, x6, x3 d8-16, d21-31, d35-39 | MX-1 | 67% (d17) >97.5% (d45) | 0/4 (d17) 1/4 (d45) | (Kontrolle -3%, d17) -13% (d45) | 1/4 (d19) |
| | 3 mg/kg, Q2Dx3 d11-15 | MX-1 | 77% (d17) | 0/4 (d17) | -28% (d17) | 4/4 (d17) |
| 19-oxa-EpoB (#86) | 1.5 mg/kg, Q2Dx3, x4 d15-19, d27-33 3 mg/kg, Q2Dx3x2 d15-19 5 mg/kg, Q2Dx3 d15-19 | HCT-116 | 72.7% (d27) 79.3% (d27) 65.4% (d19) | 0/3 (d39) 0/4 (d39) 0/3 (d19) | (Kontrolle -11%, d27) -18% (d17) -30% (d33) -29% (d27) -27% (d19) | 3/3 (d24, 34, 34) 4/4 (d20, 21, 21, 22) 3/3 (d19, 20, 20) |
| 19-oxa-EpoD (#85) | 30 mg/kg, Q2Dx3 d15-19 40 mg/kg, Q2Dx3 d15-19 | HCT-116 | 71.9% (d27) 75.1% (d27) | 0/4 (d39) 0/3 (d39) | -16% (d27) -28% (d35) -20% (d27) -30% (d35) | 0/4 (d39) 0/3 (d39) |
| Epo[17]-490 (#70) (Epo[17]-10, H- del H-dEpoB) | 50 mg/kg, Q2Dx3 then 80 mg/kg, Q2Dx1 then 100 mg/kg, Q2Dx1 d10-14, d16, d18 | MX-1 | 11.3% (d22) | 0/3 (d22) | (Kontrolle +2%, d22) +2.1% (d22) | 0/3 (d22) |
| Epo[18]-490 (#76) (Epo[18]-10, H- del H-dEpoB) | 80 mg/kg, Q2Dx5 d10-18 | MX-1 | 13.2% (d24) | 0/3 (d24) | (Kontrolle +4.7%, d24) -4.4% (d24) | 0/3 (d24) |
| 27-F ₁ -EpoD[17] (#78) | 60 mg/kg, Q2Dx3 then 80 mg/kg, Q2Dx2 d10-14, d16-18 | MX-1 | 4.8% (d20) | 0/4 (d20) | (Kontrolle -6.6%, d20) -7.4% (d20) | 0/4 (d20) |
| 26-Me-EpoD (#25) | 50 mg/kg, Q2Dx5, x1 d12-20, d24 | MX-1 | 65.7% (d26) | 0/2 (d26) | (Kontrolle +3.8%, d26) +1.7% (d26) | 0/2 (d28) |
| 14-Me-EpoD (#81) | 30 mg/kg, Q2Dx5, x1 d12-20, d24 | MX-1 | 48.9% (d26) | 0/3 (d28) | -1.2% (d26) | 0/3 (d28) |
| 17-Oxazol-Epo-490 (#84) (17-oxazol-Epo- 19, H-dEpoB) | 30 mg/kg, Q2Dx7 d22-34 40 mg/kg, Q2Dx7 d22-34 | HCT-116 | 43.2% (d44) 70.3% (d44) | 0/3 (d44) 0/3 (d44) | (Kontrolle -14%, d44) -18% (d44) -18% (d44) | 0/3 (d44) 0/3 (d44) |

FIG. 33

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-EpoB (#95) in Nacktmäusen, die menschliches Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-Heterotransplantat tragen
(6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx7, n=4)

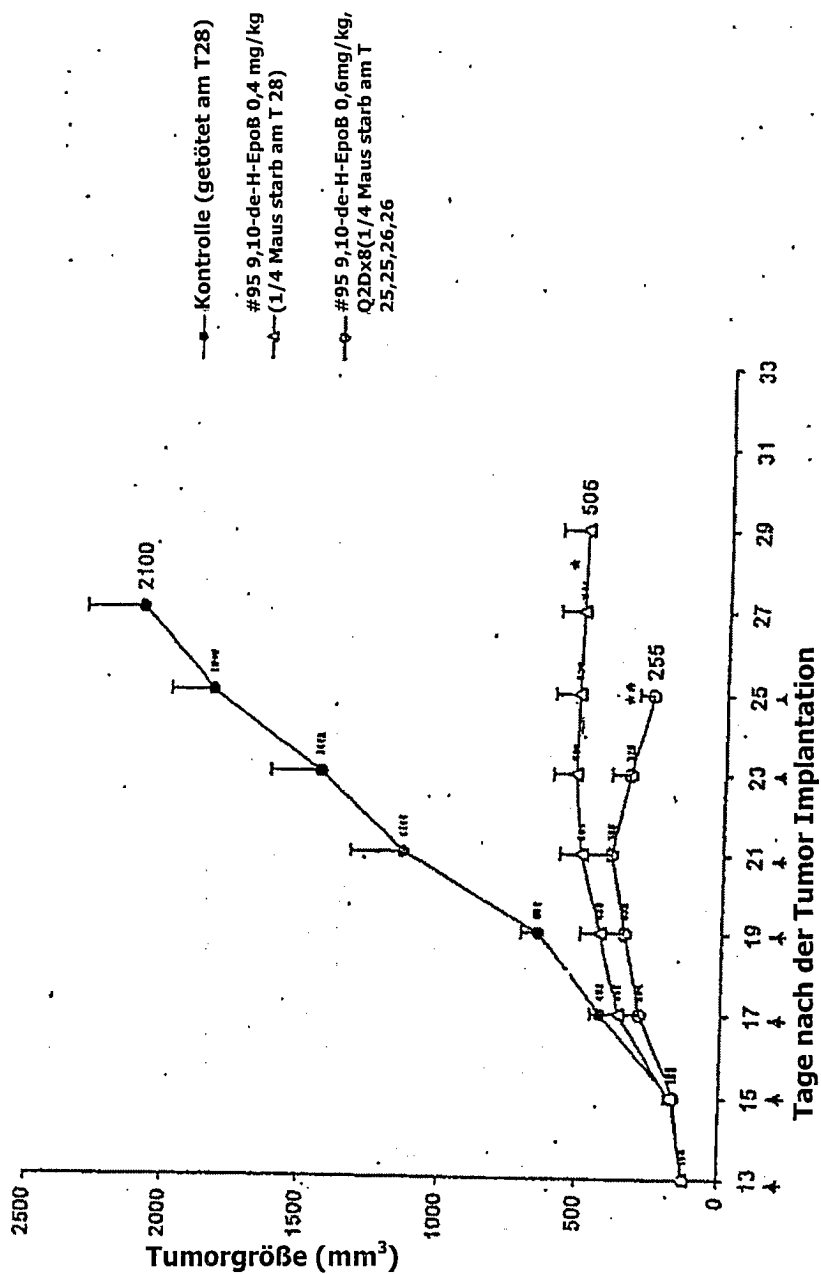


FIG. 34

Körpergewichtsänderungen von humanem Kolonkarzinom HCT-116 Tumor-
Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-
de-H-EpoB (#95) und Oxazol-EpoD(#85) (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx7, n=4)

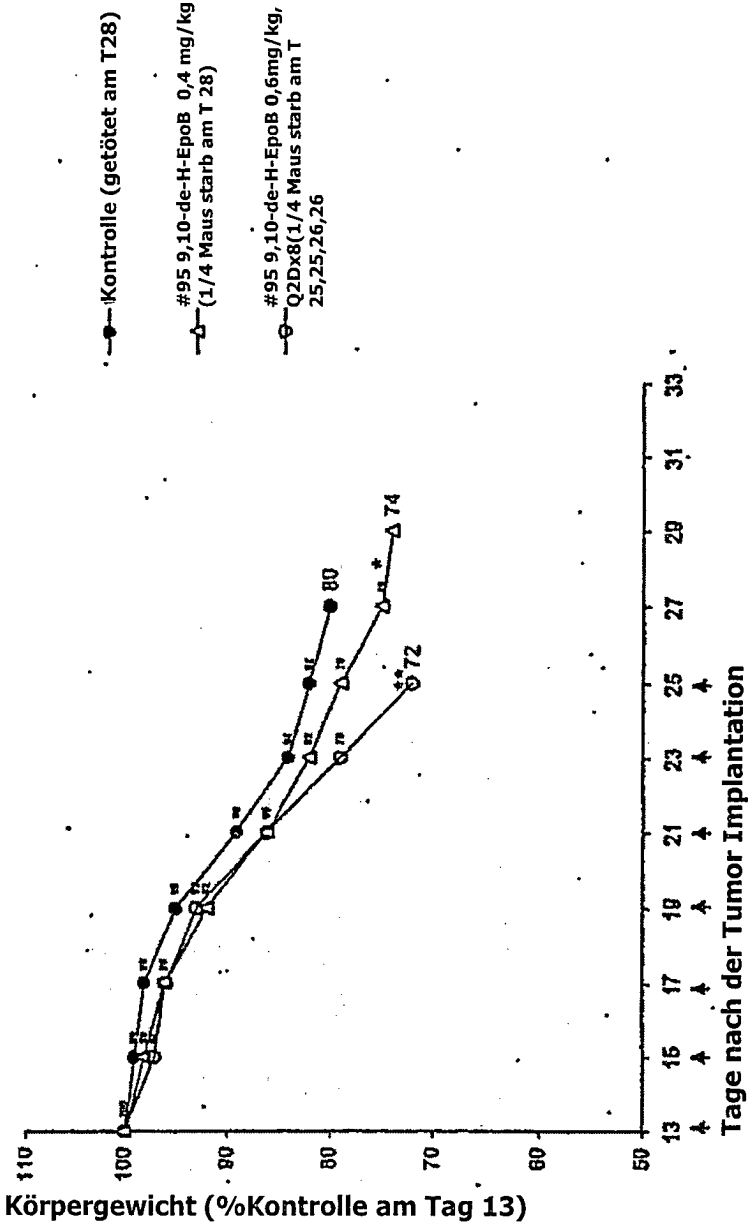


FIG. 35

Therapeutische Wirkung von 26-Tri-F-9,10-de-H-dEpoB (#89) und 9,10-de-H-dEpoB (#88) in Nacktmäusen, die A549/Taxol-Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx4)

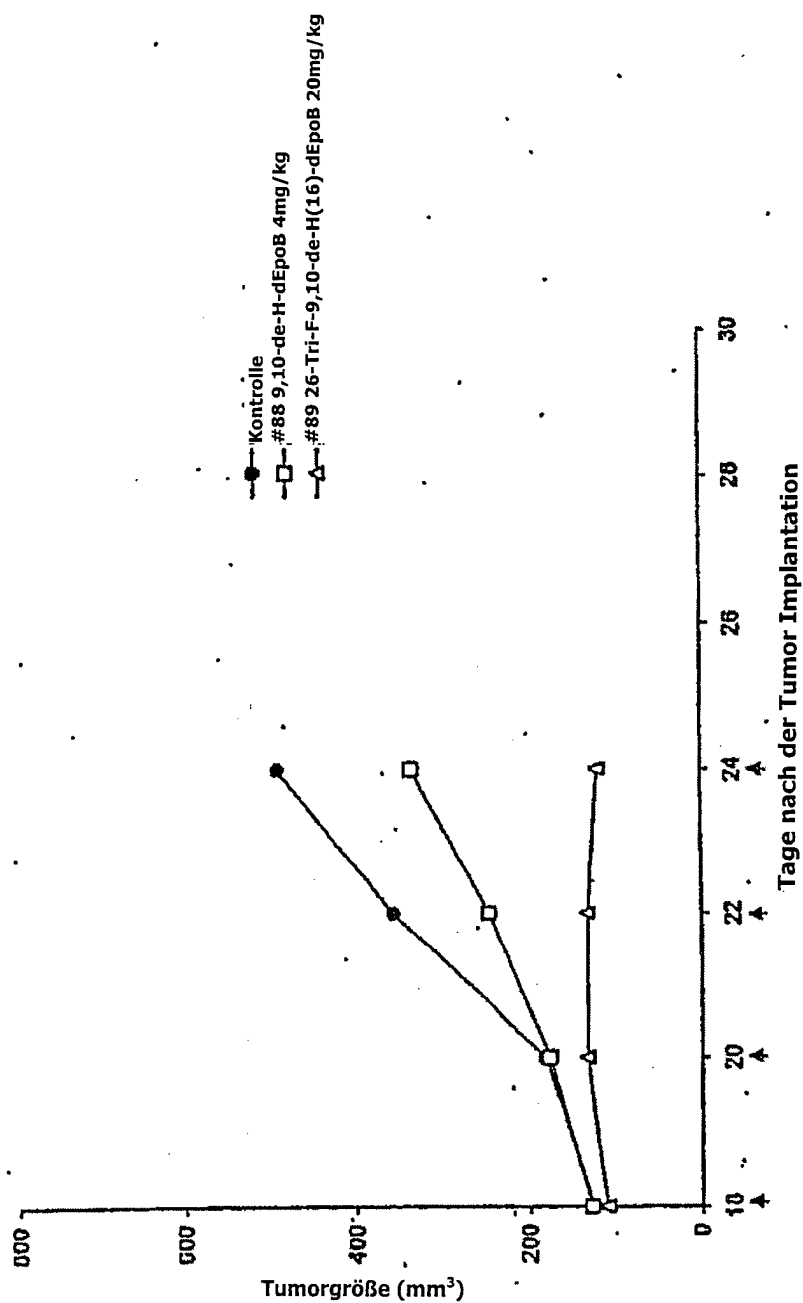


FIG. 36

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB (#88) in Nacktmäusen,
die A549/Taxol-Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion,
Q3Dx3)

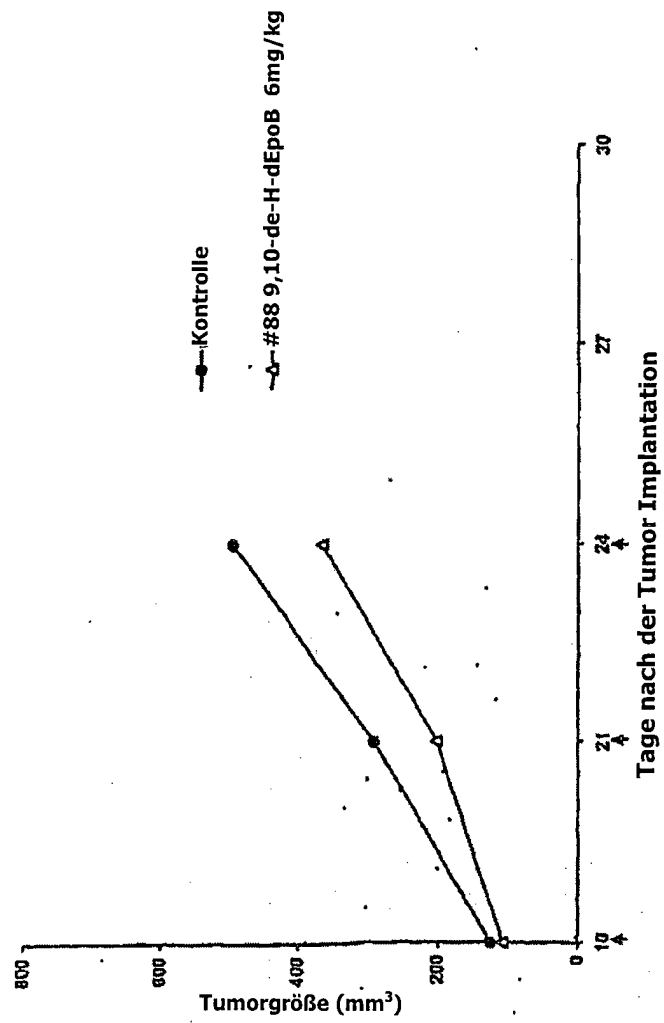


FIG. 37

**Stabilität von Epo-Verbindungen
20% Mausplasma/PBS**

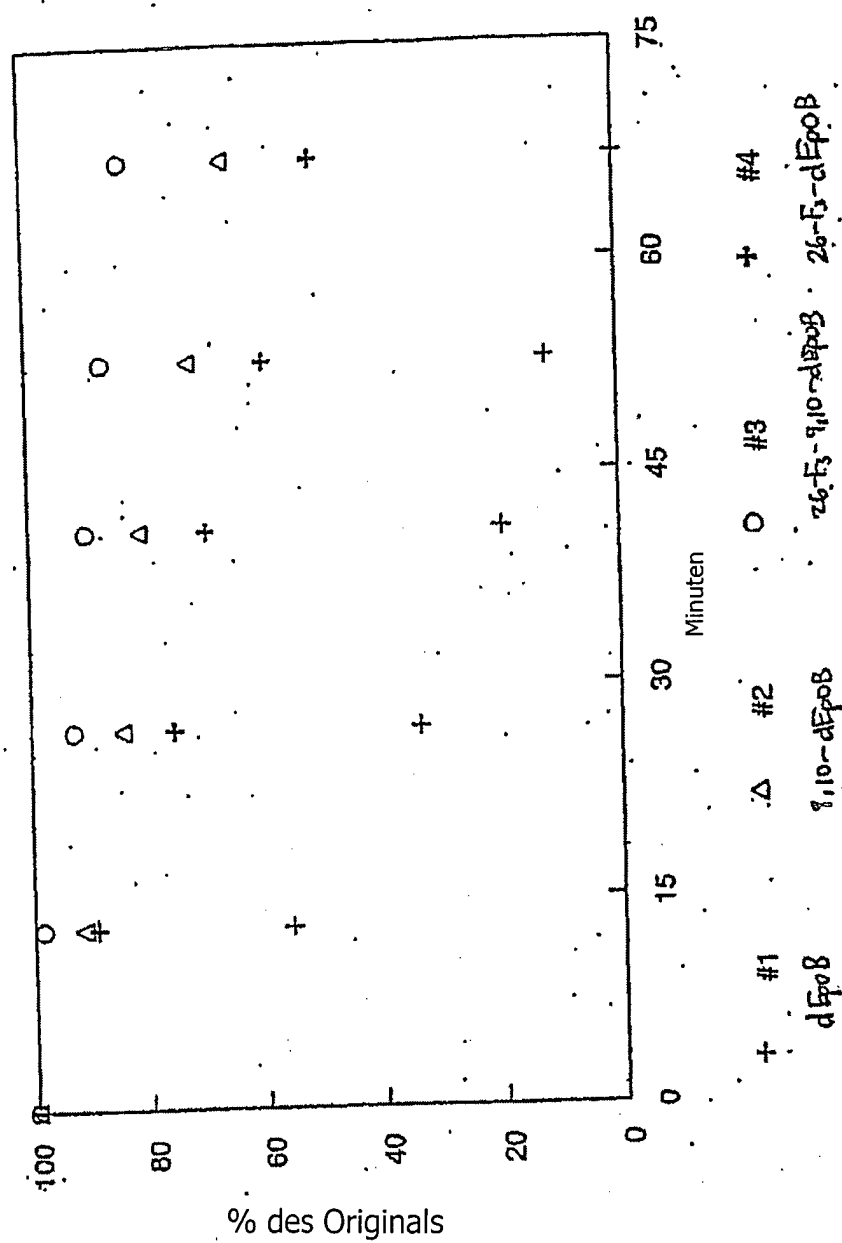


FIG. 38

**Stabilität von Epo-Verbindungen
10% humane Leber S9/PBS**

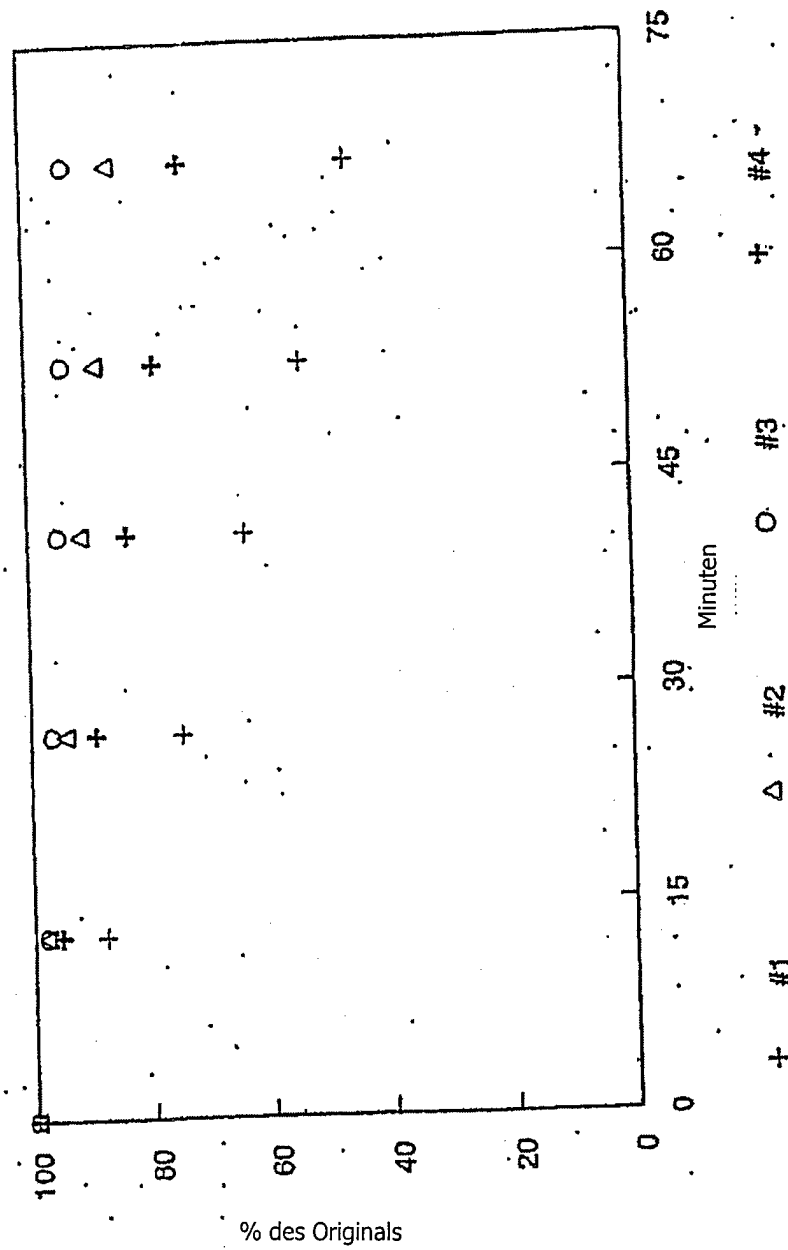


FIG. 39

**EpoD Stabilitätschromatogramm
10% humane Leber S9/PBS**

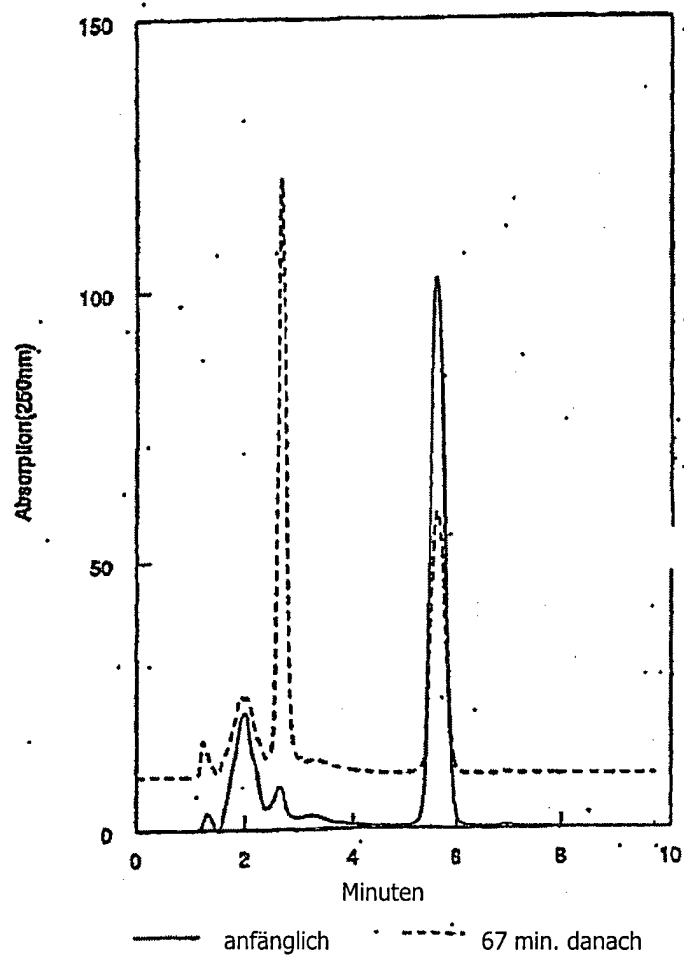


FIG. 40

In vitro Mikrotubulus-Anordnung

| | MT Anordnung (37°C, %) |
|-----------------------------------|------------------------|
| Kontrolle | 0 |
| EpoB | 100 |
| dEpoB | 117 |
| 9,10-Dehydro-[16]dEpoB | 108 |
| 26-Tri-F-9,10-Dehydro-[16]dEpoB | 106 |
| 26-Tri-F-[16]dEpoB | 84 |
| 21-Hydroxy-9,10-Dehydro-[16]dEpoB | 88 |

FIG. 41A

Cytotoxizitätsuntersuchung

| | A549 (IC50, nM) | A549 EpoB40 (IC50, nM) |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|
| EpoB | 1.94 | 55.44 |
| dEpoB | 11.6 | >500 |
| 9,10-Dehydro-[16]dEpoB | 1.88 | 122.78 |
| 26-Tri-F-9,10-Dehydro-[16]dEpoB | 5.98 | 431.50 |
| 26-Tri-F-[16]dEpoB | 44.2 | >500 |
| 21-Hydroxy-9,10-Dehydro-[16]dEpoB | 3.59 | 244.02 |

FIG. 41B

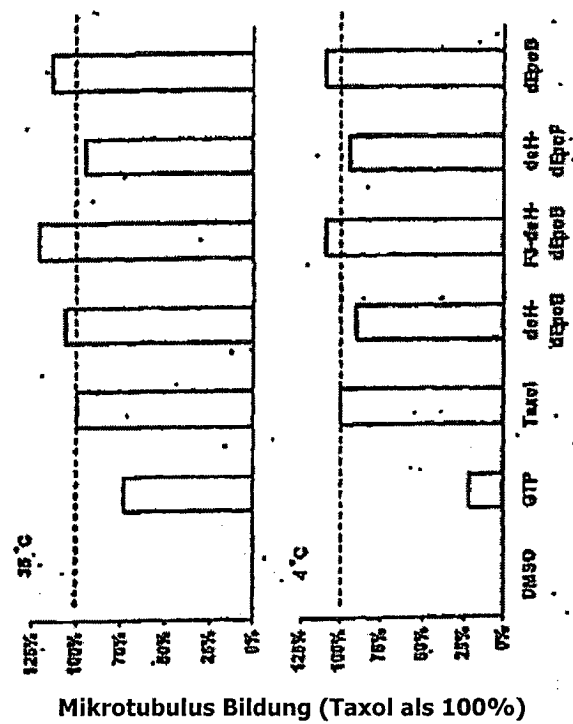


FIG. 42

Stabilisierung der Mikrotubulus-Bildung durch Epothilone

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoB(#88) in Nacktmäusen, die T
humanes Mammakarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv
Infusion, Q2Dx5)

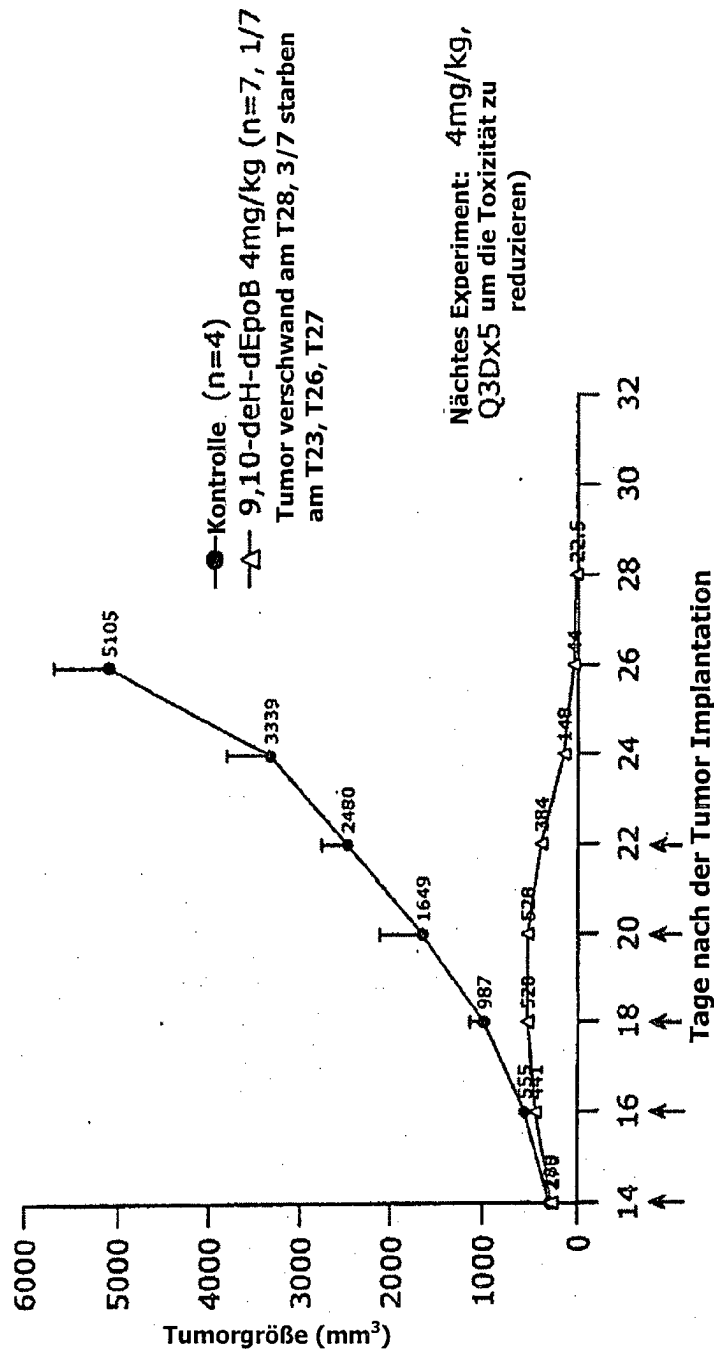


FIG. 43

Körpergewichtsänderungen von humanem Mammakarzinom (MX-1)
Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung
mit 9,10-de-H-dEpoB (#88)
(6 Stunden iv Infusion, Q2Dx8, n=4)

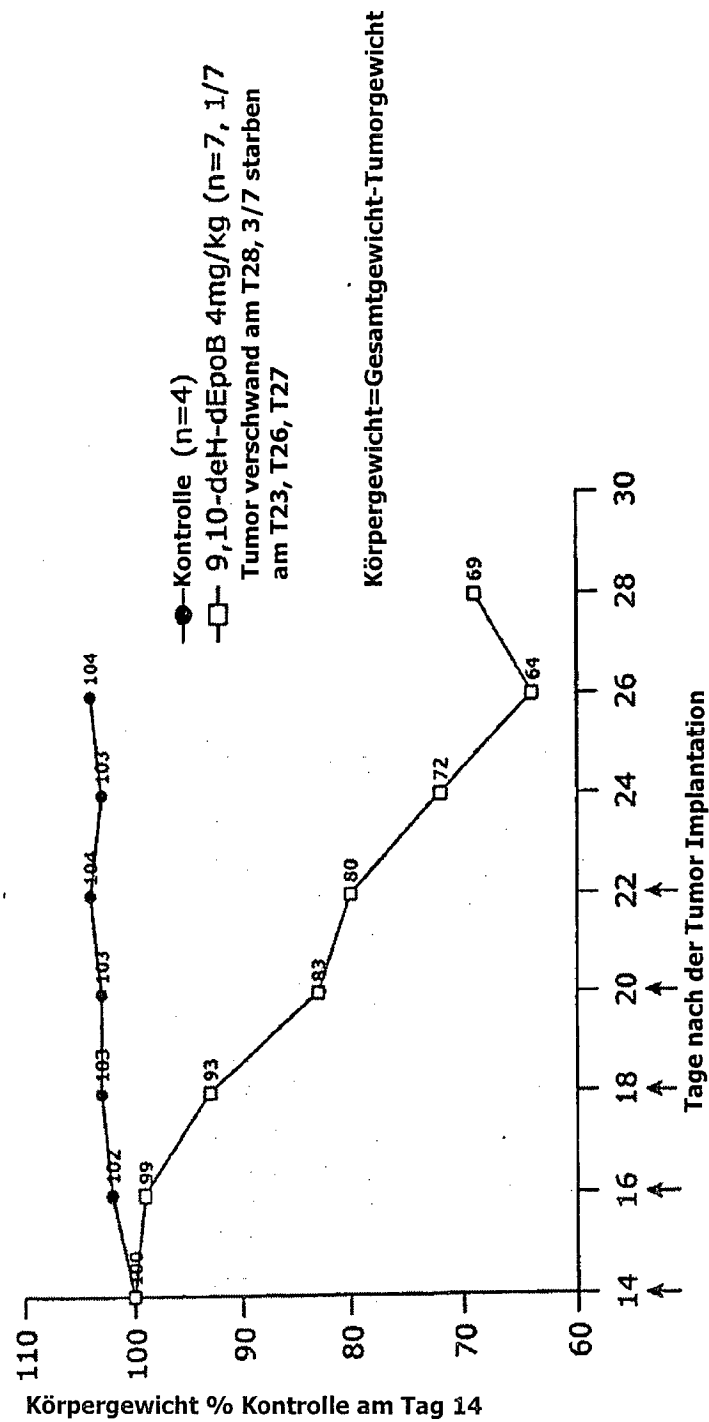


FIG. 44

Körpergewichtsänderungen von HCT-116 Heterotransplantat-tragenden
Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-de-H-dEpoB
(#88) (iv Infusion, Q2Dx7, n=4)

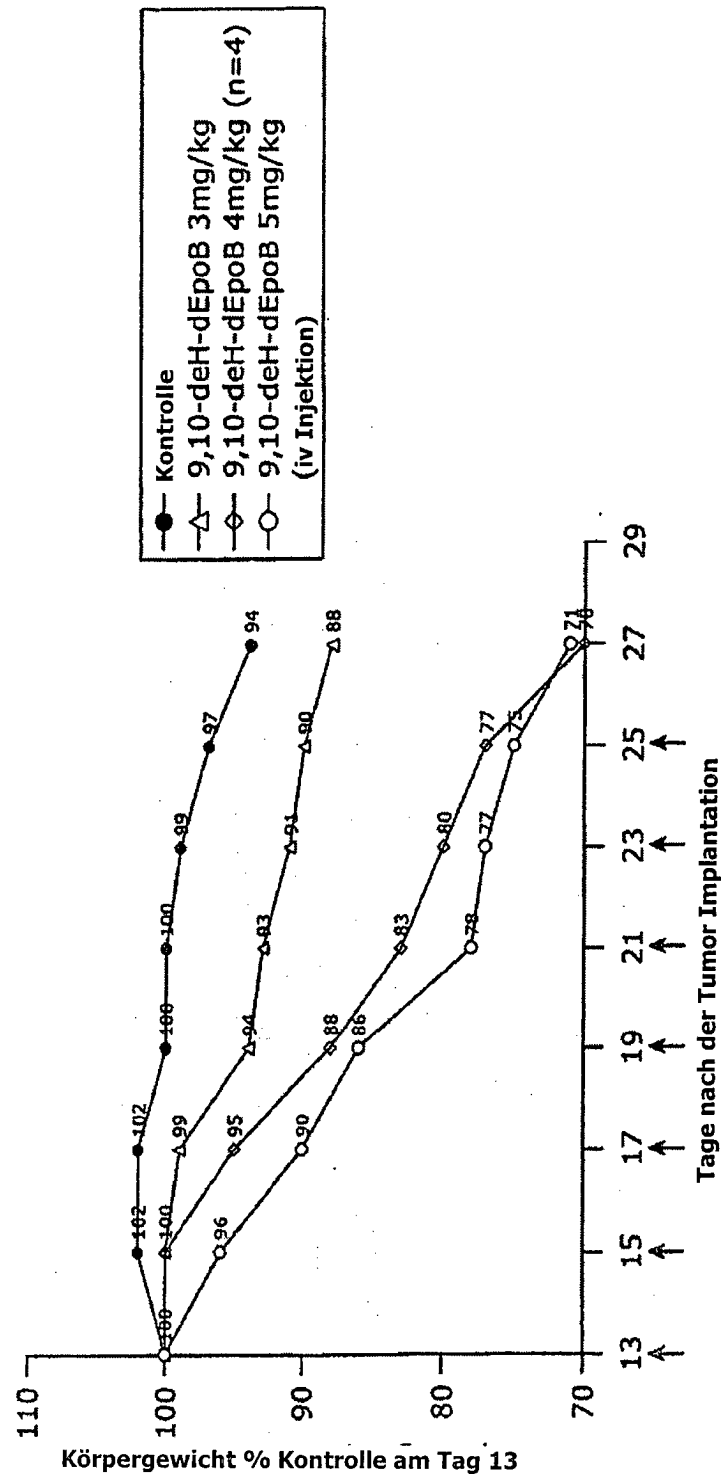


FIG. 45

Therapeutische Wirkung von 9,10-d-H-dEpoF, dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom (MX-1) Tumor Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx6, n=5)

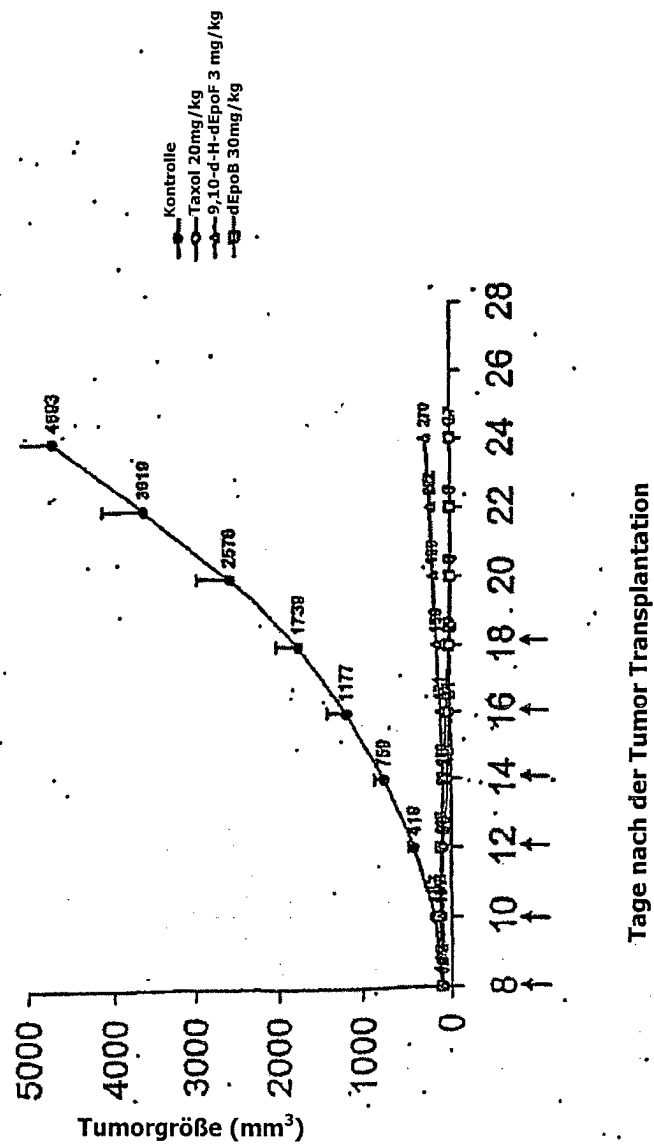


FIG. 46

Körpergewichtsänderungen von humanem Mammakarzinom (MX-1) Tumor Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-d-H-dEpoF, dEpoB & Taxol (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx6, n=5)

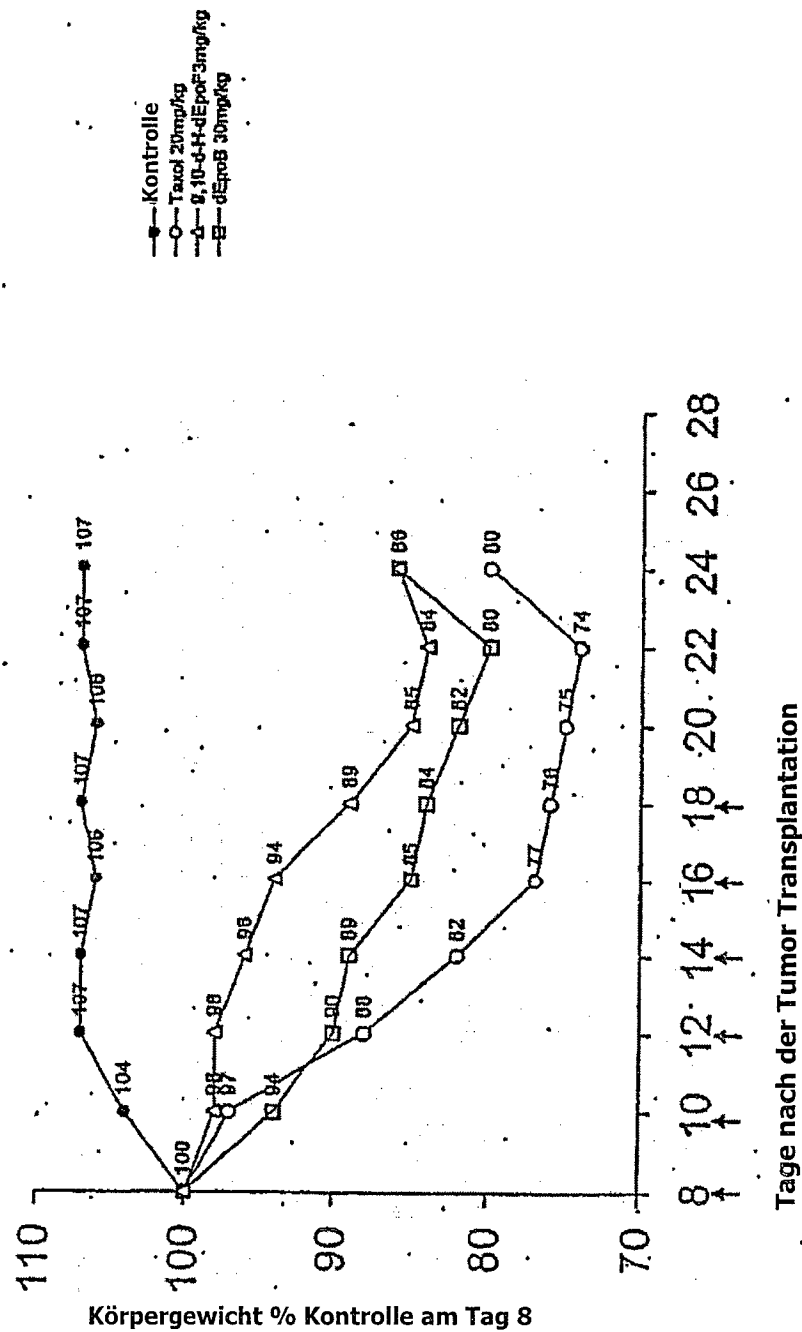


FIG. 47

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoF(#93) und dEpoB(#10) in Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx8)

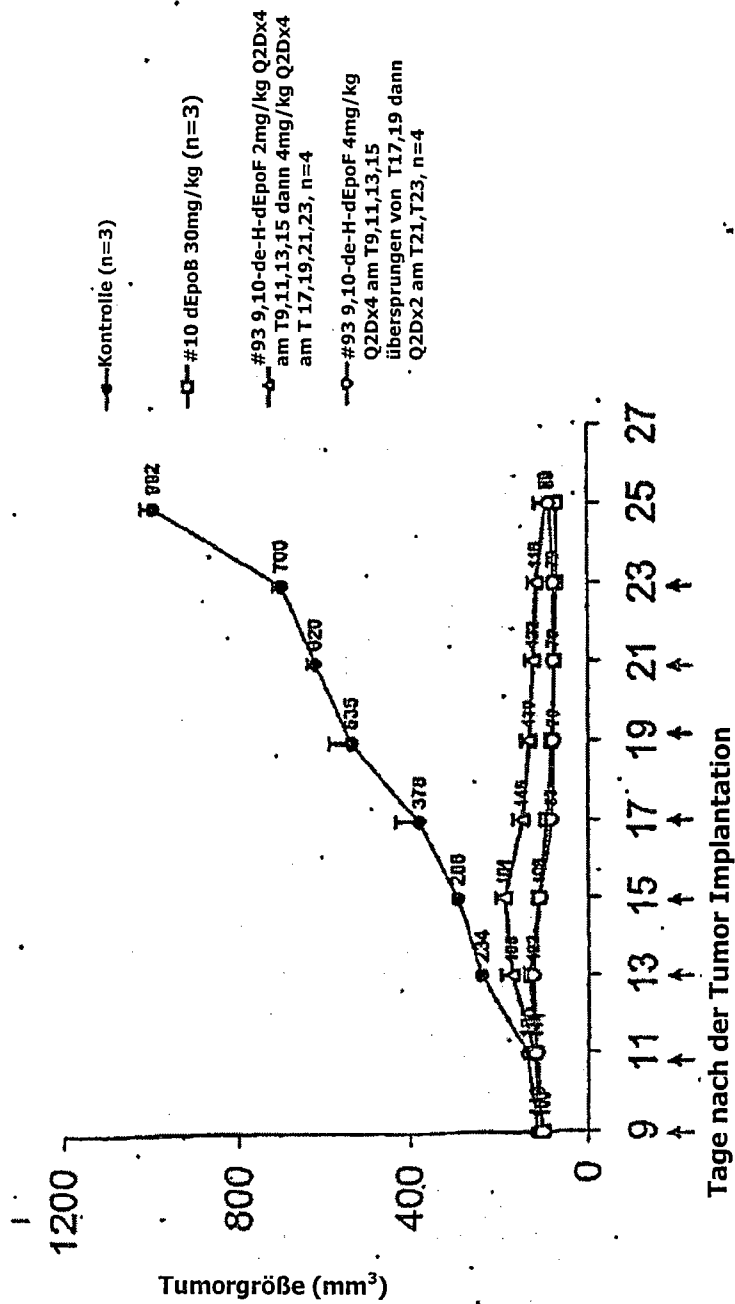


FIG. 48

Körpergewichtsänderungen von HCT-116 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-de-H-dEpoF (#93) und dEpoB (#10) (6Stunden-iv Infusion, Q2Dx8)

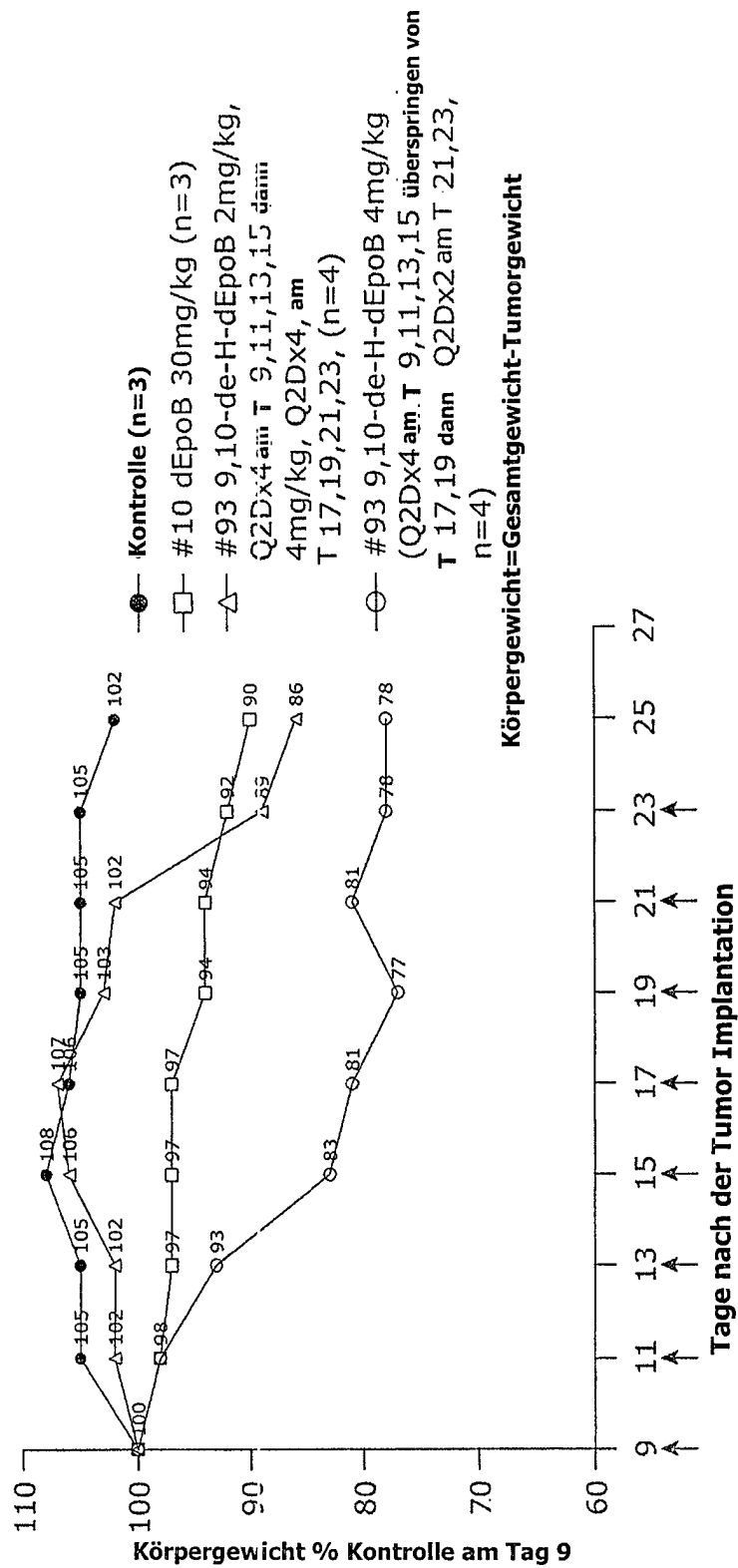


FIG. 49

Therapeutische Wirkung von 9,10-de-H-dEpoF(#93) & dEpoB(#10) in Nacktmäusen, die Taxol-resistentes humanes Lungenkarzinom (A549/Taxol) Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx5, n=4)

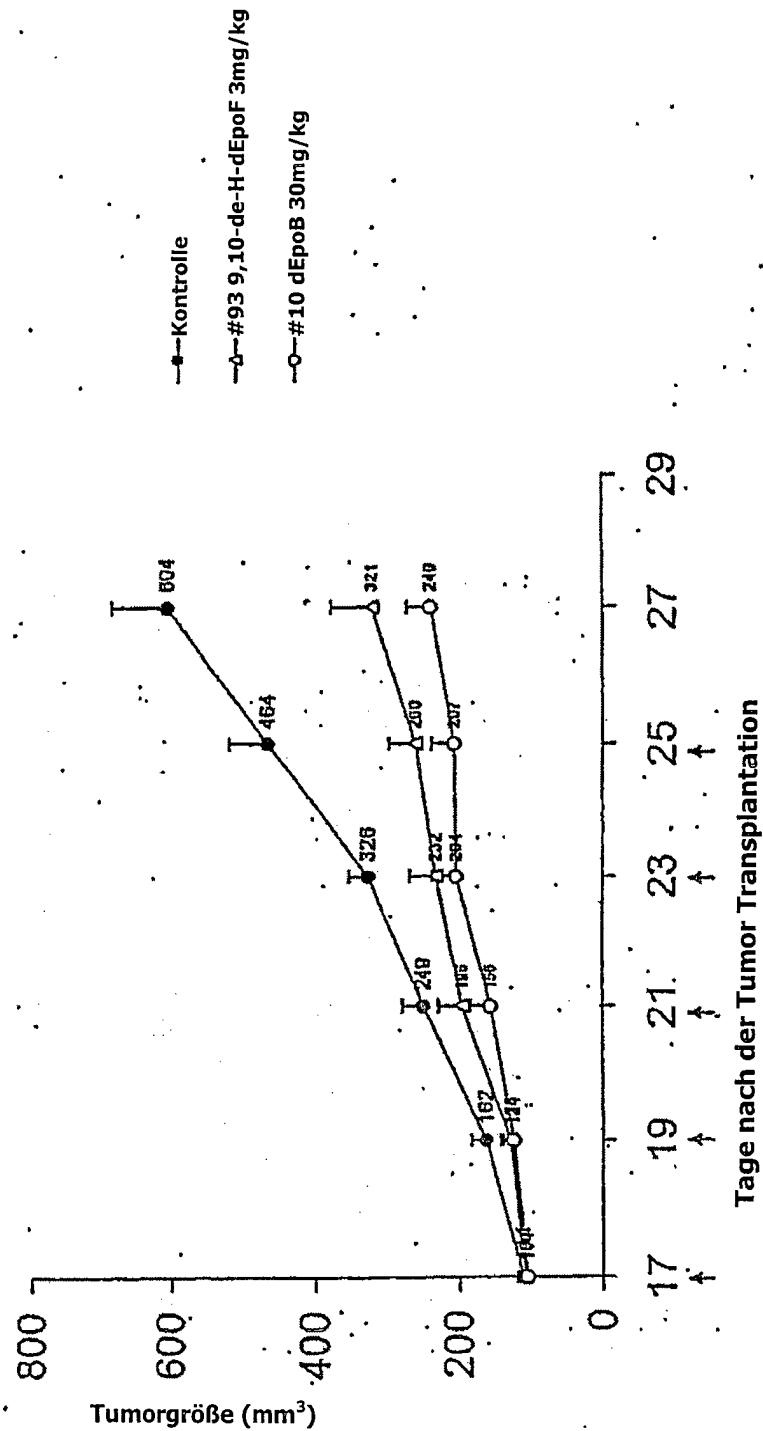


FIG. 50

Körpergewichtsänderungen von Taxol-resistenten humanen Lungenkarzinom (A549/Taxol) Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-de-H-dEpoF (#93) & dEpoB (#10) (6 Stunden -iv Infusion, Q2Dx5, n=4)

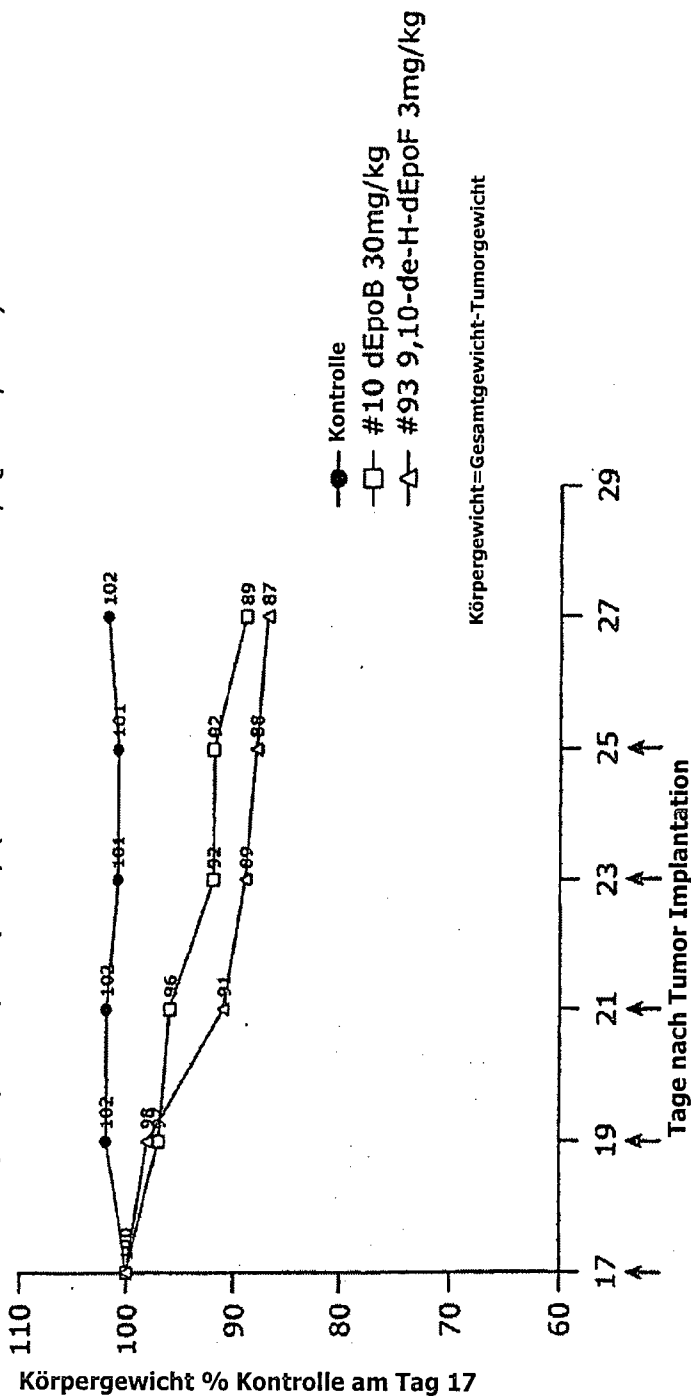


FIG. 51

Wirksamkeit für die Epothilone gegen Tumor-Zellwachstum in vitro^a und relativer therapeutischer Index^b

| Verbindung | IC ₅₀ (µM) für | | | | | relativer therapeutischer Index gegen Maus Heterotransplantat, bei MTD ^d |
|------------|--|--|---------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---|
| | Humane T-Zell Lymphoblastische Leukämie Sublinien | | | | | |
| | CCRF-CEM/ VBL | | CCRF-CEM/ Taxol | | | |
| | CCRF-CEM | | | | Humanes Lungen Karzinom A549 | |
| dEpoB | 0.0056 ±0.0028 | 0.016 ±0.003 _[3.9x] ^c | 0.0085 ±0.0055 _[1.5x] | 0.0039 ±0.0004 | 0.0068 ±0.0032 | ++++ |
| dEpoF | 0.0015 ±0.0001 | 0.055 ±0.09 _[36x] | 0.0066 ±0.0031 _[4.4x] | 0.012 ±0.004 | 0.0034 ±0.0006 | ++++ |
| EpoB | 0.00053 ±0.00017 | 0.0032 ±0.0012 _[6.05x] | 0.0011 ±0.00008 _[2.1x] | 0.0008 ±0.0005 | 0.00038 ±0.00001 | ++ |
| Aza-EpoB | 0.0024 ±0.0003 | 2.08 _[1423x] ±0.92 _[867x] | 0.103 ±0.068 _[43x] | 0.0040 ±0.0035 | 0.0014 ±0.00009 | ++ |
| deH-dEpoB | 0.0009 ±0.0004 | 0.0042 ±0.0022 _[4.7x] | 0.0012 ±0.0006 _[1.3x] | 0.00089 ±0.00064 | 0.00094 ±0.00055 | +++ |
| deH-dEpoF | 0.00051 ±0.00009 | 0.021 ±0.010 _[41x] | 0.0017 ±0.0010 _[3.3x] | 0.00091 ±0.00006 | 0.00056 ±0.00006 | ++ |
| deH-EpoB | 0.00023 ±0.00002 | 0.00096 ±0.00064 _[4.2x] | 0.00041 ±0.00001 _[1.6x] | 0.00026 ±0.00004 | 0.00014 ±0.00001 | +++ |

FIG. 52A

Wirksamkeit für die Epothilone gegen Tumor-Zellwachstum in vitro^a und relativer therapeutischer Index^b

| Verbindung | IC ₅₀ (µM) für | | | | | relativer therapeutischer Index gegen Maus Heterotransplantat bei MTD ^d |
|---------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|---|--|
| | Humane T-Zell Lymphoblastische Leukämie Sublinien | | Humanes Lungen Karzinom A549 | | Humanes Lungen Karzinom HCT- 116 | |
| | CCRF-CEM | CCRF-CEM/ VBL | CCRF-CEM/ Taxol | | | |
| | | | | | | |
| F ₃ -deH-dEpoB | 0.0032 ±0.0003 | 0.023 ±0.002 _[7.2x] | 0.0047 ±0.0010 _[1.5x] | 0.0037 ±0.0024 | 0.0056 ±0.0010 | +++++ |
| F ₃ -deH-dEpoF | 0.00089 | 0.038 _[43x] | 0.0058 _[6.5x] | | | |
| F ₃ -dEpoB | 0.0093 ±0.0052 | 0.085 ±0.005 _[9.1x] | 0.018 ±0.001 _[1.9x] | 0.015 ±0.004 | 0.012 ±0.001 | ND ^e |
| Paclitaxel | 0.0018 ±0.0005 | 3.22 ±0.92 _[1789x] | 0.079 ±0.029 _[43.9x] | 0.0029 ±0.0003 | 0.0026 ±0.0009 | +++++ |
| Vinblastin | 0.00054 ±0.00009 | 0.389 ±0.074 _[720x] | 0.0196 ±0.011 _[36.3x] | 0.0099 ±0.0018 | 0.0087 ±0.0007 | +++++ |

FIG. 52B

Therapeutische Wirkung von 9,10-deH-dEpoB (#88) in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen
(Q3Dx9, 6 Stunden-iv Infusion, n=4)

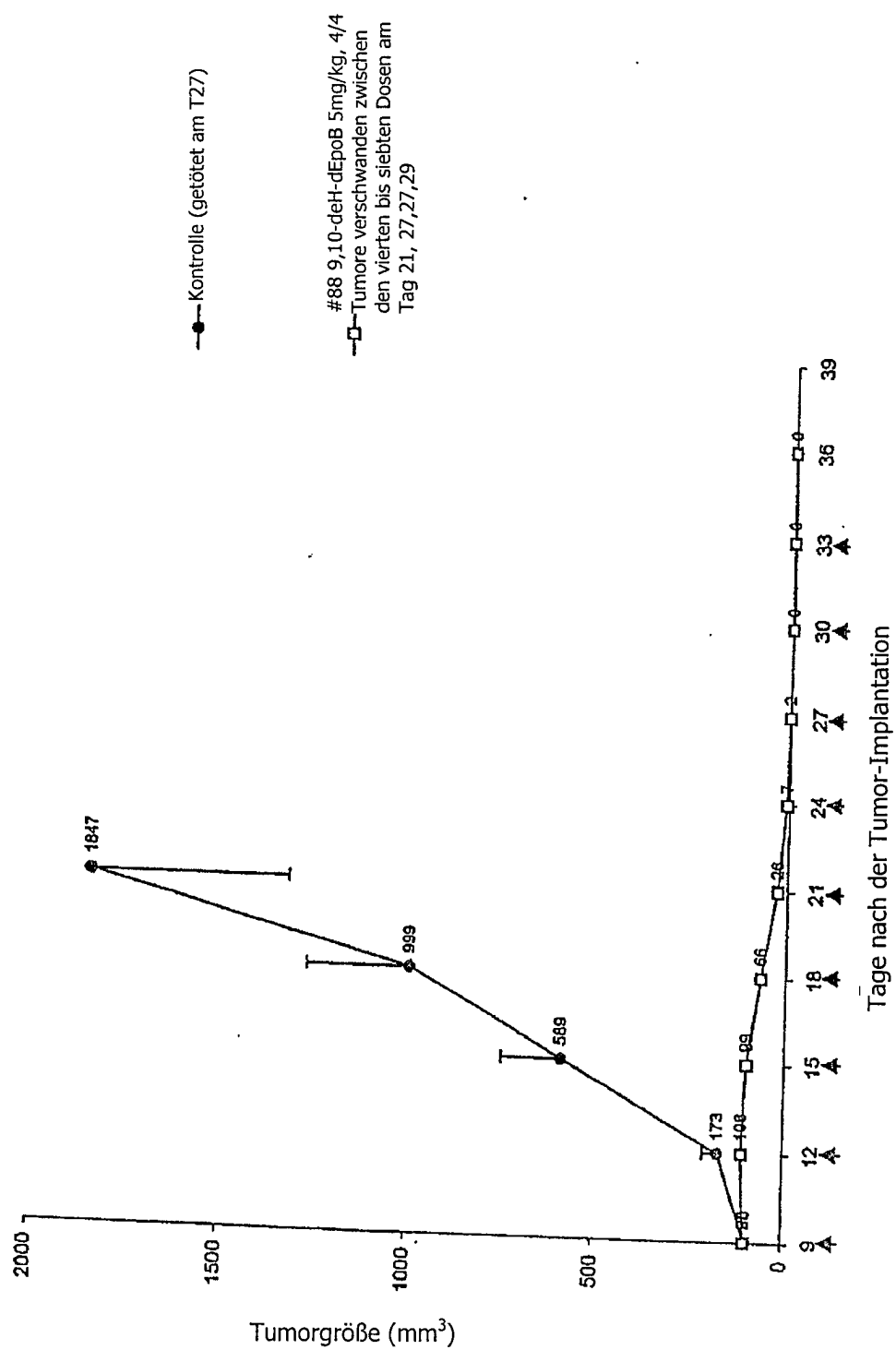


FIG. 53

Körpergewichtsänderungen von MX-1 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-deH-dEpoB (#88) (Q3Dx9, 6 Stunden-iv Infusion, n=4)

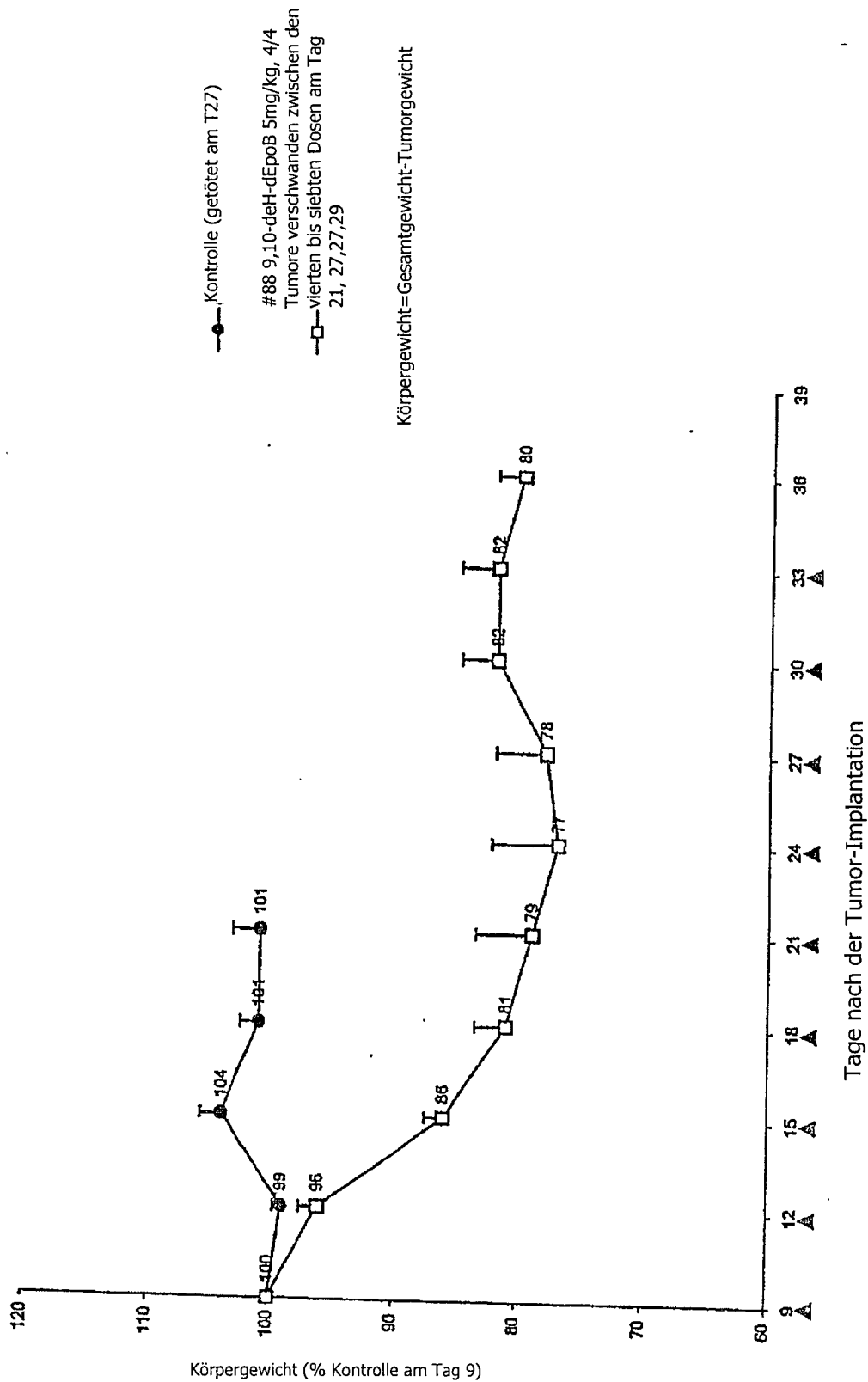


FIG. 54

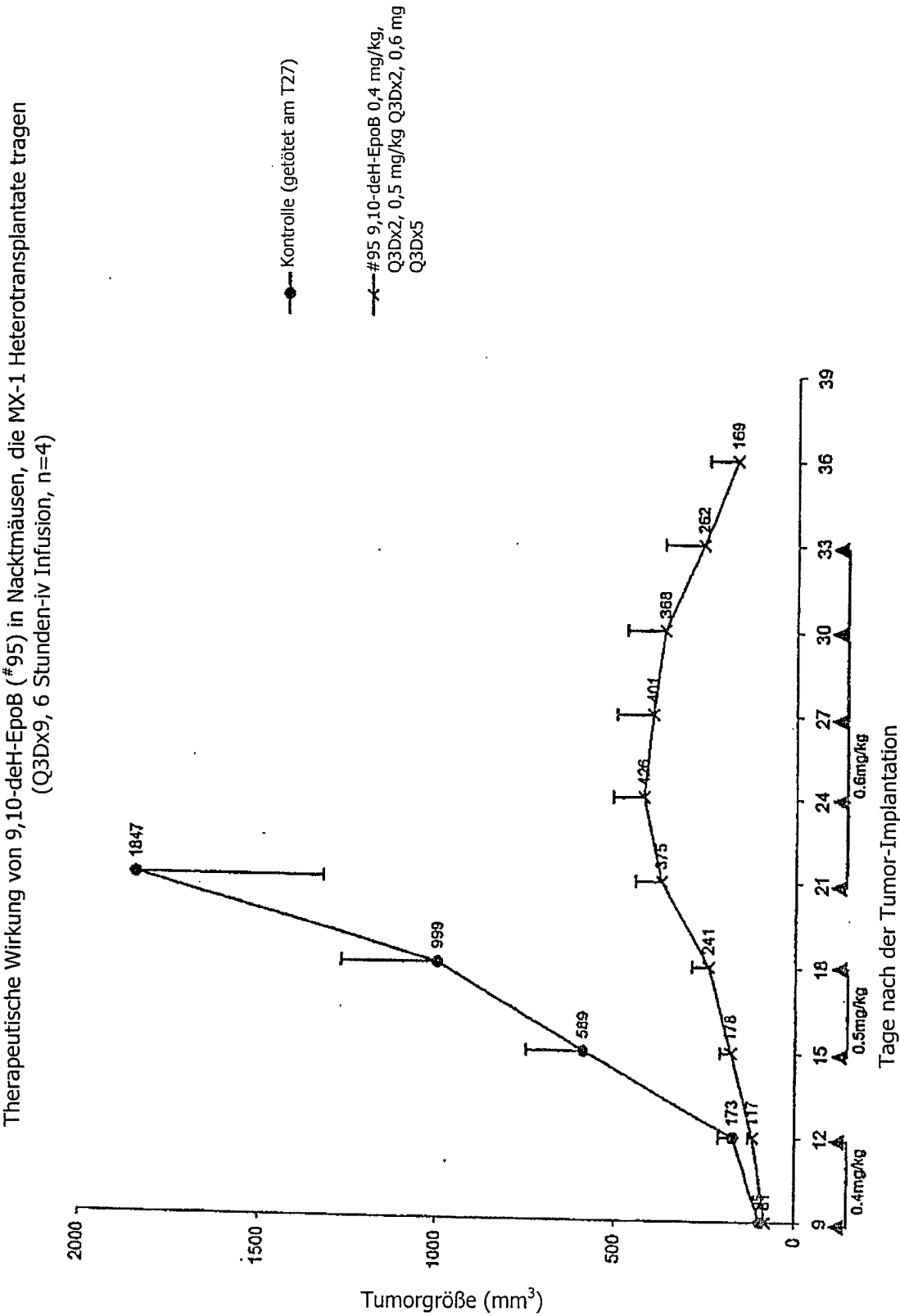


FIG. 55

Körpergewichtsänderungen von MX-1 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen, im Anschluss an die Behandlung mit 9,10-deH-EpoB (#95) (Q3Dx9, 6 Stunden-iv Infusion, n=4)

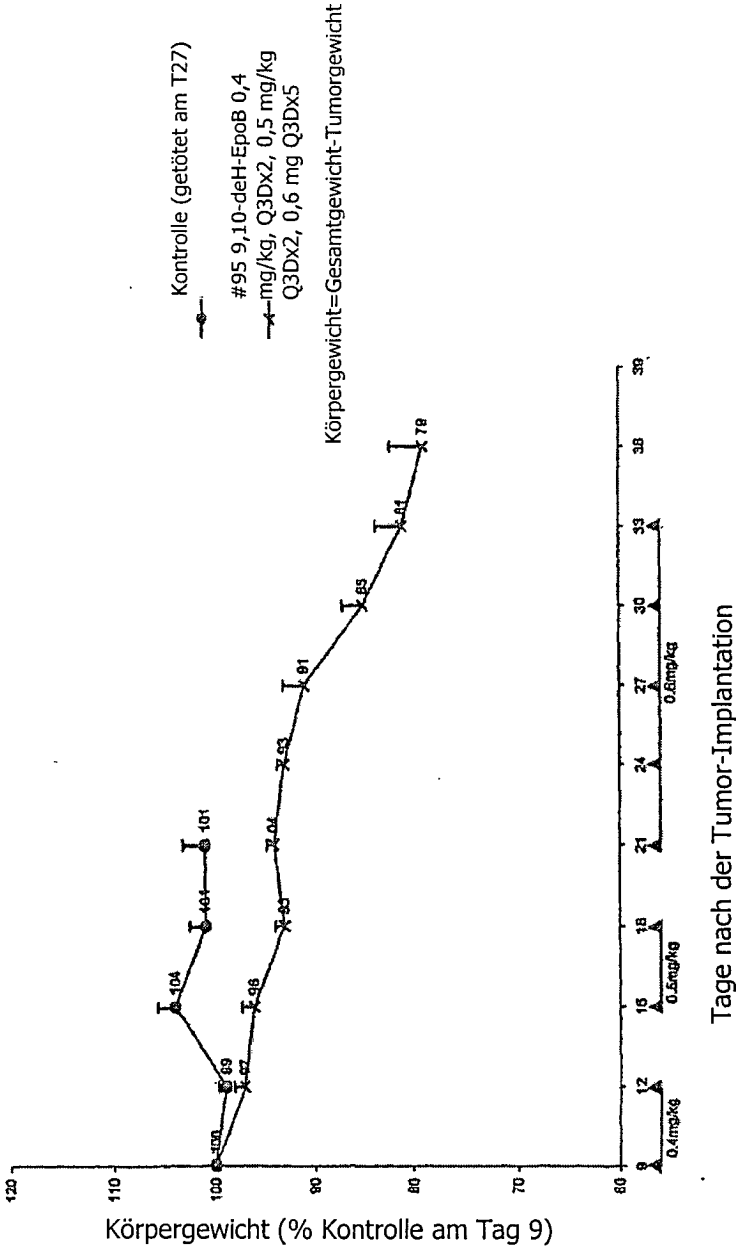


FIG. 56

Therapeutische Wirkung bei niedrigerer Dosis von F₃-9,10-deH-dEpoB (#89) in Nacktmäusen, die MX-1 Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, n=4, Q2Dx12)

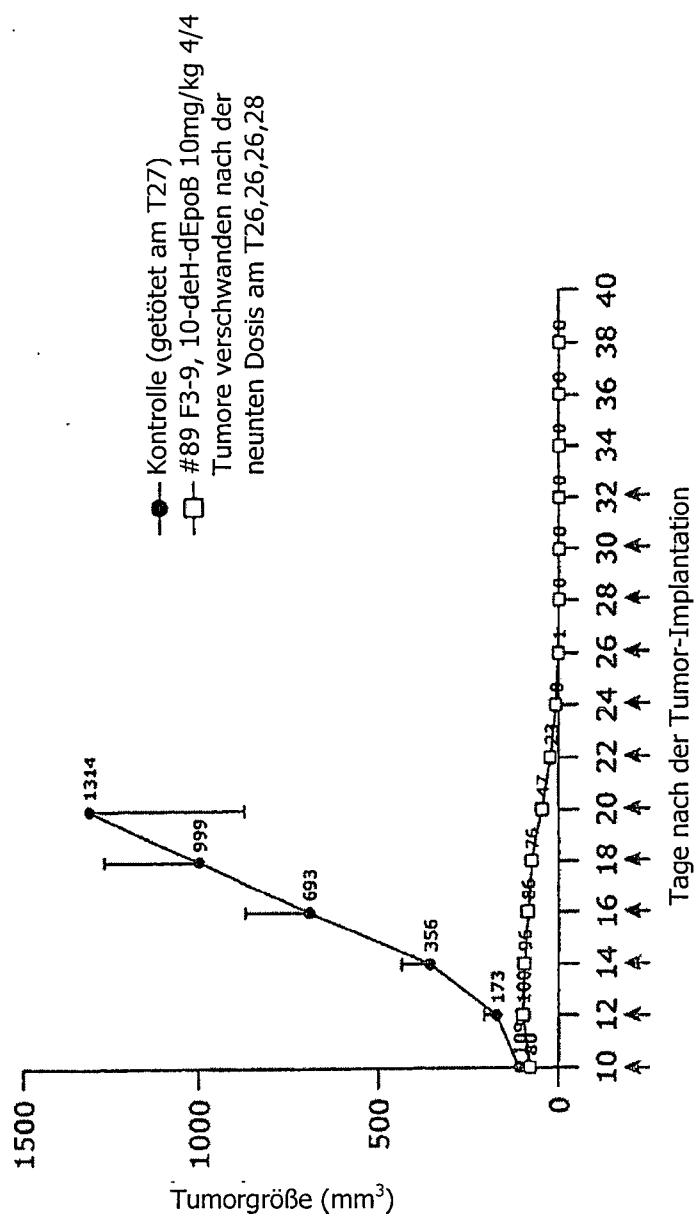


FIG. 57

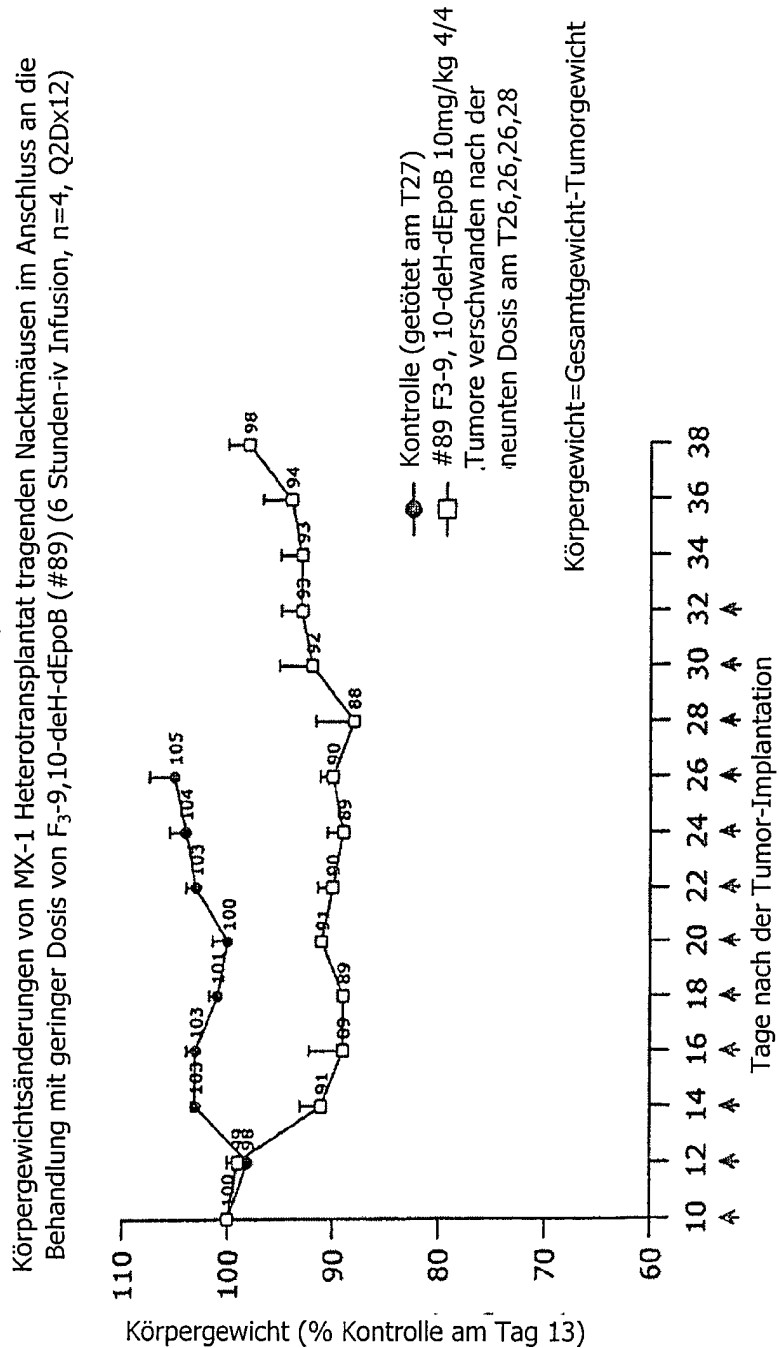


FIG. 58

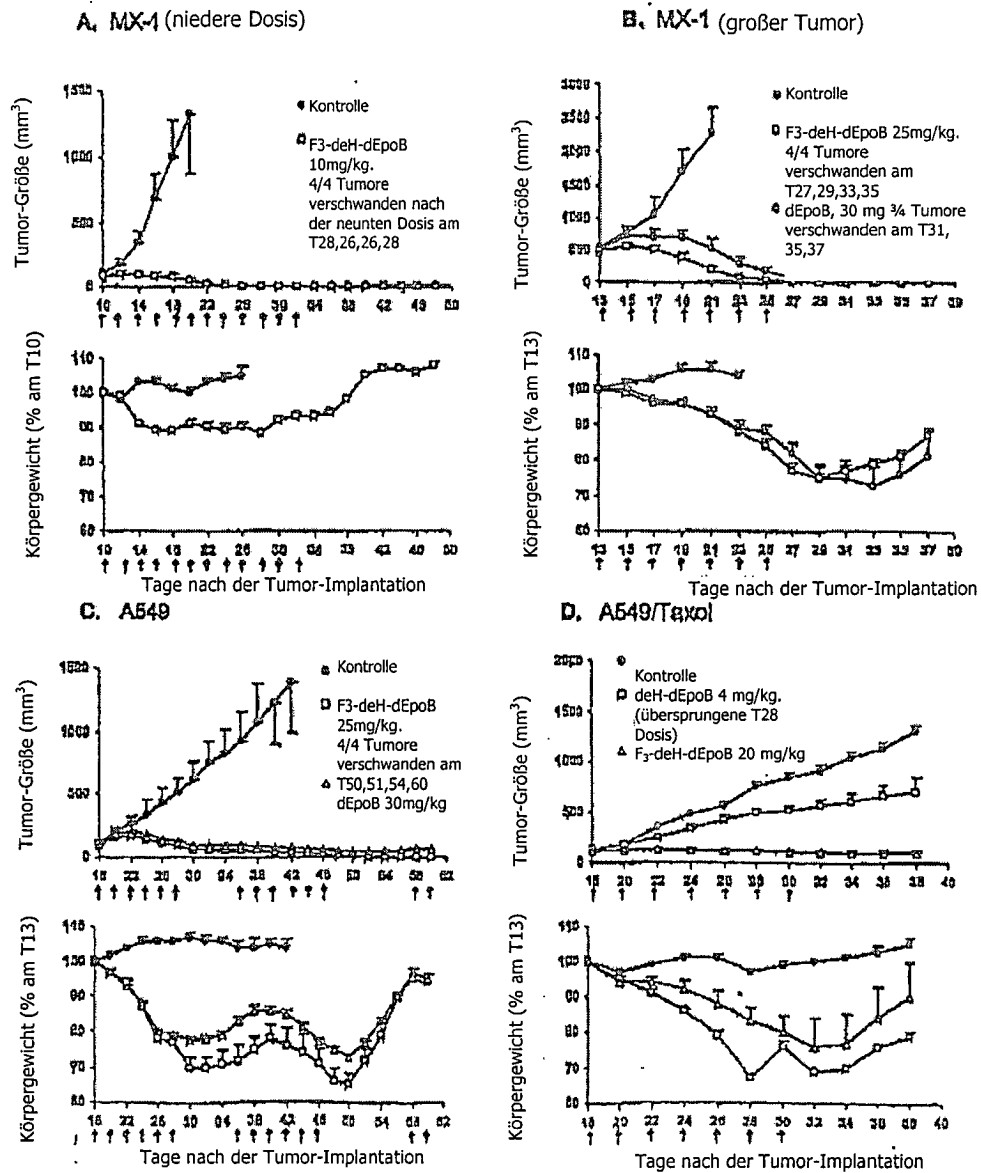


FIG. 59

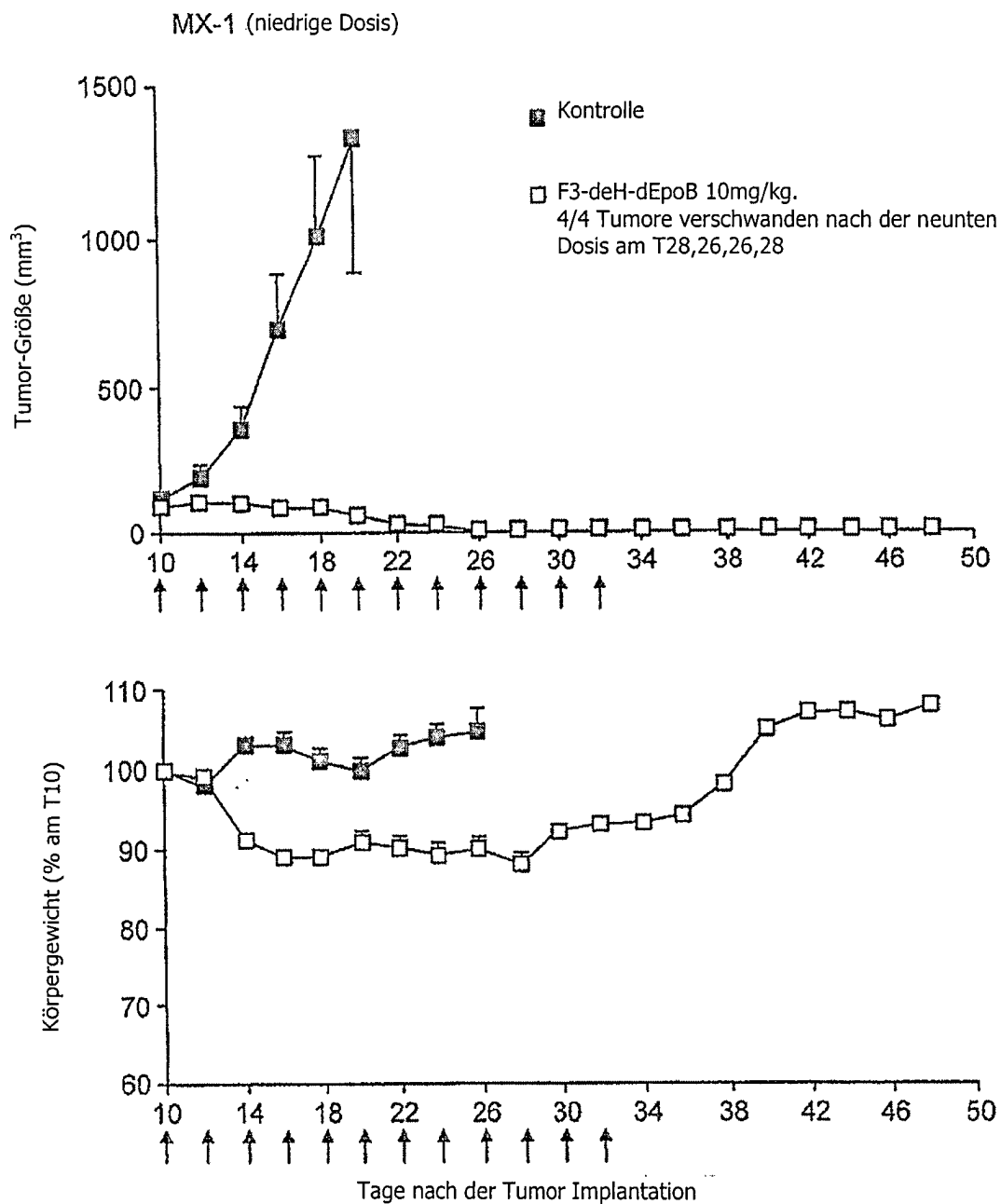


FIG. 59A

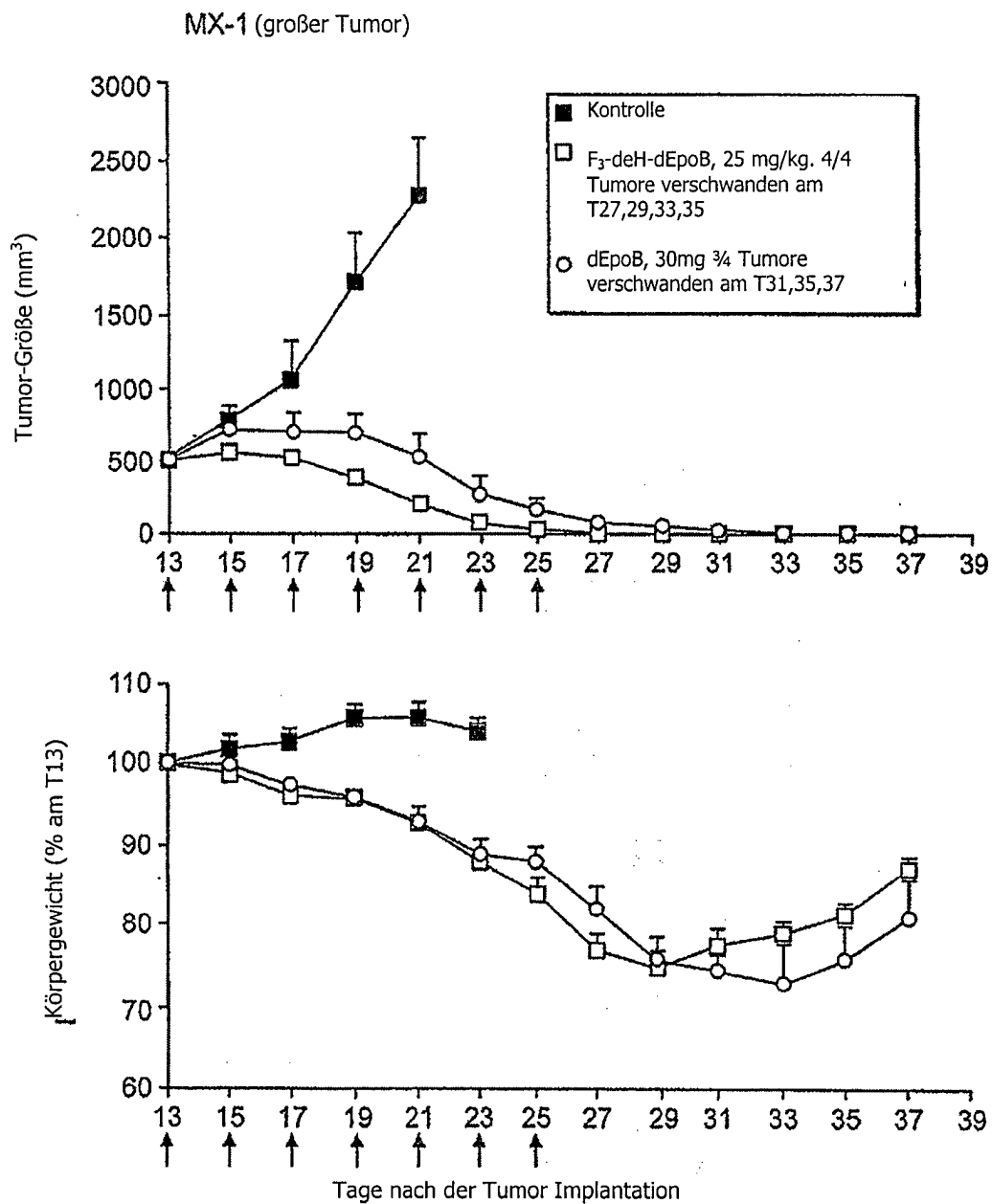


FIG. 59B

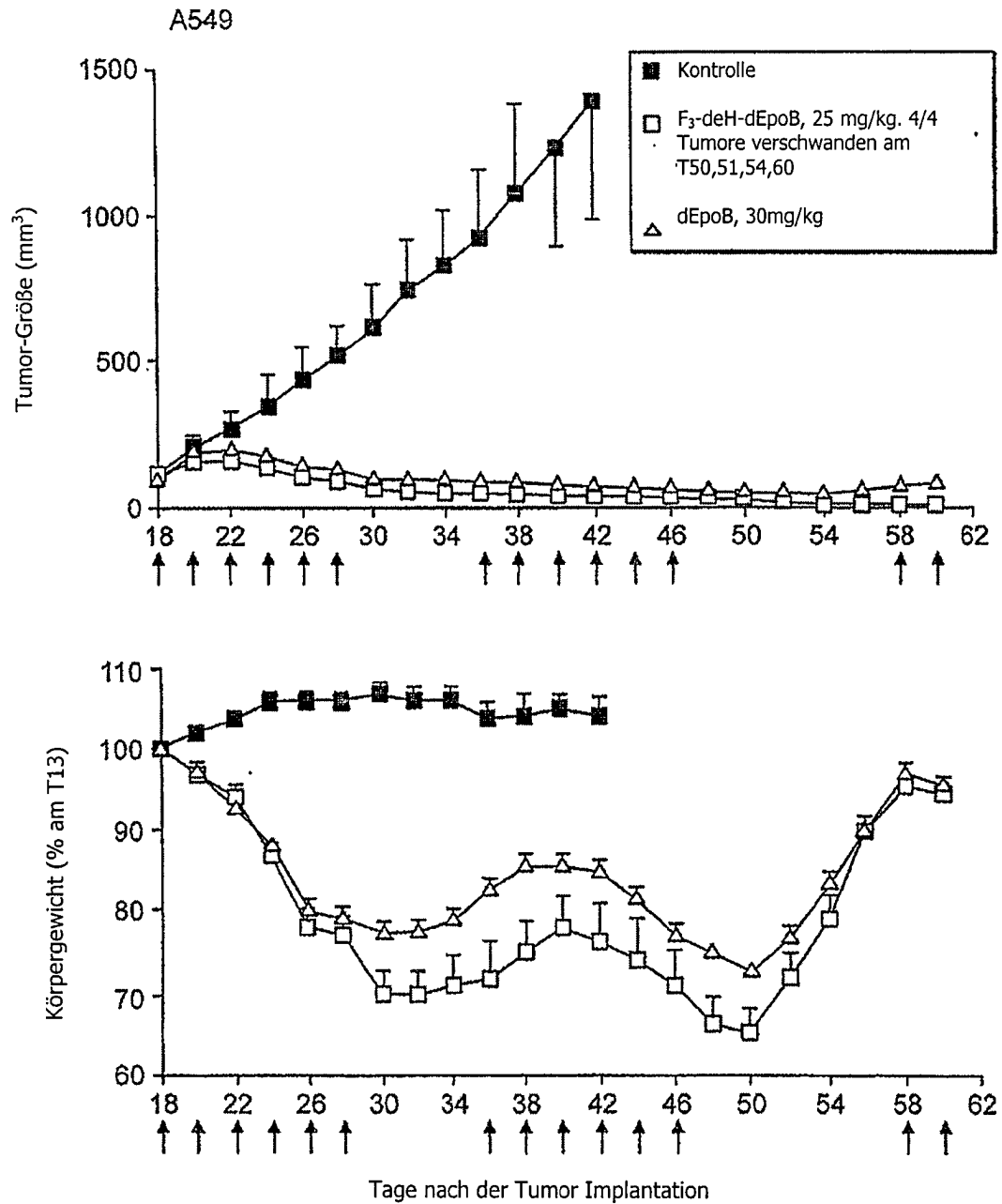


FIG. 59C

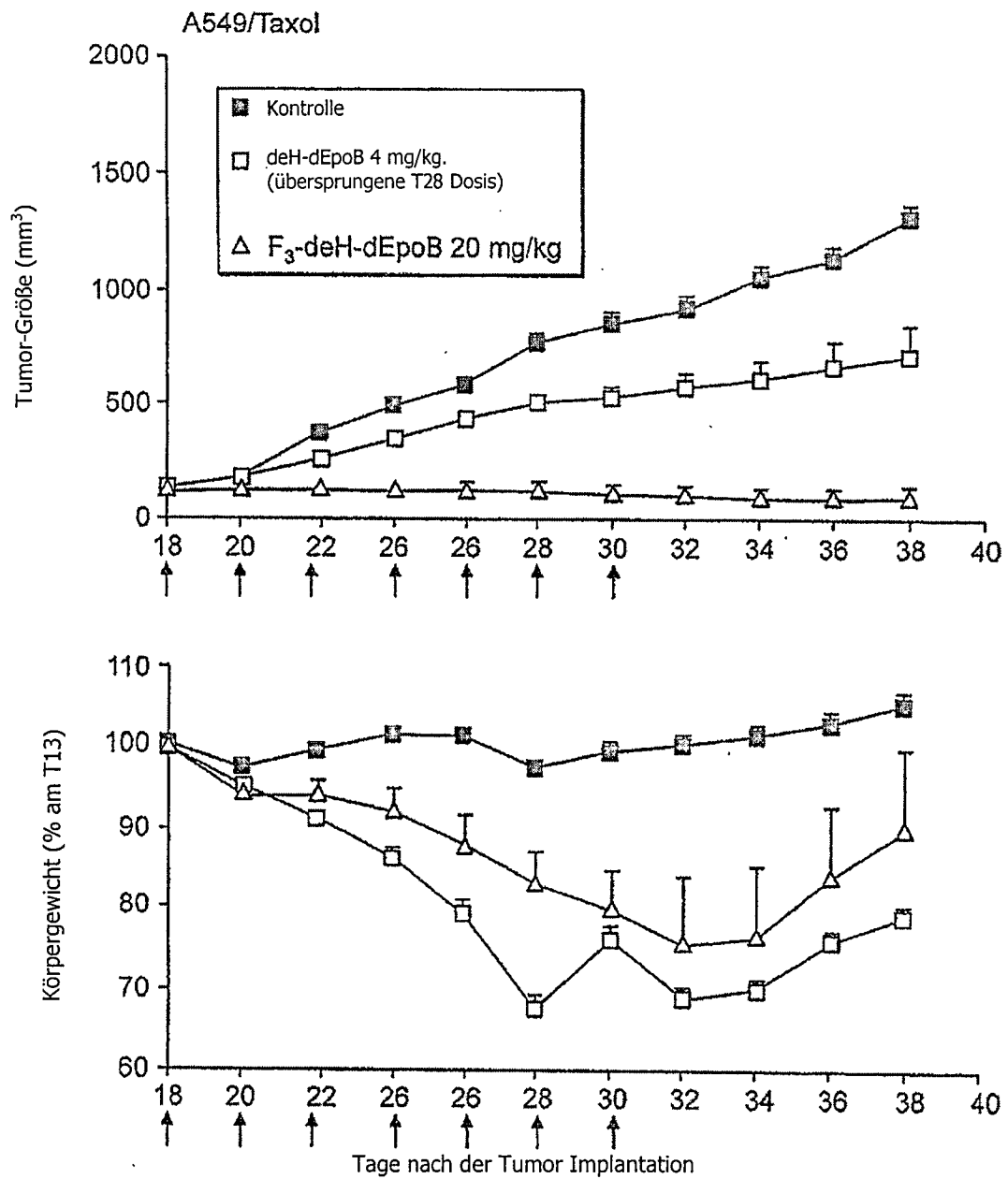


FIG. 59D

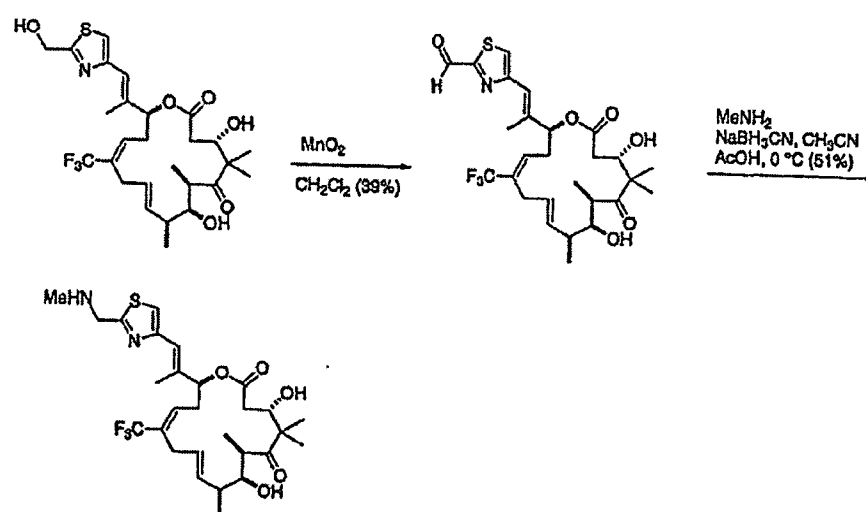
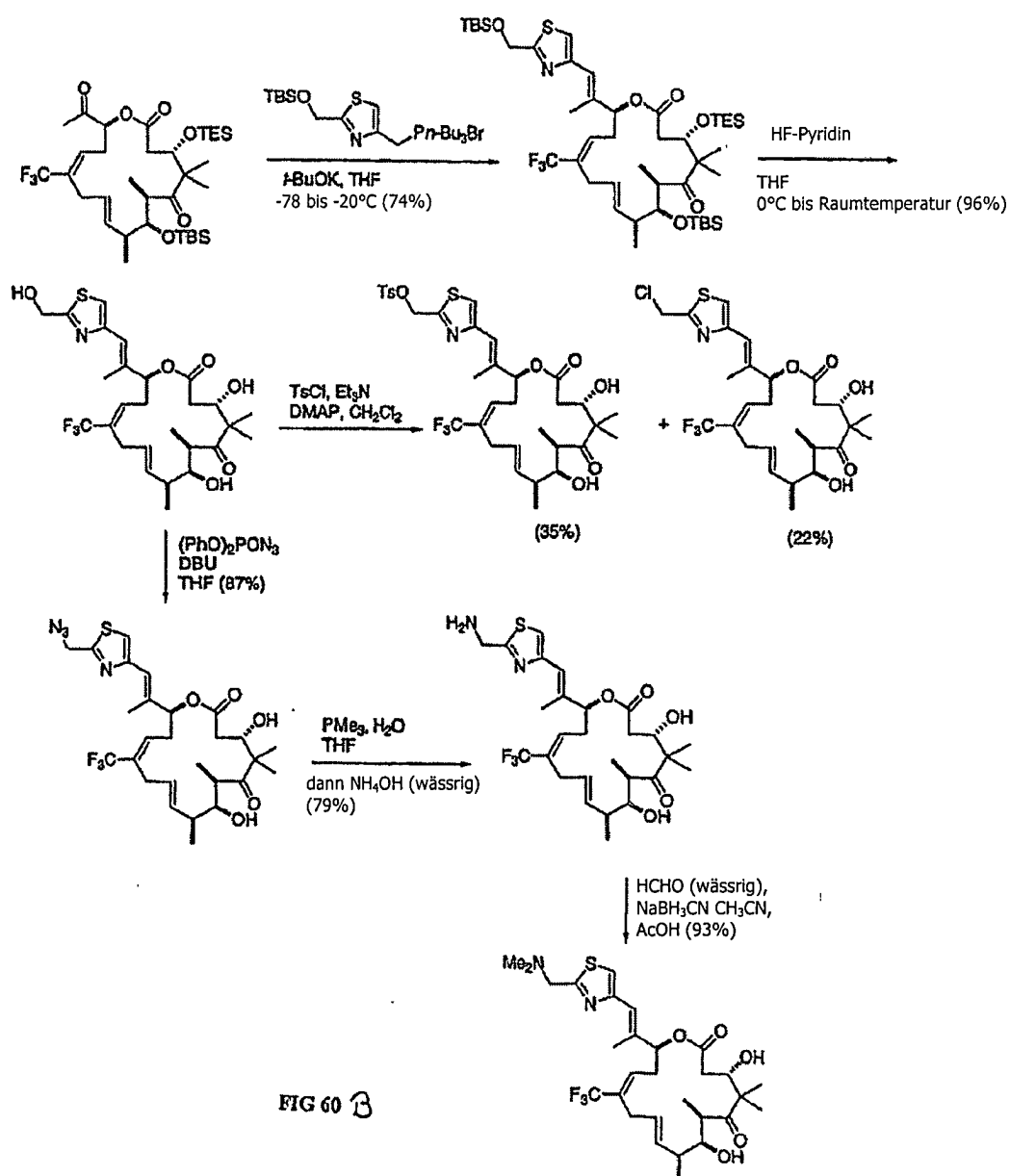


FIG. 60 A



In Vitro Wirksamkeit C-21 modifizierter Epothilone

| Verbindung | IC ₅₀ (µM) | | |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------------------|
| | CCRF-CEM | CCRF-CEM/VBL | CCRF-CEM/T8x01 |
| dEpoB | 0.0056 ±0.0028 | 0.016 ±0.003 [2.9x] | 0.0085 ±0.0055 [1.5x] |
| 21-OH-dEpoB (dEpoF) | 0.0015 ±0.0001 | 0.055 ±0.09 [6.6x] | 0.0066 ±0.0031 [4.4x] |
| 21-OH-9,10-deH-dEpoB | 0.00051 ±0.00009 | 0.021 ±0.010 [4.1x] | 0.0017 ±0.0010 [2.2x] |
| 21-OH-9,10-deH-26-F ₂ -dEpoB | 0.0013 ±0.0003 | 0.060 ±0.020 [4.6x] | 0.0065 [5.5x] ±0.0007 [5x] |
| 21-NH ₂ -F ₂ -deH-dEpoB | 0.0025 ±0.0002 | 0.163 [65.2x] | 0.039 [15.6x] |
| 21-(CH ₃) ₂ -N-F ₂ -deH-dEpoB | 0.018 | 1.70 [74.4x] | 0.501 [27.8x] |
| 21-CH ₂ NH-F ₂ -deH-dEpoB | 0.020 | 3.06 [153x] | 0.582 [29.1x] |
| 21-Cl-F ₂ -deH-dEpoB | 0.0057 ±0.0006 | 0.049 [8.4x] | 0.017 [2.0x] |

FIG. 61

Therapeutische Wirkung von F₃-9,10-deH-dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastisches Leukämie CCRF-CEM Heterotransplantat tragen (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx8)

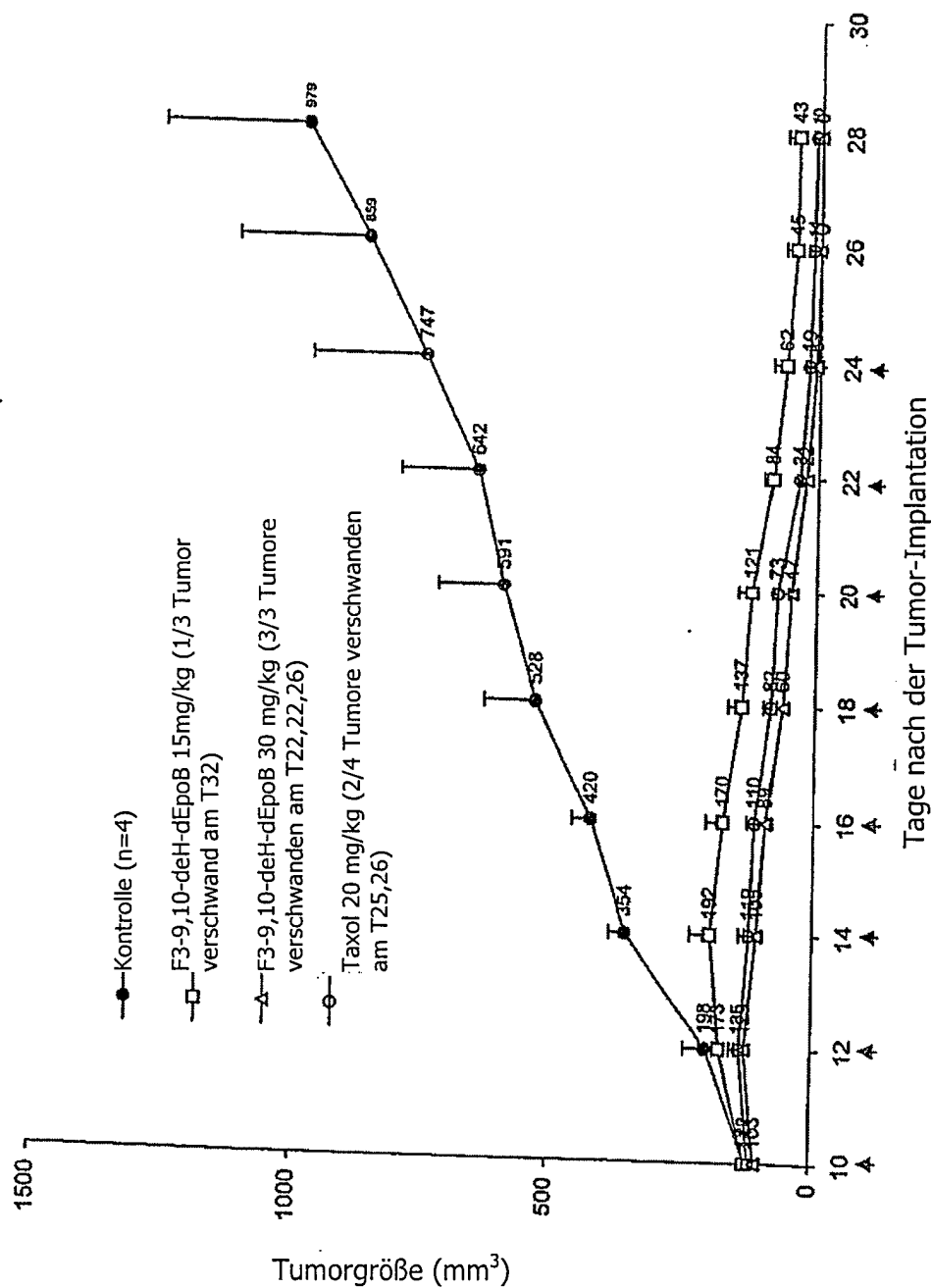


FIG. 62

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastische Leukemie CCRF-CEM Heterotransplantat tragen:
Behandlung mit F₃-9,10-deH-dEpoB und Taxol (6 Stunden Infusion, Q2Dx8)

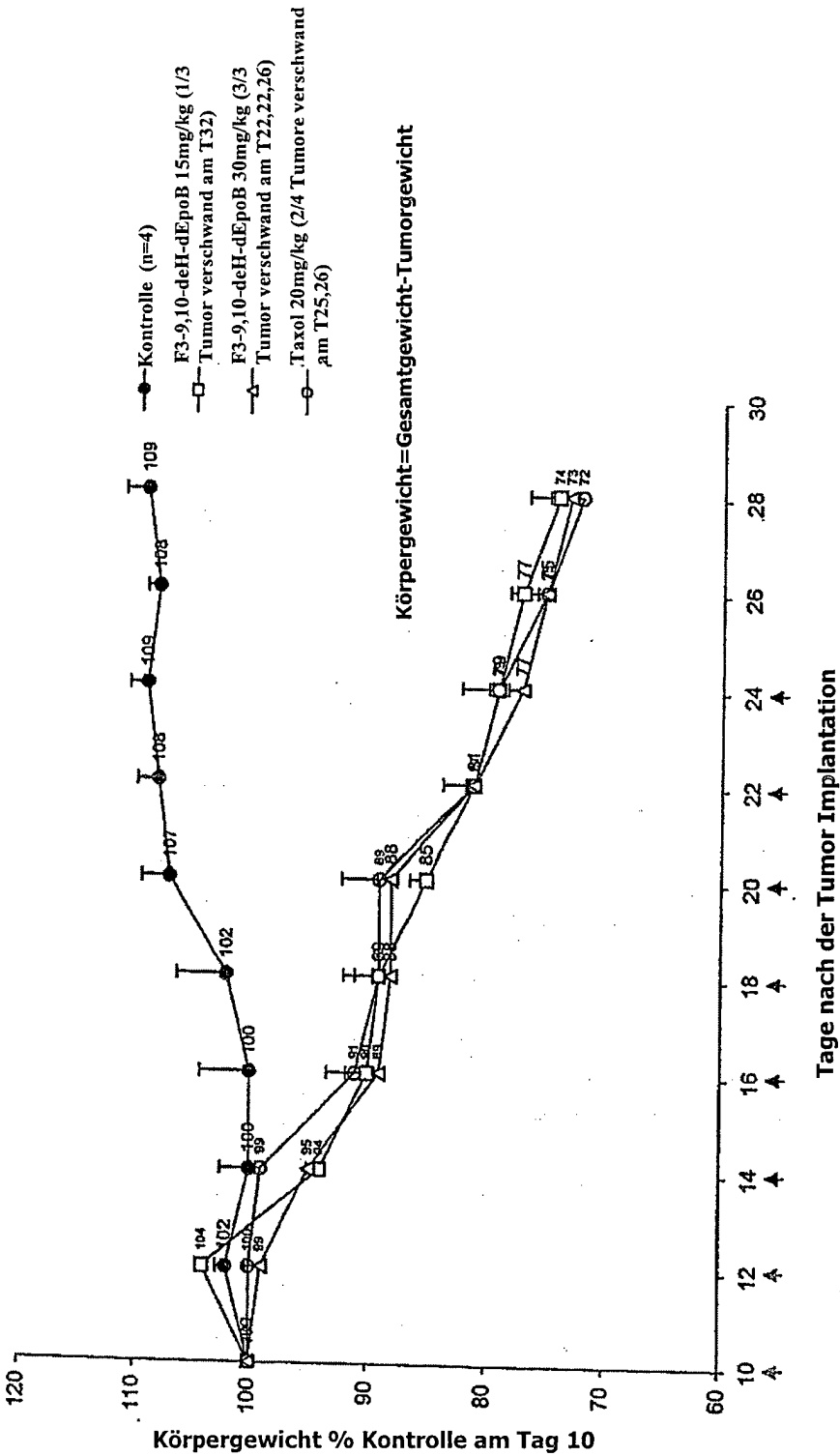


FIG. 63

Therapeutische Wirkung von F₃-9,10-deH-dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die humanes lymphoblastische Leukemie CCRF-CEM/Taxol-Heterotransplantat (Taxol resistent) tragen (6 Stunden-iv Infusion, Q2Dx7, x5)

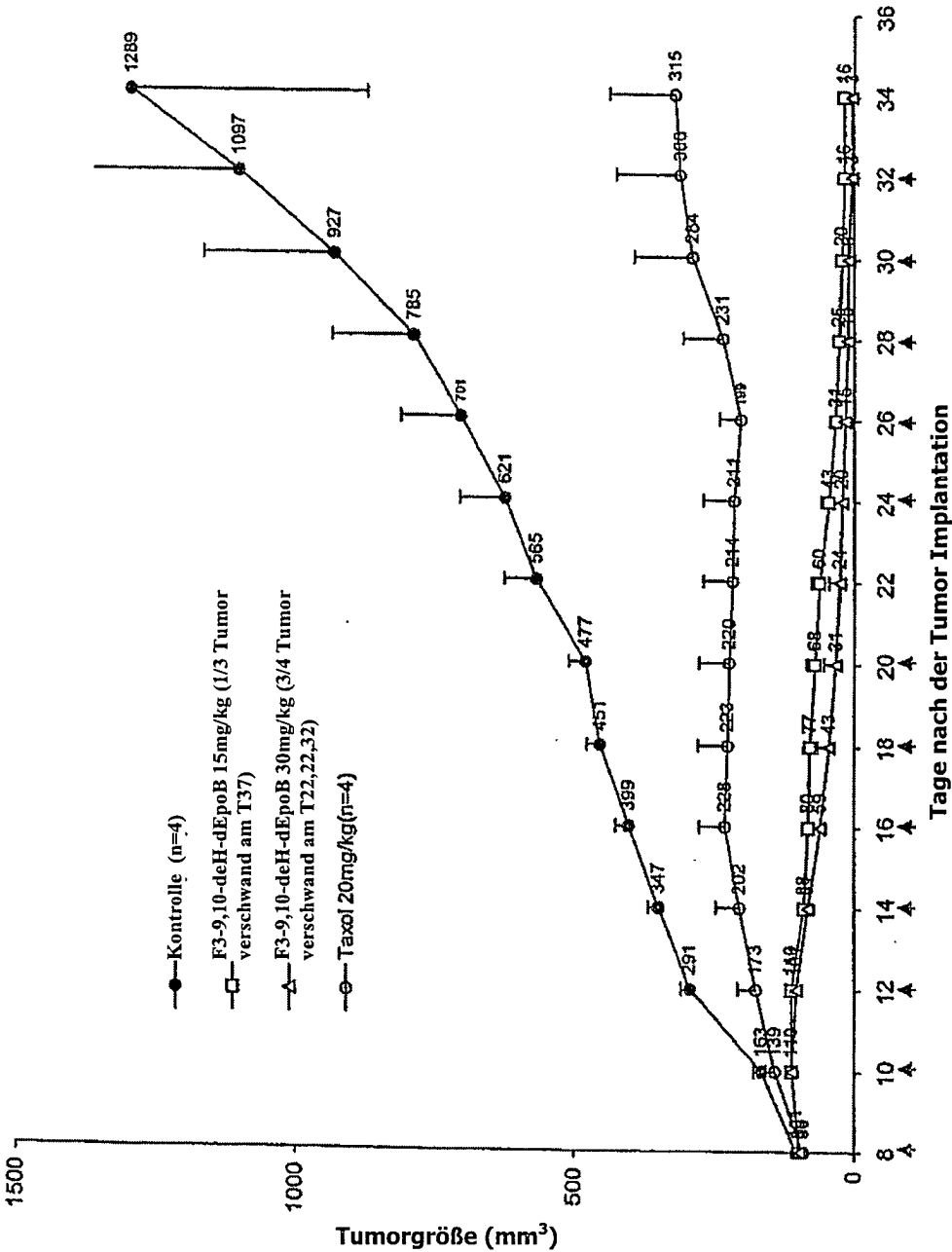


FIG. 64

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humane T-Zell lymphoblastische Leukämie CCRF-CEM/Taxol-Heterotransplantat (Taxol-resistent) tragen: Behandlung mit F₃-9,10-deH-dEpoB und Taxol (6 Stunden iv-Infusion, Q2Dx7, x5)

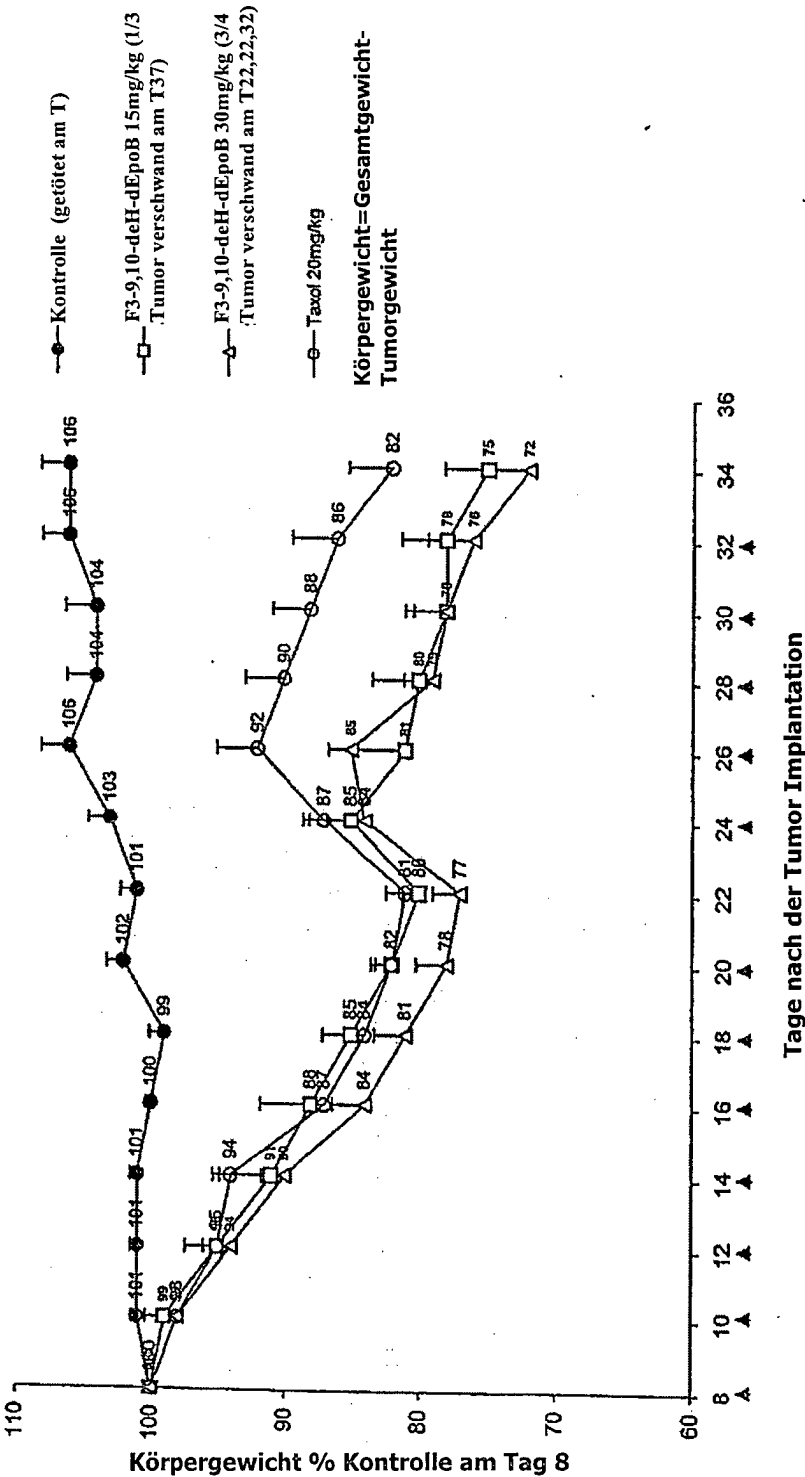


FIG. 65

Therapeutische Wirkung von F₃-deH-dEpoB und Taxol in Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom HCT-116 Heterotransplantat tragen (Q2Dx4, x2, 6 Stunden-iv Infusion, n=4)

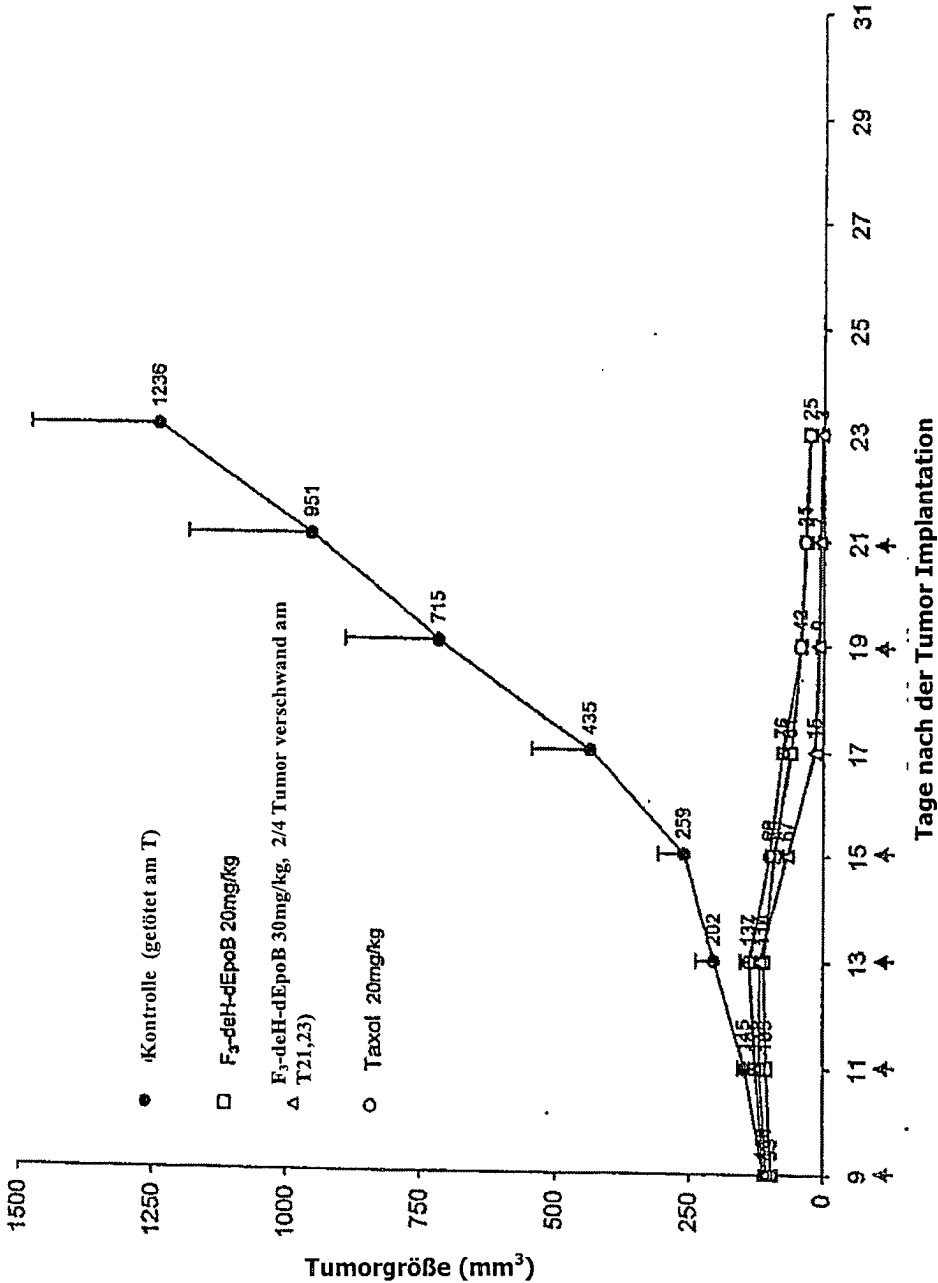


FIG. 66

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humanes Kolonkarzinom HCT-116
Heterotransplantat tragen:
Behandlung mit F₃-deH-dEpoB und Taxol (Q2Dx4, x2, 6 Stunden-iv-Infusion, n=4))

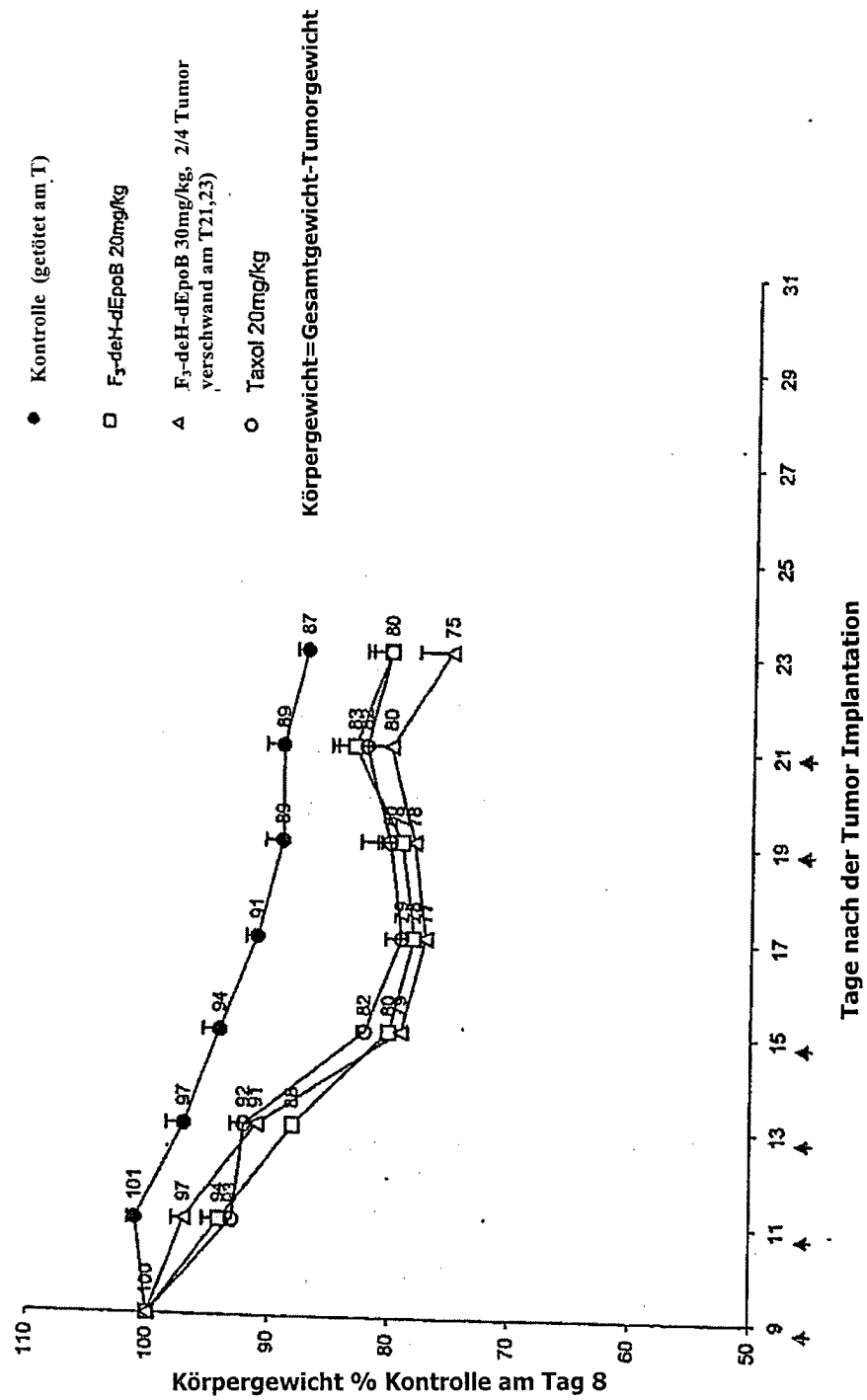


FIG. 67

Therapeutische Wirkung von deH-EpoB in Nacktmäusen, die MX-1
Heterotransplantat tragen
(6 Stunden -iv Infusion, n=4)

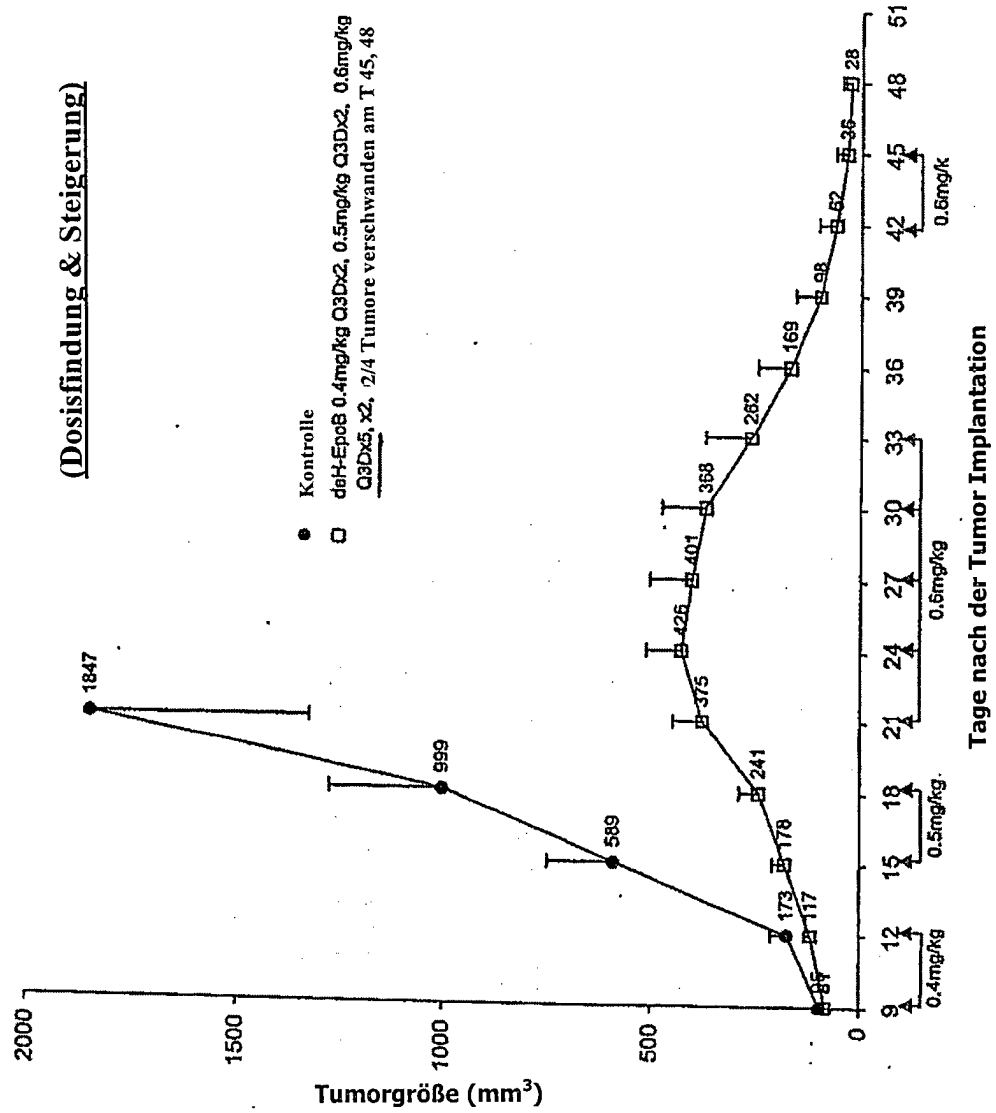


FIG. 68

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom,
MX-1-Heterotransplantat:
Behandlung mit deH-EpoB (6 Stunden-iv-Infusion, n=4)

(Dosisfindung & Steigerung)

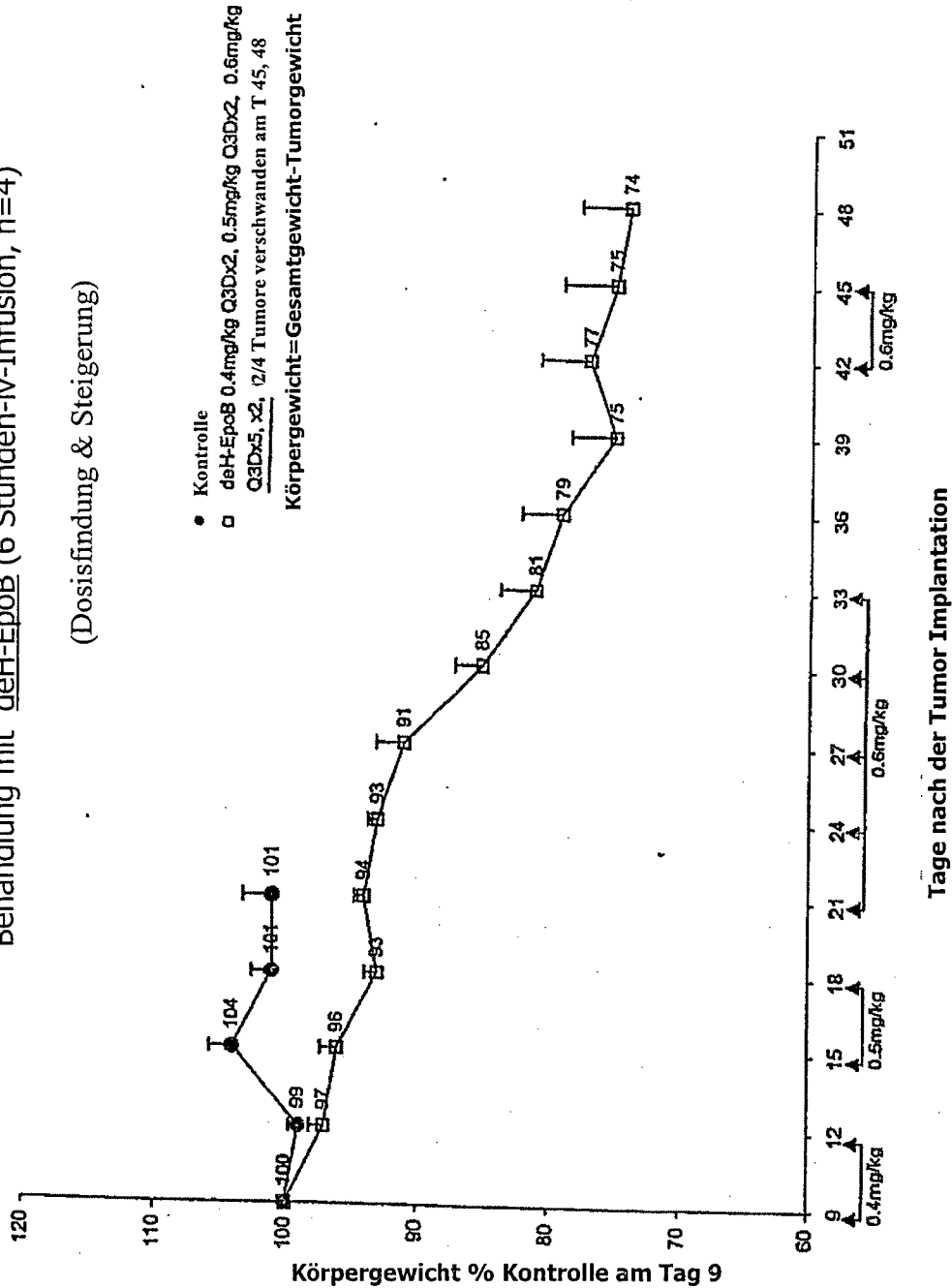


FIG. 69

Therapeutische Wirkung von 9,10-deH-EpoB in Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastische Leukemie CCRF-CEM/Taxol-Heterotransplantat tragen
(Taxol resistent)
(6 Stunden -iv Infusion, n=4, Q3Dx5, x2)

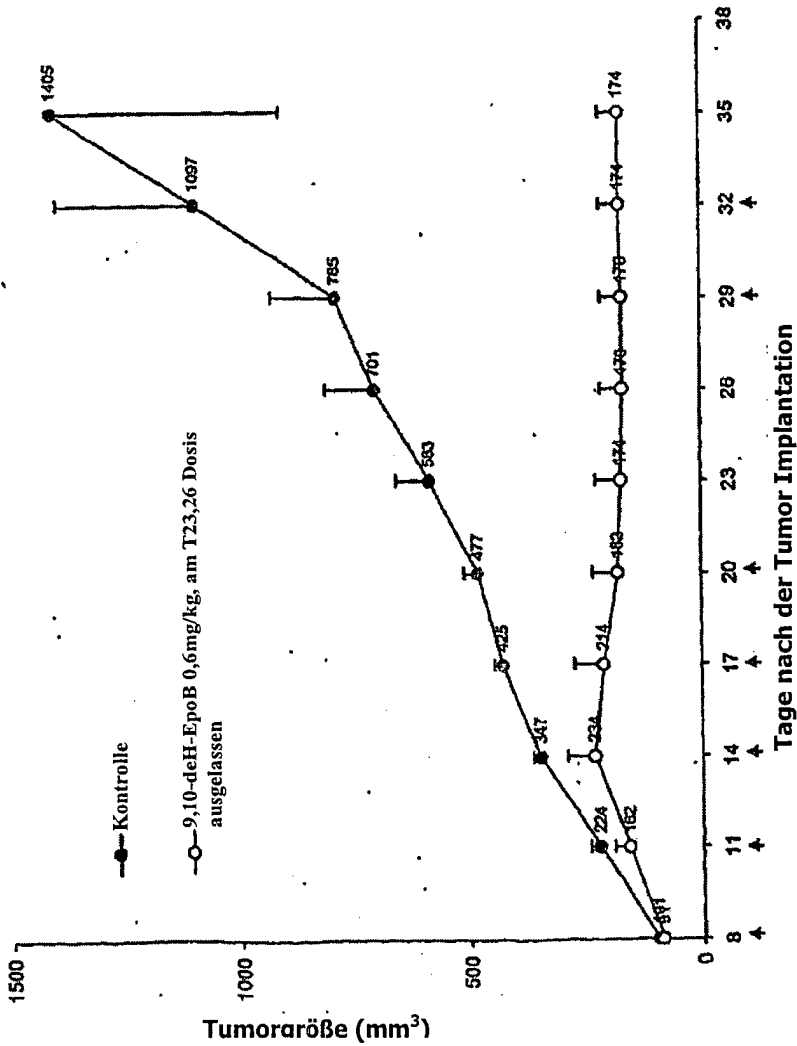


FIG. 70

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humanes T-Zell lymphoblastisches Leukämie CCRF-CEM/Taxol Heterotransplantat (Taxol-resistent) tragen:
Behandlung mit 9,10-deH-EpoB (6 Stunden-iv-Infusion, n=4, Q3Dx5, x2)

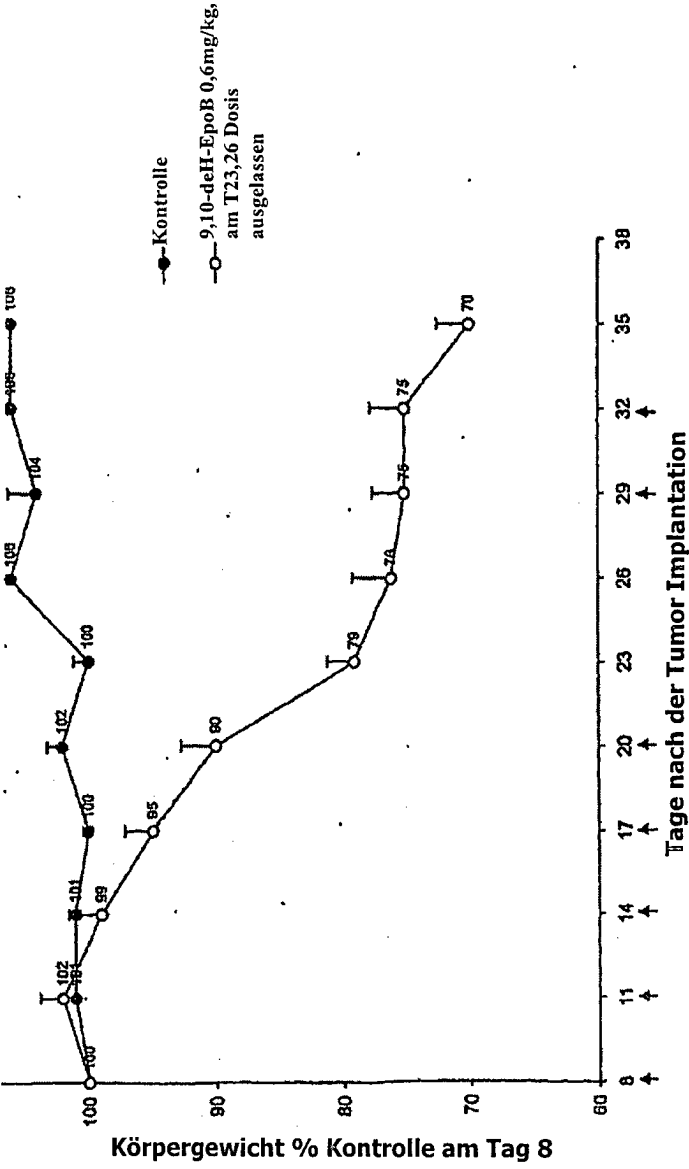


FIG. 71

**Therapeutische Wirkung von F3-dEpoB und F3-deH-dEpoF in Nacktmäusen, die
humanes Mammarkarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen
(Q2Dx11, iv Injektion, n=4,)**

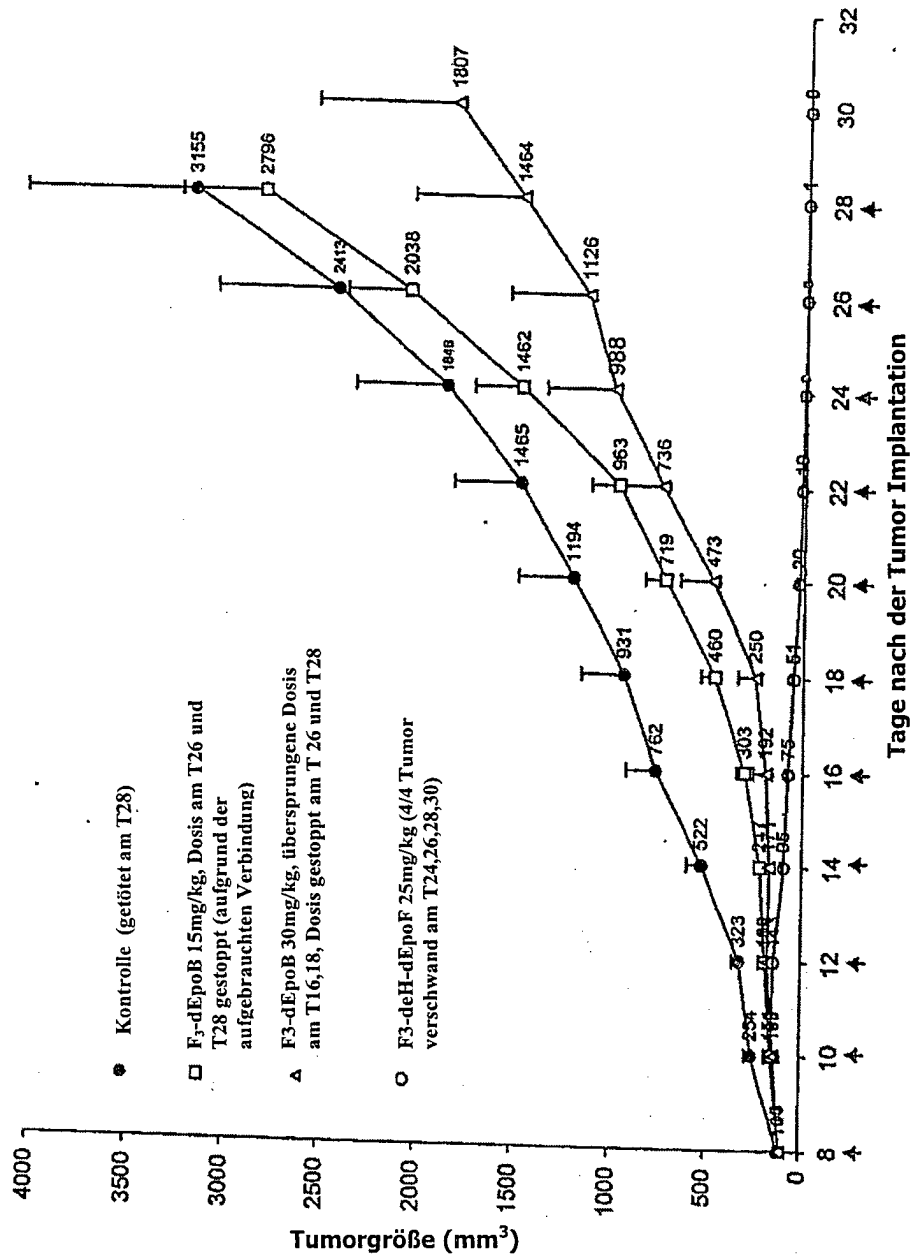


FIG. 72

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humanes Mammakarzinom MX-1
Heterotransplantat tragen:
Behandlung mit E₃-dEpoB und E₃-deH-EpoF (Q2Dx11, iv-Injektion, n=4,)

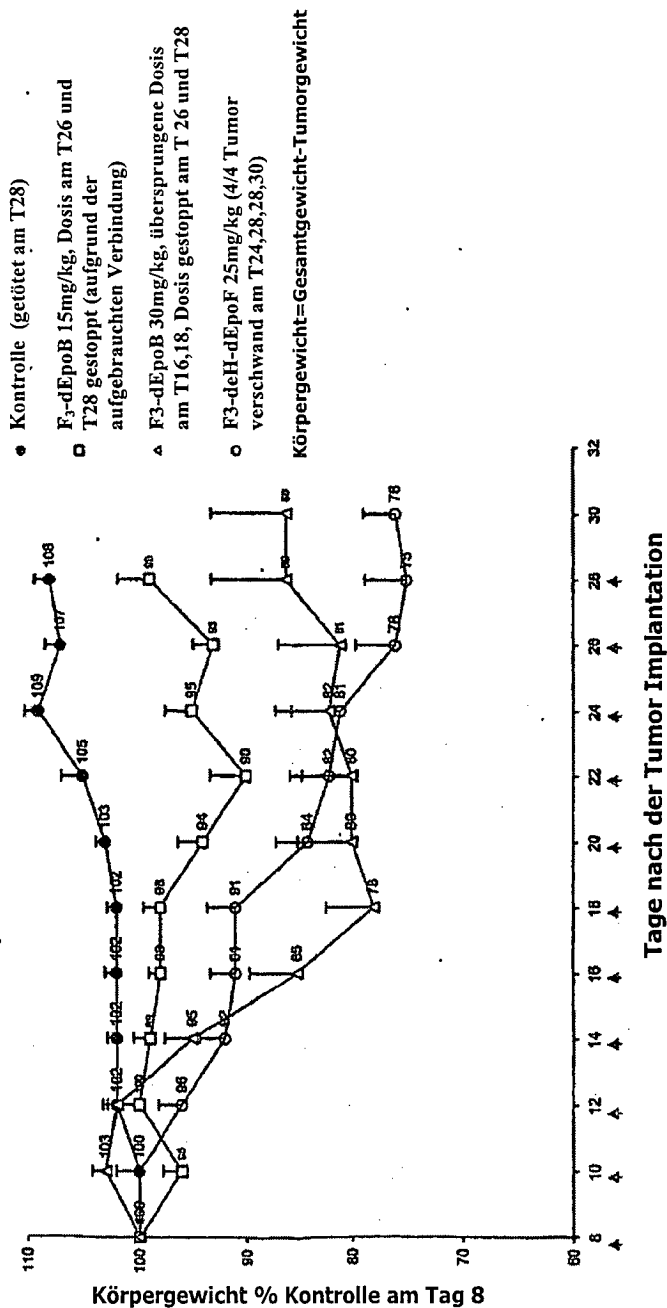


FIG. 73

Therapeutische Wirkung von deH-dEpoB in Nacktmäusen, die humanes
Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen
(Q3Dx9, 6 Stunden -iv Infusion, n=4,)

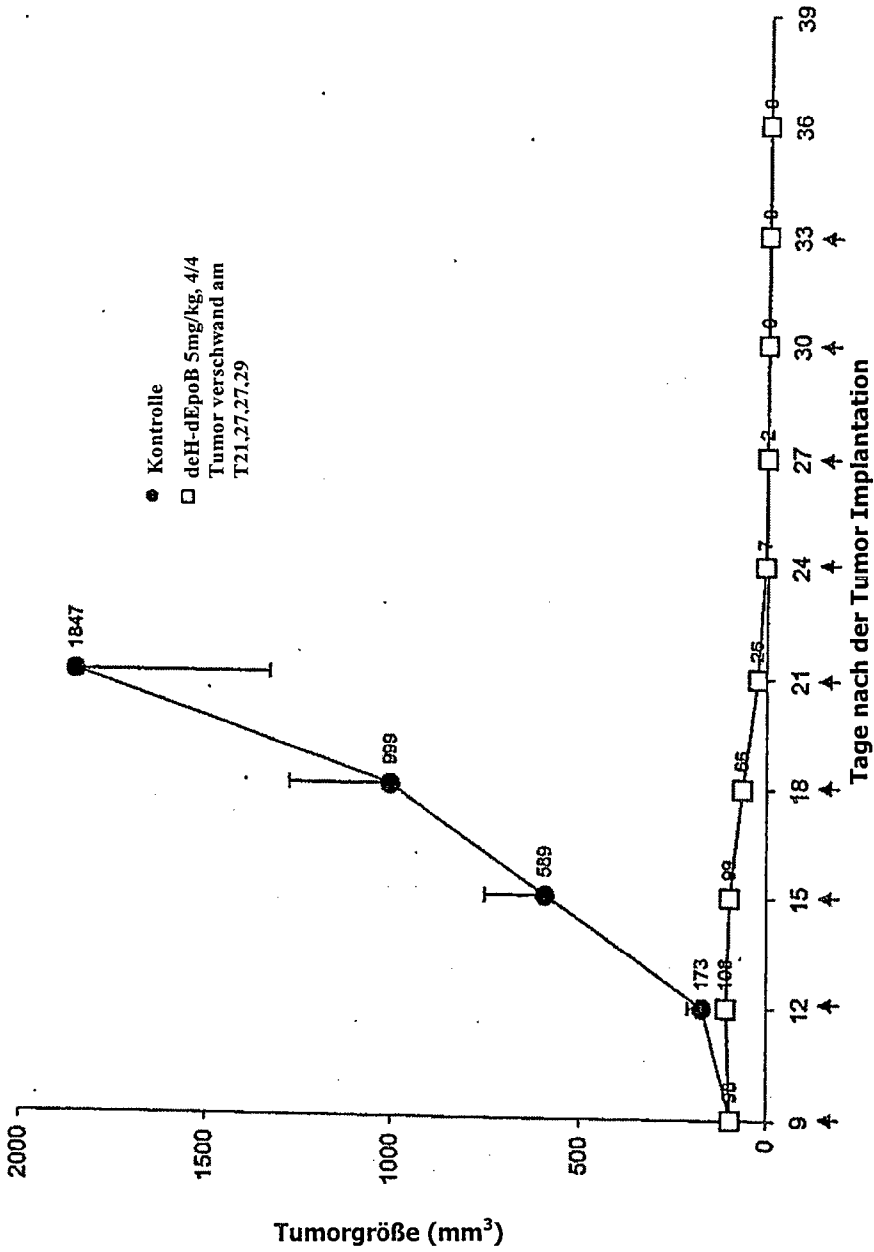


FIG. 74

Körpergewichtsänderungen von Nacktmäusen, die humanes
Mammakarzinom MX-1 Heterotransplantat tragen:
Behandlung mit deH-dEpoB (Q3Dx9, 6 Stunden-iv Infusion n=4,)

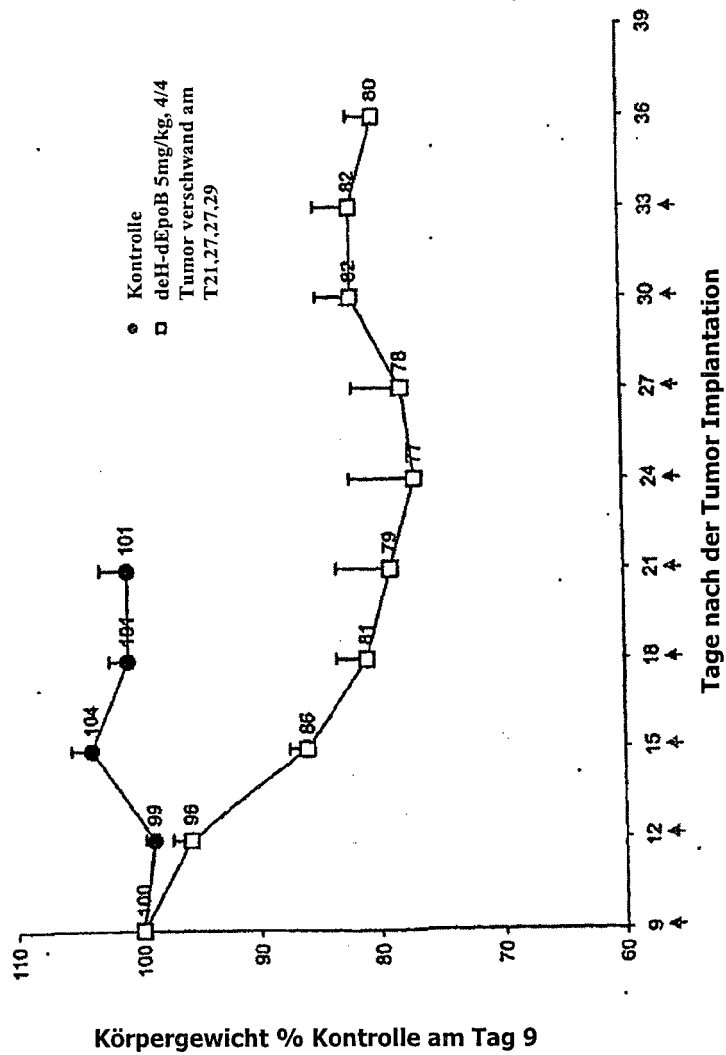


FIG. 75

Therapeutische Wirkung von F₃-9,10-deH-dEpoF(#99) in Nacktmäusen, die humanes Lungenkarzinom (MX-1) Heterotransplantat tragen
(6 Stunden -iv Infusion und -iv Injektion, n=4.)

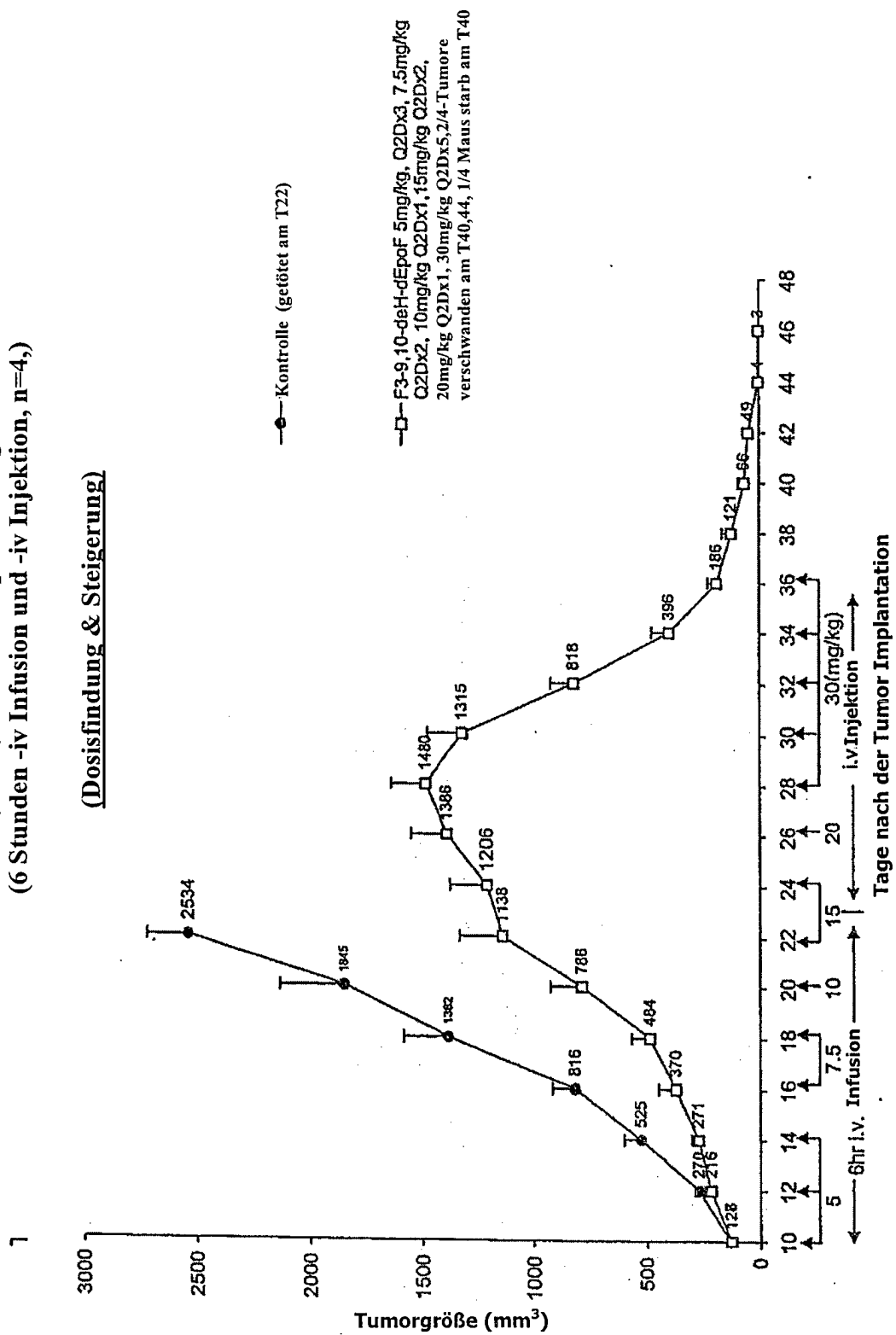


FIG. 76

Körpergewichtsänderungen von MX-1 Heterotransplantat tragenden Nacktmäusen, im Anschluss an die Behandlung mit F_{3-9,10}-deH-dEpoF (#99) (6 Stunden-iv Infusion und iv Injektion, n=4)

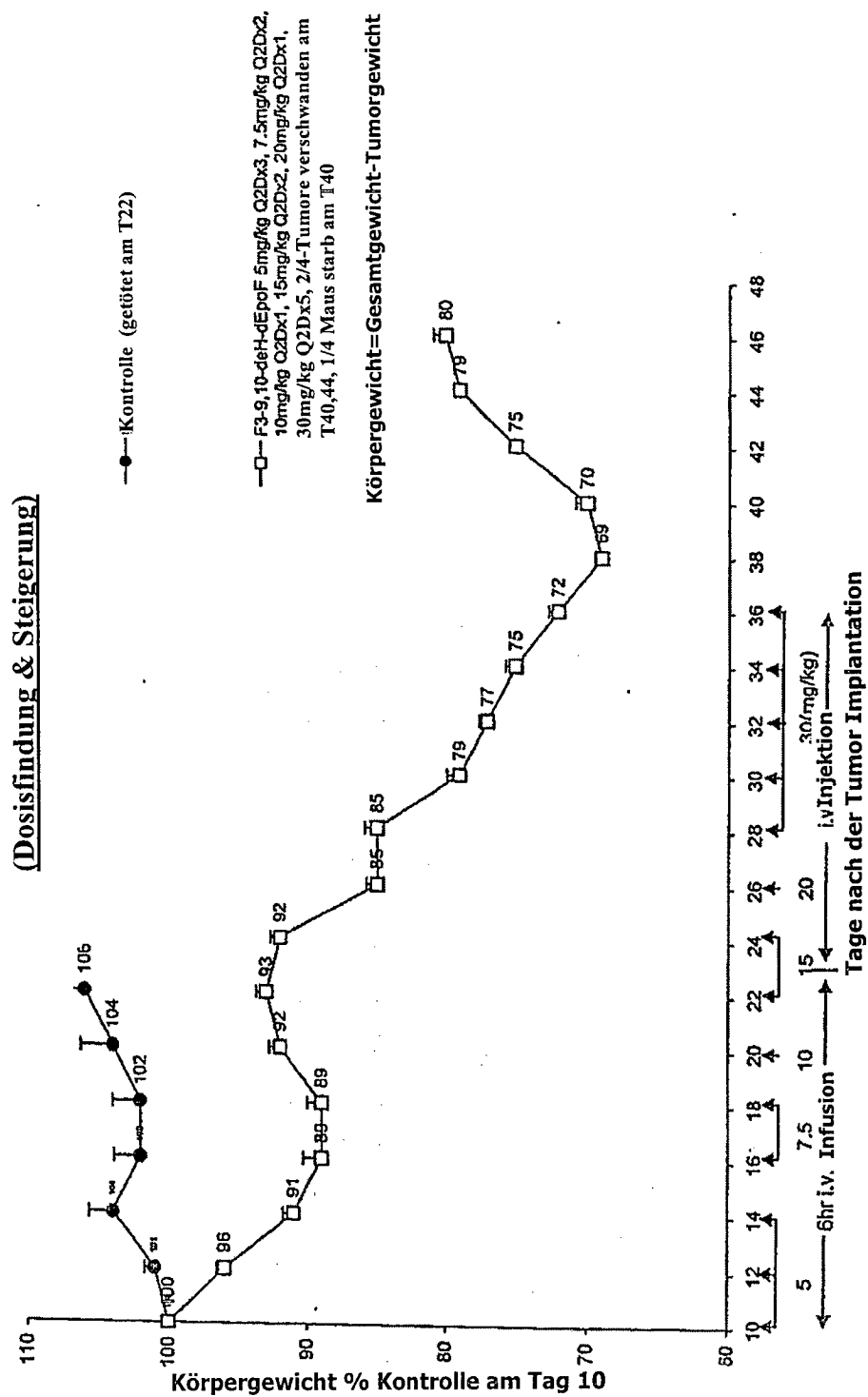


FIG. 77