



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 24 840 T2 2005.07.21

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 975 640 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 24 840.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FR98/00730

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 920 607.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/045301

(86) PCT-Anmeldetag: 10.04.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.10.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.02.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 30.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 21.07.2005

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 519/04

A61K 31/395

(30) Unionspriorität:

9704398 10.04.1997 FR

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Pierre Fabre Médicament, Boulogne, FR

(72) Erfinder:

DUFLOS, Alain, F-81290 Labruguière, FR; FAHY, Jacques, F-81290 Labruguière, FR; THILLAYE DU BOULAY, Valerie, F-81310 Lisle-sur-Tarn, FR; BARRET, Jean-Marc, F-81100 Castres, FR; HILL, Bridget, F-81100 Castres, FR

(74) Vertreter:

Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

(54) Bezeichnung: ANTIMITOTISCHE HALOGENIERTE DERIVATE VON VINCA ALKALOIDEN

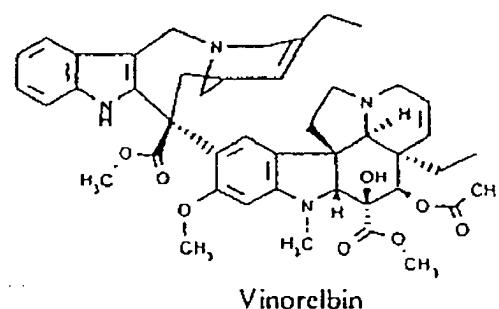
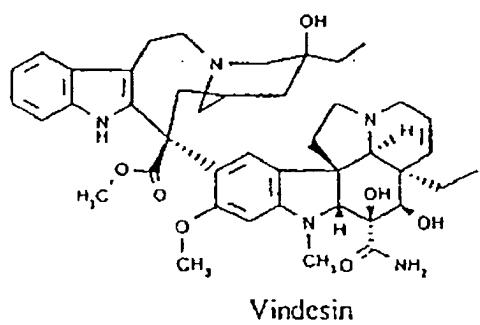
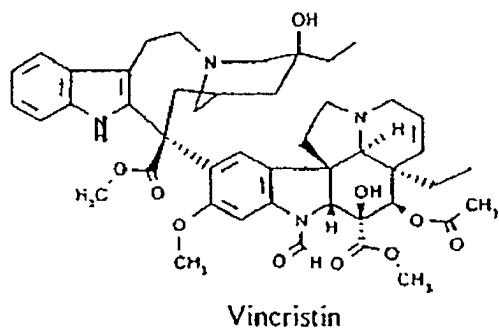
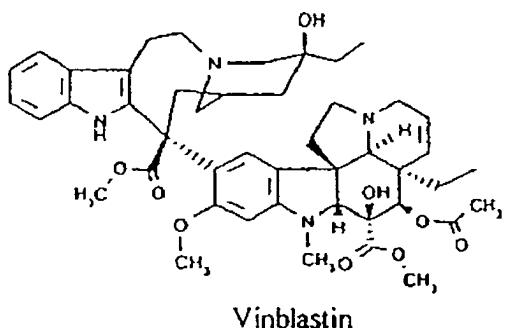
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt,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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die dimeren Alkaloide von *Catharanthus roseus* und deren Derivate, welche üblicherweise als Vinca-Alkaloide bezeichnet werden, werden seit etwa 30 Jahren in großem Umfang bei der Antikrebs-Chemotherapie eingesetzt. Sie werden durch vier Produkte repräsentiert:

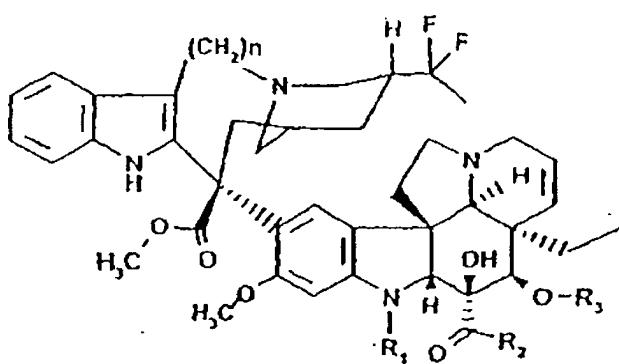
- zwei natürliche Verbindungen, Vinblastin und Vincristin,
- zwei halbsynthetische Produkte, Vindesin, welches ausgehend von Vinblastin erhalten wird, und Vinorelbine, welches ausgehend von den monomeren Vorläufer-Alkaloiden Catharanthin und Vindolin synthetisiert wird.



Struktur der in der Chemotherapie eingesetzten Vinca-Alkaloide

**[0002]** Im Rahmen unserer Forschungsarbeiten, welche darauf abzielten, neue Derivate dieser Familie zu erhalten, welche zu neuen Anwendungen bei der Antikrebs-Chemotherapie führen können, haben wir einen ursprünglichen Ansatz aufgegriffen, welcher darin bestand, die außergewöhnliche Reaktivität der Supersäure-Milieus, welche in der Lage sind, tiefgreifende Modifikationen in diesen hoch funktionalisierten Molekülen zu induzieren, auszunutzen.

**[0003]** Wir haben so bereits eine Reihe von an Position 20' difluorierten Verbindungen hergestellt, die bis heute durch die klassischen Synthesemethoden nicht zugänglich sind (Patent FR 2 707 988 vom 21.07.93, WO 95/03312) und deren pharmakologische Eigenschaften besonders interessant sind.



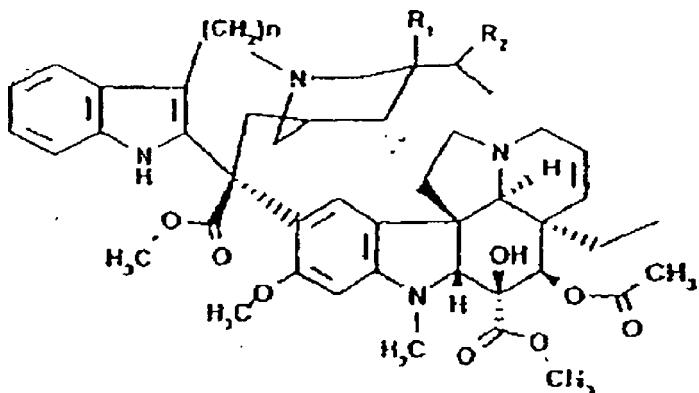
Allgemeine Formel der in dem Patent FR 2 707 988 beschriebenen Verbindungen

**[0004]** Die Anwendung dieser ungewöhnlichen Chemie auf diese Art von komplexen Molekülen hat es uns erlaubt, eine neue Familie von halogenierten Verbindungen herzustellen, welche gleichfalls durch die klassi-

sche Chemie nicht zugänglich sind.

**[0005]** Die Erfindung, welche am Centre de Recherche Pierre Fabre gemacht wurde, hat Derivate von Vinca-Alkaloiden, deren Herstellungsweise und deren Anwendung bei der Therapie zum Gegenstand.

**[0006]** Die Verbindungen der Erfindung weisen die allgemeine Formel 1 auf, welche nachfolgend schematisch dargestellt wird:



Allgemeine Formel 1

in welcher:

$n = 1$  oder  $2$ ,

$R_1$  für ein Wasserstoff- oder Fluoratom steht,

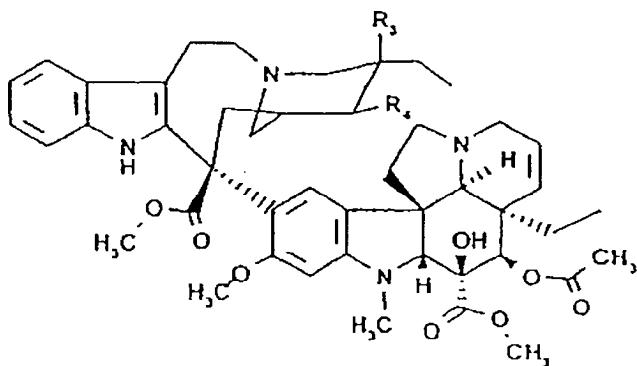
$R_2$  für ein Chloratom steht.

**[0007]** Die Erfindung betrifft gleichfalls die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit therapeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren. Die eingesetzte Säure kann, als nicht-einschränkendes Beispiel, Schwefelsäure oder Weinsäure sein.

**[0008]** Die Erfindung betrifft ebenso die Isomeren, welche den R- und S-Konfigurationen der Kohlenstoffatome  $4'$  und  $20'$  der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 entsprechen, wie auch deren Mischungen in einem jeglichen Verhältnis.

**[0009]** Die Derivate der Erfindung werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 2 in Supersäure-Milieu, welches aus dem Mischen einer starken Brönsted-Säure, wie Fluorwasserstoffsäure, und einer starken Lewis-Säure, wie Antimonpentafluorid, hervorgeht, in Gegenwart eines Reagens, welches Spezies vom superelektrephilen Typ, gemäß der von G. Olah (Ang. Chem. Int. Ed. Engl., 32, 767–88, 1993) vorgeschlagenen Bezeichnung, erzeugt, hergestellt. Dieses Reagens kann aus einem chlorhaltigen Derivat, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 2,2-Dichlorpropan oder einer Mischung dieser Derivate in jeglichen Verhältnissen gebildet werden.

**[0010]** Die Struktur der Verbindungen der Formel 2 wird nachfolgend beschrieben:



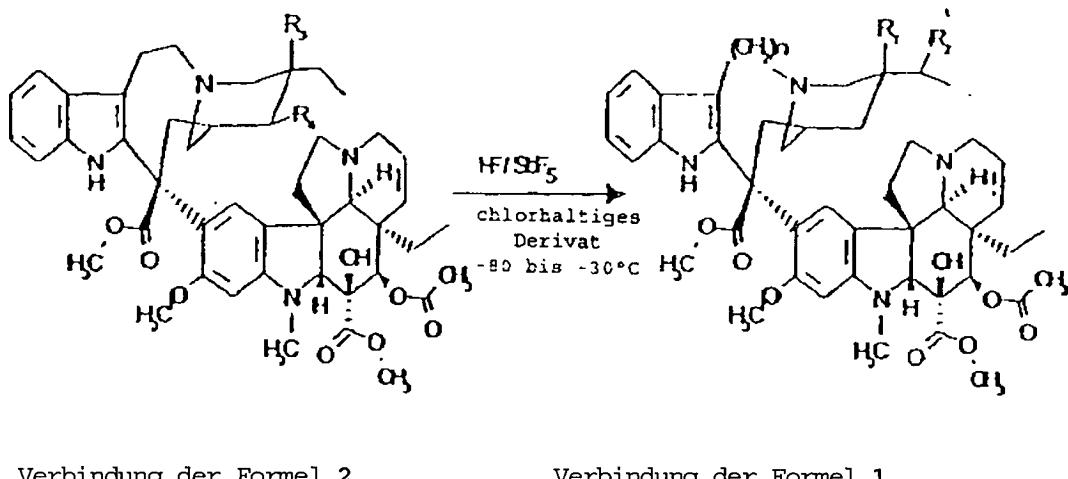
Verbindungen der allgemeinen Formel 2

in welcher:

$R_3$  für eine Hydroxylgruppe und  $R_4$  für ein Wasserstoffatom steht; in diesem Falle entspricht die Verbindung 2 Vinblastin,  
oder ebenso:  
wobei  $R_3$  und  $R_4$  eine Doppelbindung bilden; in diesem Falle entspricht die Verbindung der Formel 2 3',4'-Anhydrovinblastin.

**[0011]** Die Reaktion in Supersäure-Milieu erfolgen in Behältern, welche gegen Fluorwasserstoffsäure beständig sind, wie Teflon® oder ein Stahl von geeigneter Zusammensetzung. Das Derivat der Formel 2, in welcher  $R_3$  und  $R_4$  wie oben definiert sind, wird in Fluorwasserstoffsäure gelöst oder in einem chlorhaltigen Derivat, wie oben definiert, welches als Lösemittel dient, und zu der Supersäure-Mischung hinzugesetzt, welche gegebenenfalls bereits einen Teil des chlorhaltigen Derivats enthalten kann. Diese Zugabe erfolgt, indem die Temperatur des Milieus oder Mediums bei einem gewählten Wert zwischen  $-80$  und  $-30^\circ\text{C}$  gehalten wird.

**[0012]** Bei niedriger Temperatur und in Gegenwart von Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff werden hauptsächlich die Verbindungen der Formel 1, in welcher  $n = 2$ ,  $R_1 = \text{H}$  und  $R_2 = \text{Cl}$ , isoliert. Die Verbindungen der Formel 1, in welcher  $n = 2$ ,  $R_1 = \text{F}$  und  $R_2 = \text{Cl}$  werden aus demselben Reaktionsmedium in geringerem Anteil isoliert. Dies ist in dem nachfolgenden Schema zusammengefasst:

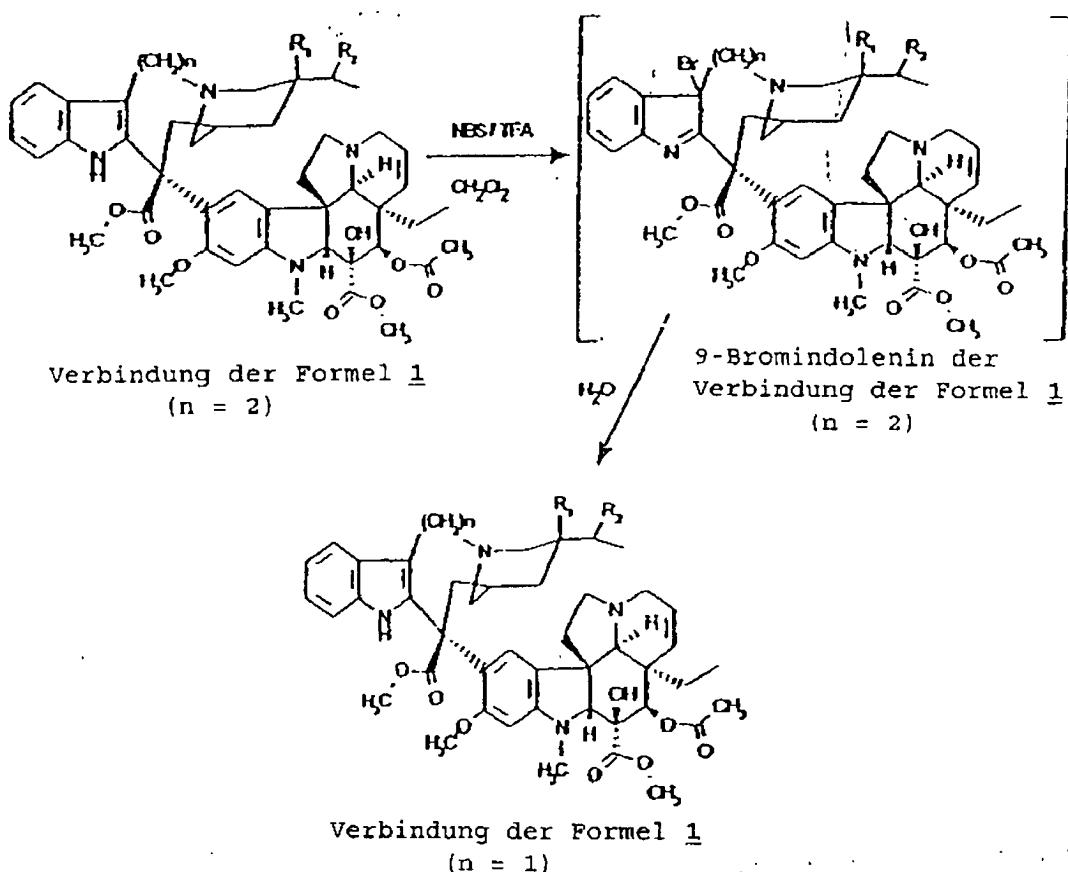


Verbindung der Formel 2

Verbindung der Formel 1  
( $n=2$ )

**[0013]** Die Derivate der allgemeinen Formel 1, in welchen  $n = 1$ , wobei  $R_1$  und  $R_2$  wie oben definiert sind, werden durch Kontraktion des Cyclus C' ( $n = 2 \rightarrow n = 1$ ) der Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in welchen  $n = 2$ , gemäß den in der Literatur beschriebenen Methoden (Eur. J. Med. Chem., 18, 419–24, 1983), insbesondere durch Einwirkung von N-Bromsuccinimid in Methylenchlorid in Gegenwart einer Säure, wie Trifluoressigsäure, und bei einer Temperatur unter  $-10^\circ\text{C}$ , hergestellt. Nach einer Neutralisation in basischem Medium durchläuft das 9'-Bromindolenin des Derivats der Formel 1, in der  $n = 2$ , welches ein wenig stabiles und nicht isoliertes Zwischenprodukt darstellt, eine Hydrolyse vorzugsweise in einer Mischung von [Methylenchlorid : Wasser : Tetrahydrofuran] in Gegenwart von Silbertetrafluorborat ( $\text{AgBF}_4$ ) oder nicht, bei einer Temperatur zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und der Rückflusstemperatur des Lösemittels. Die Zugabe von  $\text{AgBF}_4$  in einer katalytischen oder in Bezug auf die Verbindung 1 ( $n = 2$ ) stöchiometrischen Menge erlaubt es, den Verlauf der Reaktion zu beschleunigen, wenn diese nicht nach dem Neutralisationsschritt beendet ist.

**[0014]** Das Hauptprodukt der Reaktion entspricht der Verbindung der Formel 1, in welcher  $n = 1$ . Diese Reaktion ist nachfolgend schematisch dargestellt:



**[0015]** Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne gleichwohl deren Umfang einzuschränken. Die spektroskopischen Eigenschaften bestätigen die Struktur der erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen.

#### Beispiel 1

20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin 1 ( $n = 2$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Cl}$ )

**[0016]** In einem 250 ml-Teflon-Behälter stellt man eine Lösung von Antimonpentafluorid (60 g; 0,28 mol) in 80 ml (4 mol) wasserfreier Fluorwasserstoffsäure her, die man auf  $-60^\circ\text{C}$  abkühlt. Unter magnetischem Rühren setzt man dazu nacheinander 1,63 ml (17 mmol) Tetrachlorkohlenstoff, dann tropfenweise eine Lösung von 13,75 g (17 mmol) 3',4'-Anhydrovinblastin 2 ( $n = 2$ , wobei  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  eine Doppelbindung bilden) in 25 ml Methylenchlorid hinzu, wobei man vermeidet, dass die Temperatur  $-40^\circ\text{C}$  überschreitet. Nach 30 min wird das Reaktionsmedium mit großer Vorsicht in 1,5 l einer 3 M wässrigen Suspension von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , welche 200 ml Methylenchlorid enthält, gegossen. Nach Dekantation wird die wässrige Phase mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft.

**[0017]** Die Analyse des gewonnenen Rückstands durch analytische HPLC zeigt das Vorhandensein von zwei benachbarten Peaks, welche insgesamt zu 41% (21 und 20%) integriert werden, welche als Produkt des Beispiels 1a und Produkt des Beispiels 1b in den Tabellen, welche die NMR-Spektren beschreiben, bezeichnet werden, welche den beiden Diastereomeren an Position 20' von 20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin entsprechen.

**[0018]** Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an einer Siliciumdioxidsäule, dann durch präparative Umkehrphasen-HPLC.

**[0019]** Die beiden getrennten Diastereomere von 20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin werden in die Salzform in Form des Ditartrats durch Zugabe von zwei Äquivalenten (Mol) Weinsäure in Wasser überführt und lyophilisiert.

$\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{ClN}_4\text{O}_8$ , 2( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ ): 1129,62

Schmelzpunkt:  $> 260^\circ\text{C}$

IR (KBr): 3448.17 1736.05 1615.36 1459.86 1372.5 1231.89 1121.18 1067.54  $\text{cm}^{-1}$ .

Massenspektrum (D/CINH<sub>3</sub>):

MH<sup>+</sup> = 829.4

### Beispiel 2

20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin 1 (n = 2, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl)

**[0020]** Diese Verbindung wird erhalten, indem der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise gefolgt wird, wobei 3',4'-Anhydrovinblastin 2 (n = 2; wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> eine Doppelbindung bilden) durch Vinblastin 2 (n = 2; R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = H) ersetzt wird.

**[0021]** Die physikalisch-chemischen und spektroskopischen Eigenschaften der isolierten Produkte sind identisch mit jenen der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen.

### Beispiel 3e

20'-Chlor-4'-desoxy-4'-fluorvinblastin 1 (n = 2, R<sub>1</sub> = F, R<sub>2</sub> = Cl)

**[0022]** Diese Verbindung wird aus der in Beispiel 1 oder in Beispiel 2 erhaltenen Reaktionsmischung ausgehend von anderen, weniger polaren Fraktionen, die aus der Chromatographie an der Siliciumdioxidsäule stammen, isoliert. Die abschließende Reinigung erfolgt durch préparative Umkehrphasen-HPLC.

**[0023]** 20'-Chlor-4'-desoxy-4'-fluorvinblastin wird in die Salzform in Form des Ditartrats durch Zugabe von zwei Äquivalenten (Mol) Weinsäure in Wasser überführt und lyophilisiert.

C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>CIFN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, 2(C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>): 1141,61

Schmelzpunkt: > 260°C

IR (KBr): 3470.13 2951.45 1735.92 1616.62 1458.44 1371.64 1228.52 1040.10 743.07 cm<sup>-1</sup>.

Massenspektrum (D/CINH<sub>3</sub>):

MH<sup>+</sup> = 841.4

### Beispiel 4

20'-Chlor-3',4'-dihydrovinorelbin 1 (n = 1, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl)

**[0024]** Man löst 900 mg (1,08 mmol) 20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin 1 (n = 2, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl), welches gemäß Beispiel 1 isoliert worden ist, in 5 ml auf -45°C abgekühltem Methylchlorid, zu welchen 95 µl (1,2 mmol) Trifluoressigsäure hinzugesetzt worden sind. Man setzt das Ganze unter Lichtausschluss und man setzt 193 mg (1,08 mmol) N-Bromsuccinimid in einer Lösung in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 95 µl (1,2 mmol) TFA zu und man lässt 30 min rühren. Die Mischung wird dann durch Zugabe von 5 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann so gleich einer Lösung von 211 mg (1,08 mmol) Silbertetrafluorborat in einer Mischung von 5 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Wasser neutralisiert. Man lässt unter magnetischem Rühren während ungefähr zwei Stunden auf Umgebungstemperatur kommen.

**[0025]** Nach Filtration wird die organische Phase abgetrennt, mit zweimal 10 ml Wasser, dann 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wird die Lösung eingedampft und der Rückstand wird durch Chromatographie an einer Siliciumdioxidsäule, dann durch préparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

C<sub>45</sub>H<sub>55</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 815,41

IR (KBr): 3446 2950 1740.89 1459.16 1246.59 1200.65 1042 cm<sup>-1</sup>.

Massenspektrum (D/CINH<sub>3</sub>):

MH<sup>+</sup> = 815.4

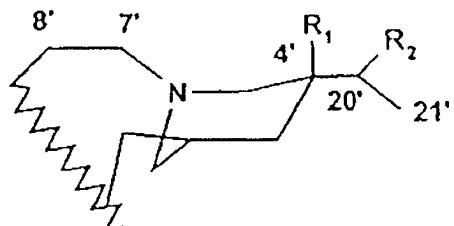
### Beispiel 5

20'-Chlor-3',4'-dihydro-4'-fluorvinorelbin 1 (n = 1, R<sub>1</sub> = F, R<sub>2</sub> = Cl)

**[0026]** Diese Verbindung wird erhalten, indem der in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehensweise gefolgt wird, wobei 20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin durch 20'-Chlor-4'-desoxy-4'-fluorvinblastin 1 (n = 2; R<sub>1</sub> = F, R<sub>2</sub> = Cl) ersetzt wird. 20'-Chlor-3',4'-dihydro-4'-fluorvinorelbin wird durch Chromatographie unter identischen Bedingungen gereinigt.

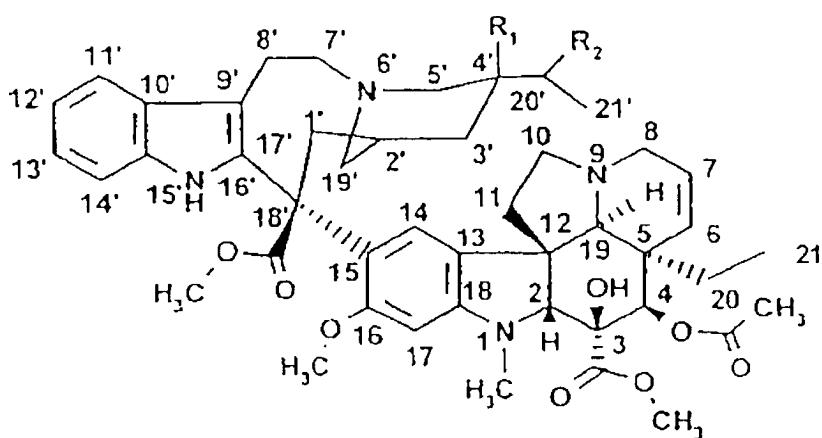
$C_{45}H_{54}ClFN_4O_8$ : 833,40IR (KBr): 3446.83 2950.93 1742.73 1617.73 1457.36 1234.38 1042.23 996.50 742.15  $\text{cm}^{-1}$ .Massenspektrum (D/CINH<sub>3</sub>): $\text{MH}^+ = 833.5$ 

**[0027]** Die chemischen Verschiebungen der charakteristischen Protonen der oben hergestellten, neuen Strukturen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:



Wasserstoff- Atom	Produkt des Beispiels			
	1a und 1b	3	4	5
H <sub>4'</sub>	1,95 (m, 1H)	-	1,90 (m, 1H)	-
H <sub>7'</sub>	3,1-3,3 (m, 2H)	3,1 (m, 1H) 3,3 (m, 1H)	4,32 (d, 1H) 4,46 (d, 1H)	4,38 (d, 1H) 5,07 (d, 1H)
H <sub>8'</sub>	3,1-3,25 (m, 2H)	3,05 (m, 1H) 3,45 (m, 1H)	-	-
H <sub>20'</sub>	3,68 (m, 1H)	3,80 (m, 1H)	3,80 (m, 1H)	3,93 (m, 1H)
H <sub>21'</sub>	1,50 (d, 3H)	1,44 (d, 3H)	1,50 (d, 3H)	1,57 (d, 3H)

**[0028]** Die Beschreibung der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der neuen Produkte, die gemäß den obigen Beispielen erhalten worden sind, wird detailliert in der folgenden Tabelle dargelegt.



Numerierung der Vinca-Alkaloide (gemäß den I. U. P. A. C.-Empfehlungen)

Beispiel	1a	1b	3	4	5
Kohlenst.Nr.					
1	N	N	N	N	N
2	83.348	83.348	82.72	83.5	83.26
3	79.71	79.71	79.01	80.07	79.74
4	76.496	76.466	75.78	76.78	76.46
5	42.69	42.69	42.04	42.95	42.66
6	130.04	130.01	129.41	130.31	130.08
7	124.583	124.583	123.89	124.94	124.54
8	50.27	50.209	49.64	50.75	50.49
9	N	N	N	N	N
10	50.27	50.209	49.64	50.55	50.38
11	44.6	44.63	44.03	44.8	44.48
12	53.332	53.332	52.63	53.55	53.23
13	122.673	122.733	122.07	123	122.64
14	123.431	123.461	122.87	123.37	123.17
15	121.066	121.036	120.48	120.21	120.84
16	158.086	158.056	157.52	158.31	158.12
17	94.142	94.142	93.63	94.19	94.01
18	152.75	152.719	152.07	153.01	152.65
19	65.369	65.399	64.83	65.64	65.45
20	30.835	30.835	30.17	31	30.71
21	8.368	8.399	7.72	8.42	8.1
22	38.415	38.383	37.76	38.65	38.45
23	171.669	171.669	171.06	171.95	171.69
24	52.271	52.271	51.57	52.51	52.23
25	55.849	55.849	55.29	56.04	55.49
26	170.941	170.941	170.13	171.22	170.88
27	21.193	21.193	20.45	21.45	21.15
1'	33.594	33.594	33	32.24	33.59
2'	30.016	30.077	28.56	29.67	29.71
3'	34.867	35.929	35.4	34.85	35.4
4'	38.779	39.355	92.52	31	93.92
5'	56.819	57.243	58.43	55	56.7
6'	N	N	N	N	N
7'	56.819	56.788	53.4	47.38	46.98
8'	28.986	29.076	27.69	Fehlt	Fehlt
9'	117.064	117.185	116.07	110.76	111.68
10'	129.252	129.282	128.72	129.09	128.7
11'	118.337	118.398	117.7	118.77	118.25
12'	118.883	118.913	118.2	120.1	119.36
13'	122.339	122.37	121.61	123.04	122.46
14'	110.575	110.545	109.9	110.76	110.52
15'	135.073	135.073	134.45	134.98	134.69
16'	N	N	N	N	N
17'	130.617	130.493	130.49	133.3	133.45
18'	55.454	55.424	54.95	55.04	55.77
19'	47.42	47.45	46.11	48.6	47.04
20'	62.155	62.428	60.7	62.7	61.24
21'	22.406	22.649	18.5	23.05	18.64
22'	174.883	174.883	174.17	175	175
23'	52.45	52.453	51.7	52.96	52.62

<sup>13</sup>C-NMR-Charakteristiken der hergestellten Verbindungen

**[0029]** Wie die Alkaloide von Catharanthus roseus mit Antitumor-Wirkung sind die gemäß der Erfindung hergestellten Verbindungen "mitotische Spindelgifte".

**[0030]** Diese Eigenschaft wurde durch die Messung der Hemmung der Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubuli in Gegenwart der Verbindungen der Erfindung bestätigt, indem der von R. C. Weisenberg (Science 177, 1196-7, 1972) beschriebenen Methode gefolgt wurde. Die Ergebnisse sind als  $IC_{50}$ , was der Konzentration der Verbindung, welche eine 50%-ige Hemmung der Polymerisation hervorruft, entspricht, ausgedrückt. Dieses Phänomen wird leicht durch das Zwischenglied der Variationen der optischen Dichte verfolgt und quantifiziert.

**[0031]** Als Beispiel zeigt die nachfolgende Tabelle die Ergebnisse, die mit zwei Derivaten, die gemäß der Erfindung hergestellt worden sind, erhalten werden:

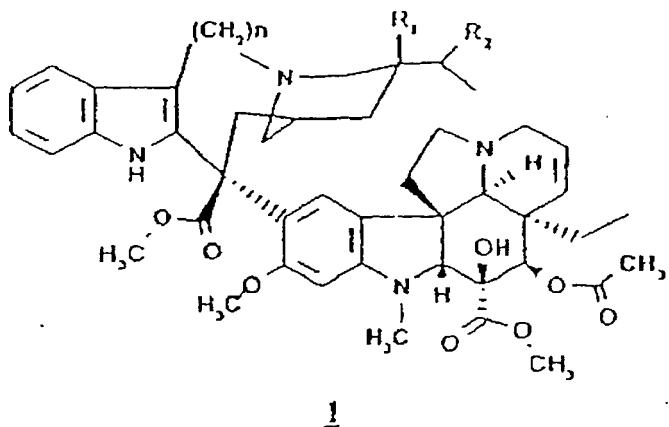
Produkt	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
Beispiel 1	1,99
Beispiel 3	1,54
Vinorelbin	1,70

**[0032]** Berücksichtigt man diese pharmakologische Eigenschaft, welche für die Vinca-Alkaloide charakteristisch ist, können die Verbindungen der Erfindung bei der Antikrebs-Chemotherapie eingesetzt werden.

**[0033]** Die pharmazeutischen Zubereitungen oder Präparate, welche diese Wirkstoffe enthalten, können für eine Verabreichung auf oralem, intravenösem oder subkutanem Wege auf klassische Weise, welche den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt ist, formuliert werden.

#### Patentansprüche

1. Antimitotische Derivate von Vinca-Alkaloiden, welche der folgenden allgemeinen Formel entsprechen:



in welcher:

$n = 1$  oder  $2$ ,

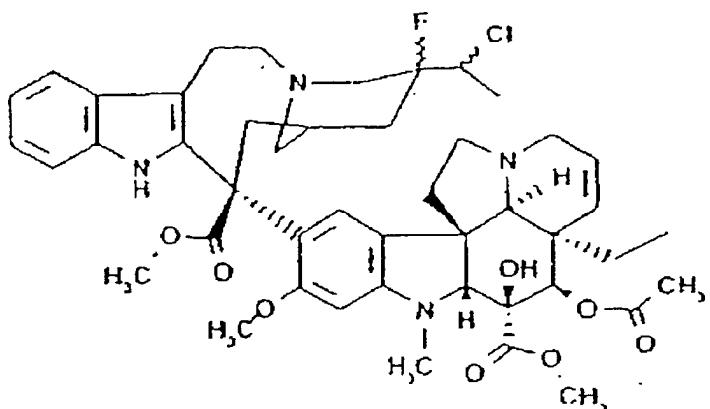
$R_1$  für ein Wasserstoff- oder Fluoratom steht,

$R_2$  für ein Chloratom steht,

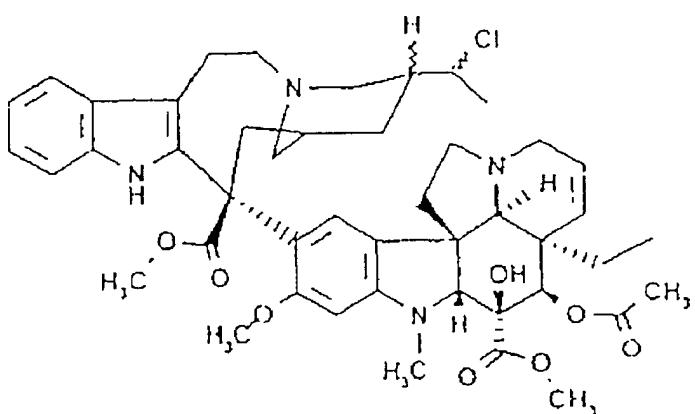
sowie deren Salze mit therapeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren und die Mischungen der Diastereomeren, welche den Konfigurationen der 4'- und 20'-Kohlenstoffatome der Verbindungen entsprechen, und deren Mischungen in einem jeglichen Verhältnis.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausgewählt werden unter:

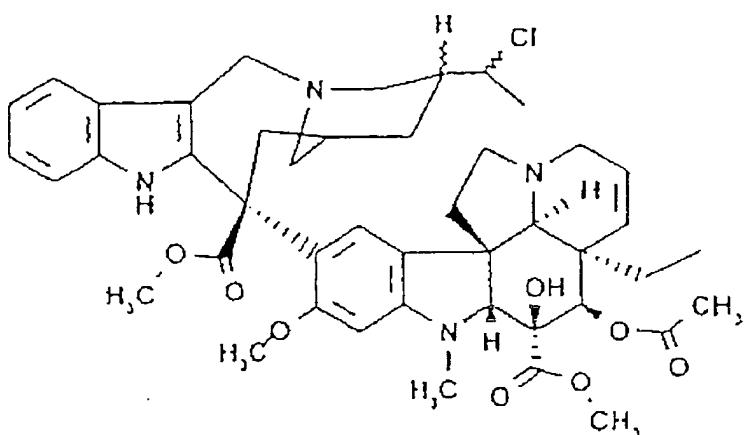
## 20'-Chlor-4'-desoxy-4'-fluorvinblastin



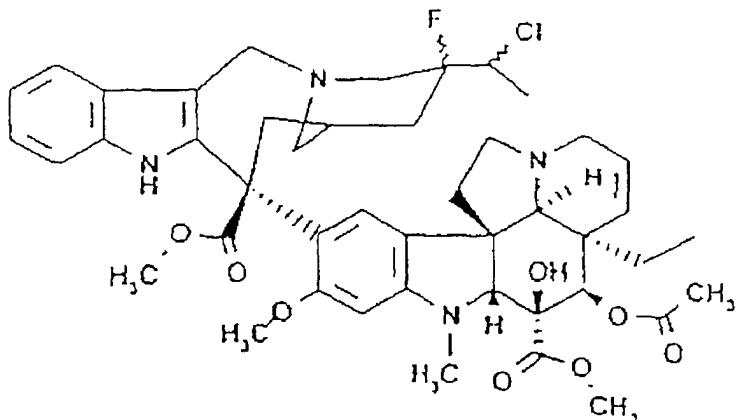
20'-Chlor-4'-desoxyvinblastin



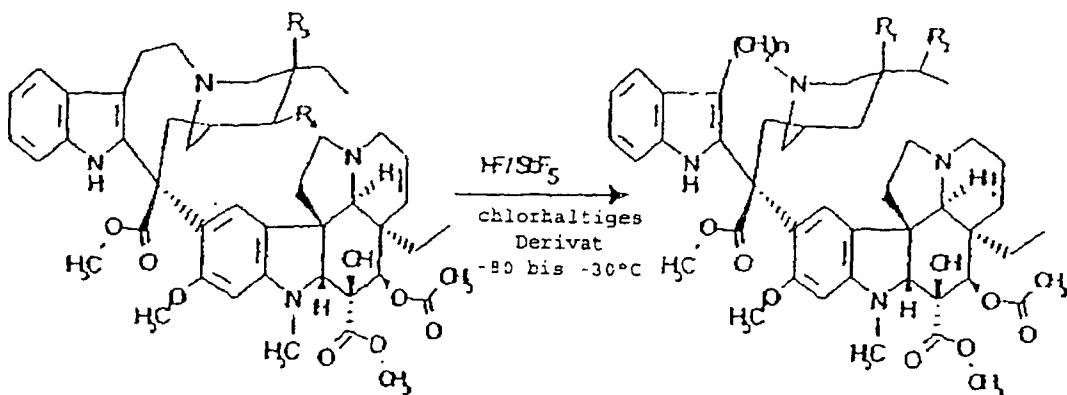
20'-Chlor-3',4'-dihydrovinorelbine



## 20'-Chlor-3',4'-dihydro-4'-fluorvinorelbine



3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel 2 in Supersäure-Milieu, welches aus der Kombination einer Brönsted-Säure, wie Fluorwasserstoffsäure, HF, und einer Lewis-Säure, wie Antimonpentafluorid,  $SbF_5$ , hervorgeht, in Gegenwart eines chlorhaltigen Derivats, welches superelektrophile Ionen erzeugt, reagieren lässt gemäß dem Schema:



Verbindung der Formel 2

Verbindung der Formel 1  
(n=2)

worin  $R_3$  für eine Hydroxylgruppe und  $R_4$  für ein Wasserstoffatom steht oder alternativ  $R_3$  und  $R_4$  eine Doppelbindung bilden und wobei  $R_1$  und  $R_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 2 in Supersäure-Milieu bei einer Temperatur zwischen -80 und -30°C erfolgt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das chlorhaltige Derivat, welches superelektrophile Ionen erzeugt, ausgewählt wird unter:

- Methylenechlorid,
- Chloroform,
- Tetrachlorkohlenstoff,
- 2,2-Dichlorpropan

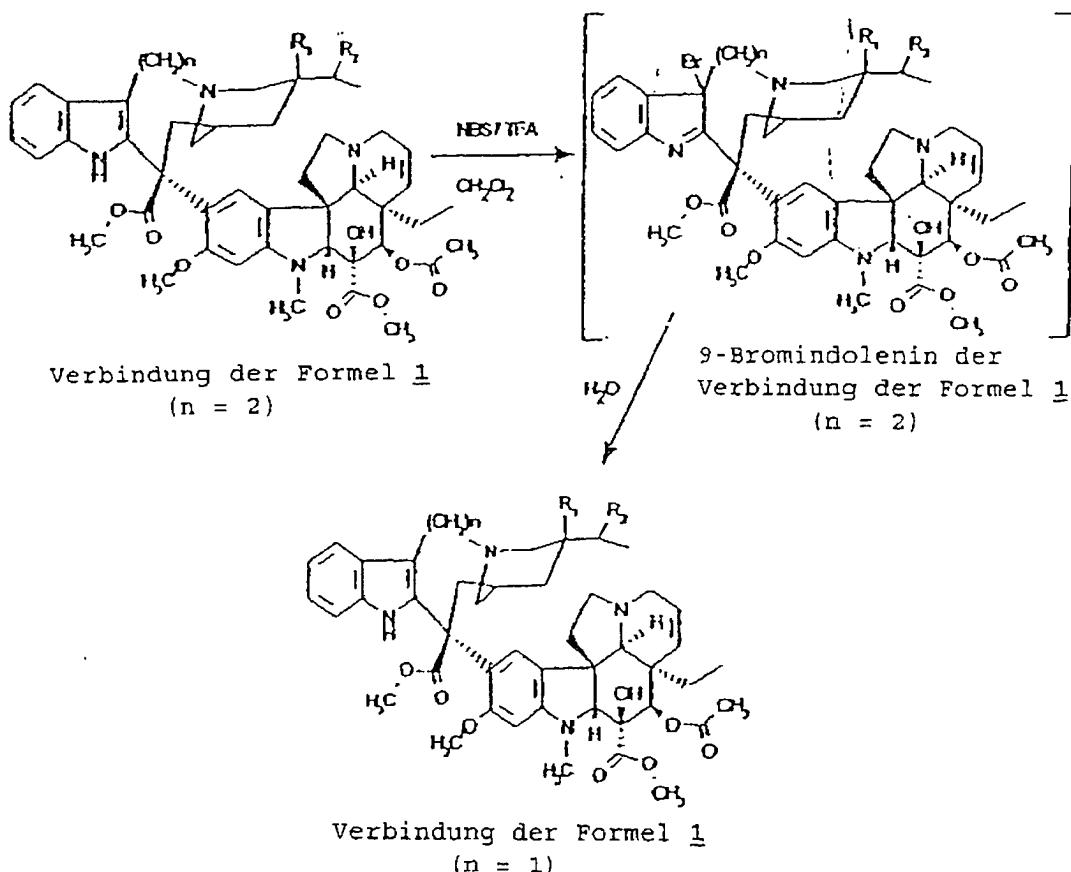
oder Mischungen von diesen Derivaten in jeglichen Verhältnissen.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach den Ansprüchen 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass das superelektrophile Ionen erzeugende chlorhaltige Derivat, welches eingesetzt wird, um die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in welcher  $n = 2$ , zu erhalten, vorzugsweise Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder eine Mischung dieser Derivate in jeglichen Verhältnissen ist.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel 1, in welcher  $n = 2$ , wobei  $R_1$  und  $R_2$  wie oben definiert sind, mit einem

Halogenierungsmittel, wie N-Bromsuccinimid, in einem chlorierten Lösemittel, wie Methylchlorid, und in Gegenwart einer Säure, wie Trifluoressigsäure, bei einer Temperatur unter  $-10^{\circ}\text{C}$  reagieren lässt, was zu dem entsprechenden 9'-Bromindolenin, einem Zwischenprodukt, das nicht isoliert wird, führt.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die das 9'-Bromindolenin der Verbindung der allgemeinen Formel 1, in welcher  $n = 2$ , enthaltende Reaktionsmischung durch ein basisches Medium neutralisiert, gefolgt von einer Hydrolyse vorzugsweise durch eine Mischung aus [Methylchlorid : Wasser : Tetrahydrofuran] in Gegenwart von Silbertetrafluorborat oder nicht bei einer Temperatur zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und der Rückflusstemperatur des Lösemittels, um die Verbindung der allgemeinen Formel 1, in welcher  $n = 1$ , gemäß dem folgenden Schema zu erhalten:



9. Gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 definierte Verbindungen als neue Arzneimittel, welche beispielsweise bei der Therapie von Menschen bei der Behandlung von Krebserkrankungen nützlich sind.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 2 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen