



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 13 541 T2** 2007.10.04

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 312 608 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 13 541.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 025 728.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **15.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 309/30** (2006.01)

**A61K 31/351** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**332399 P**      **16.11.2001**      **US**

**343394 P**      **21.12.2001**      **US**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Bair, Kenneth Walter, Mountain Lakes, NJ 07046, US; Kinder jr., Frederick Ray, Morristown, NJ 07960, US; Ramsey, Timothy Michael, Sparta, NJ 07871, US; Sabio, Michael Lloyd, Randolph, NJ 07869, US**

(54) Bezeichnung: **Discodermolid-Analoga und ihre pharmazeutische Verwendung**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet chemotherapeutischer Mittel und betrifft insbesondere bestimmte substituierte Polyketide und die Verwendung der Polyketide bei der Behandlung von Tumoren.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Krebs ist ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem in der ganzen Welt. Die Krebsneuerkrankung oder Krebsinzidenz in den USA hat z.B. während der letzten 30 Jahre um 30% zugenommen, und es wird erwartet, dass sie kontinuierlich zunimmt im nächsten Jahrhundert. Dies ist der zunehmenden Prävalenz des Zigarettenrauchens bei Frauen im Vergleich zu Männern zuzuschreiben, dem allgemeinen Altern der Bevölkerung und verbesserten Diagnosemöglichkeiten sowie potenziellen Abnahmen in der Mortalität oder Sterblichkeit aus anderen Gründen. Als Ergebnis wurde eine umfangreiche Anzahl von Forschungsanstrengungen in einem Bemühen unternommen, geeignete Therapien zu entwickeln für die Behandlung und Verminderung oder Linderung von Krebs bei Menschen.

**[0003]** Auf dem chemotherapeutischen Gebiet wurde eine Forschung durchgeführt, um Antitumormittel zu entwickeln, die wirksam sind gegen verschiedene Typen von Krebs. Oftmals sind Antitumormittel, die entwickelt worden sind und von denen gefunden wurde, dass sie gegen Krebszellen wirksam sind, leider auch gegenüber normalen Zellen toxisch. Diese Toxizität offenbart sich in Gewichtsverlust, Übelkeit oder Brechreiz, Erbrechen, Haarverlust, Erschöpfung, Juckreiz, Halluzinationen, Appetitverlust, etc. bei der Verabreichung des Antitumormittels an einen Patienten, der einer Krebschemotherapie bedarf.

**[0004]** Außerdem haben herkömmlich verwendete chemotherapeutische Mittel nicht die gewünschte Wirksamkeit oder sind nicht so breit wirksam gegen verschiedene Typen von Krebs wie erwünscht. Als Ergebnis existiert ein großer Bedarf an chemotherapeutischen Mitteln, die nicht nur wirksamer sind gegen alle Typen von Krebs, sondern die einen höheren Grad an Selektivität zum Töten von Krebszellen haben mit keiner oder nur geringen Wirkung auf normale gesunde Zellen. Außerdem sind hoch wirksame und selektive Antitumormittel erwünscht, insbesondere gegen Krebse des Kolons, der Blase, der Prostata, des Magens, des Pankreas, der Brust, der Lunge, der Leber, des Gehirns, der Hoden, des Eierstocks, des Gebärmutterhalses, der Haut, der Vulva und des Dünndarms. Außerdem ist eine Antitumorwirksamkeit gegen Kolon-, Brust-, Lungen- und Prostatakrebs sowie Melanome besonders gewünscht wegen des Mangels irgendeiner wirksamen Therapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt.

**[0005]** (+)-Discodermolid ist ein neues Polyketidnaturprodukt, das isoliert wurde aus Extrakten des Meereschwamms *Discodermia dissoluta* durch Forscher an der Harbor Branch Oceanographic Institution (HBOI) (SP Gunasekera, M Gunasekera, RE Longley, GK Schulte, Discodermolide: a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine sponge *Discodermia dissoluta*, [veröffentlichte Berichtigung erfolgt in J. Org. Chem. 1991; 56: 1346], J. Org. Chem. 1990; 55: 4912-4915). Die WO 01/42179 A offenbart Discodermolidderivate und ihre Verwendung als antiproliferatives Mittel. Discodermolid fehlt eine ersichtliche strukturelle Ähnlichkeit zu Paclitaxel, dennoch teilt es mit Paclitaxel (der wirksamen Substanz in dem Arzneimittel Taxol) die Fähigkeit Mikrotubuli zu stabilisieren. Bei Mechanismus-basierenden Untersuchungen ist Discodermolid wirksamer als Paclitaxel. Tatsächlich ist von den Handvoll Verbindungen, die bekannt sind, eine Polymerisation von gereinigtem Tubulin zu induzieren, Discodermolid die potenteste oder wirksamste. Mikrotubuli jedoch, die Hauptstrukturbestandteile in Zellen, sind nicht einfach Gleichgewichtspolymere von Tubulin. Sie existieren als regulierte GTP-getriebene dynamische Komponenten von Heterodimeren von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin. Obwohl die Dynamiken relativ gering sind in Interphasenzellen, nimmt beim Eintreten der Mitose die Rate des Wachstums und des Verkürzens auf das 20- bis 100-fache zu – der mittlere Mikrotubulus setzt sich alle 10 Sekunden um die Hälfte der Tubulinuntereinheiten um. Diese Veränderung in der Rate oder Geschwindigkeit ermöglicht es dem cytoskeletalen Mikrotubulusnetzwerk, sich abzubauen, und einer bipolaren Spindel-geformten Anordnung von Mikrotubuli aufzubauen. Die Spindel haftet sich an Chromosome und bewegt sie auseinander. Die Antwort auf eine vollständige Unterdrückung oder Suppression der Mikrotubulusdynamiken in Zellen ist der Tod. Mitotische Zellen sind jedoch empfindlicher oder sensitiver, und die Toleranzschwelle scheint Zelltyp-spezifisch zu sein. Moleküle, wie Paclitaxel, das mit hoher Affinität an Mikrotubuli bindet, unterbrechen die dynamischen Prozesse in Tumorzellen mit tödlichen Ergebnissen, selbst wenn das Verhältnis von gebundenem Arzneimittel zu Tubulin sehr gering ist. Discodermolid bindet an Tubulin kompetitiv mit Paclitaxel. Da von Paclitaxel gezeigt wurde, dass es nützlich ist bei der Behandlung von einigen Krebsen, können andere Verbindungen der gleichen mechanistischen Klasse Nützlichkeit gegen hyperproliferative Störungen aufweisen.

**[0006]** Die Entwicklung von Discodermolid oder strukturell verwandten Analoga wird behindert durch den

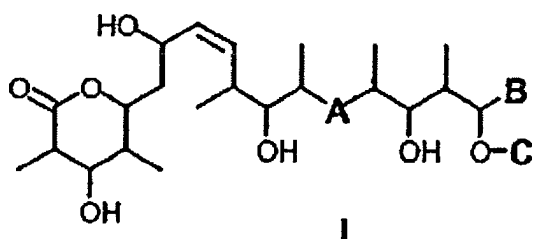
Mangel einer verlässlichen natürlichen Quelle der Verbindung oder einen brauchbaren oder praktikablen Syntheseweg. Natürlich vorkommendes Discodermolid ist knapp und die Ernte der produzierenden Organismen stellt logistische Probleme dar. Es gibt einen immer wachsenden Bedarf für verbesserte Synthesen, die die Herstellung von mehreren Grammengen von Discodermolid und strukturell verwandte Analoga ermöglichen.

### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0007]** Die vorliegende Erfindung stellt neue Antitumormittel bereit, die wirksam sind gegen eine Vielzahl von Krebszellen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung bestimmt substituierte Polyketide, die einen höheren Grad an Selektivität beim Töten von Krebszellen aufweisen. Außerdem stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die nützlich sind bei der Behandlung von Tumoren, die eine therapeutisch wirksame Menge von bestimmt substituiertem Polyketid umfassen. Außerdem stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren bereit, umfassend eine Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines bestimmt substituierten Polyketids an einen Säuger, der davon befallen ist oder davon heimgesucht wird.

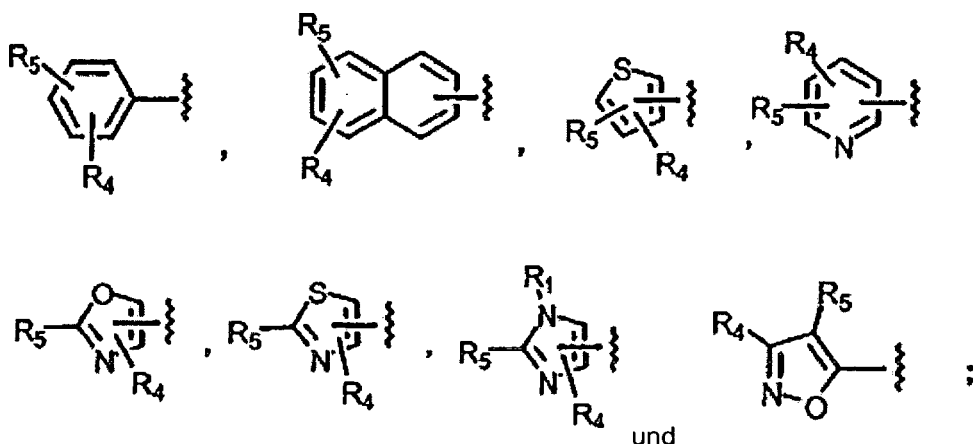
### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0008]** Das Wesentliche der vorliegenden Erfindung ist die Entdeckung, dass bestimmt substituierte Polyketide nützlich sind bei der Behandlung von Tumoren. Bei einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung neue Antitumormittel der Formel I bereit:



wobei

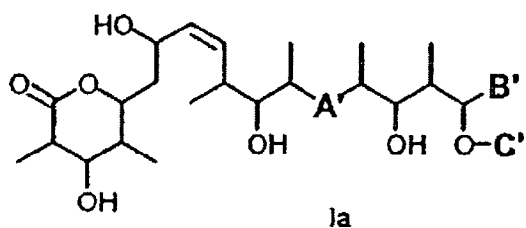
A steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2-$ ;  
 B steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$  oder Ar;  
 C steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;  
 $\text{R}_1$  steht für H oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl;  
 $\text{R}_2$  steht für H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkynyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;  
 $\text{R}_3$  steht für  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;  
 Ar für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$   
unabhängig

stehen für H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, OH,  $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$ ; und  
 n für 1 oder 2 steht;  
 oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist. Bevorzugte Verbindungen sind solche

der Formel Ia:



wobei

A' steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2')\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2')\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3')\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2')\text{CH}_2-$ ;

B' steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2')\text{R}_1'$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHR}_2'$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}_2\text{OR}_2'$  oder  $\text{Ar}'$ ;

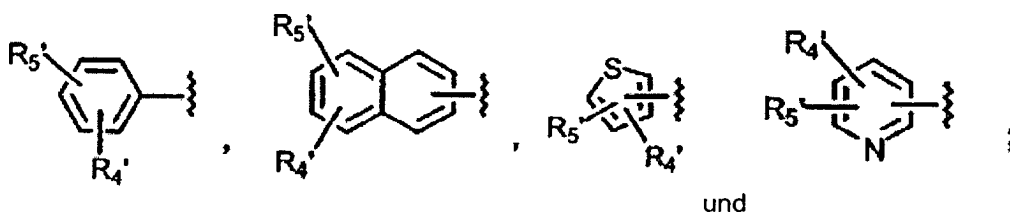
C' steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1')\text{R}_2'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;

R<sub>1</sub>' steht für H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>2</sub>' steht für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Ar' oder Ar';

R<sub>3</sub>' steht für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Ar' oder Ar';

Ar' für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



R<sub>4</sub>' und R<sub>5</sub>'

unabhängig

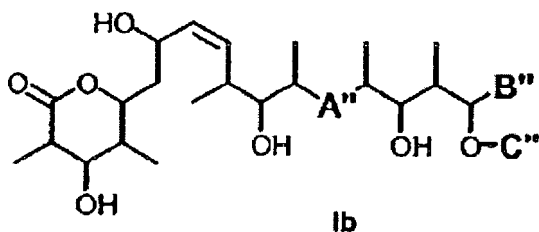
stehen für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-morpholino, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub>; und

n für 1 oder 2 steht;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

**[0009]** Noch bevorzugter sind solche Verbindungen der Formel Ib:



wobei

A'' steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2'')\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2'')\text{CH}_2-$ ;

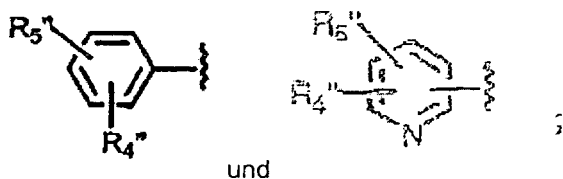
B'' steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2'')\text{R}_1''$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}=\text{CHR}_2''$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}_2\text{OR}_2''$  oder  $\text{Ar}''$ ;

C'' steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1'')\text{R}_2''$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;

R<sub>1</sub>'' steht für H oder -CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub>'' steht für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Ar'' oder Ar'';

Ar'' für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



R<sub>4</sub>'' und R<sub>5</sub>''

unabhängig

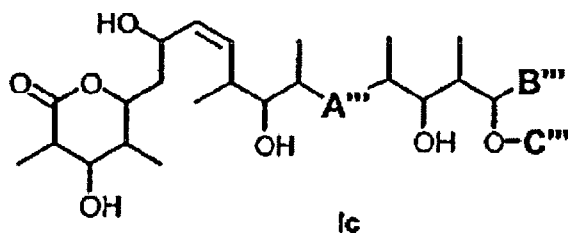
stehen für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-morpholino, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub>; und

n für 1 oder 2 steht;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

**[0010]** Darüber hinaus bevorzugtere Verbindungen sind solche der Formel Ic:



wobei

A''' steht für -CH<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>''')C(O)- oder -C(O)N(R<sub>2</sub>''')CH<sub>2</sub>-;

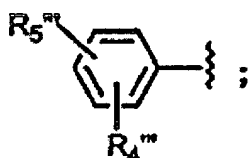
B''' steht für -CH(R<sub>1</sub>''')CH=CHCH=CN<sub>2</sub>, -CN(R<sub>2</sub>''')R<sub>1</sub>''', -CH(R<sub>1</sub>''')CH=CHR<sub>2</sub>''', -CH(R<sub>1</sub>''')CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>''' oder Ar''';

C''' steht für H oder -C(O)N(R<sub>1</sub>''')R<sub>2</sub>''';

R<sub>1</sub>''' steht für H oder CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub>''' steht für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Ar''' oder Ar''';

Ar''' für einen aromatischen Ring steht, der die folgende Formel aufweist:



und

R<sub>4</sub>''' und R<sub>5</sub>'''

unabhängig

stehen für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub>;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

**[0011]** Bei einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die nützlich sind bei der Behandlung von Tumoren, wobei die Zusammensetzungen einen pharmazeutisch annehmbaren oder akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares oder akzeptables Verdünnungsmittel und eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der obigen Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren oder akzeptablen Säure- oder Baseadditionssalzes davon, wenn dies möglich ist, umfasst, vorzugsweise einer Verbindung der Formel Ia oben oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Baseadditionssalzes davon, wenn dies möglich ist, noch bevorzugter einer Verbindung der Formel Ib oben oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Basesalzes davon, wenn dies möglich ist, und sogar noch bevorzugter einer Verbindung der Formel Ic oben oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Baseadditionssalzes davon, wenn dies möglich ist.

**[0012]** In den obigen Definitionen gilt: 1) Die Alkylgruppen, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, sind entweder gerade oder verzweigte Ketten oder ein Cycloalkan, von denen Beispiele Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1,2,2-Tetramethyl-, Cyclopentyl und Cyclohexyl einschließen.

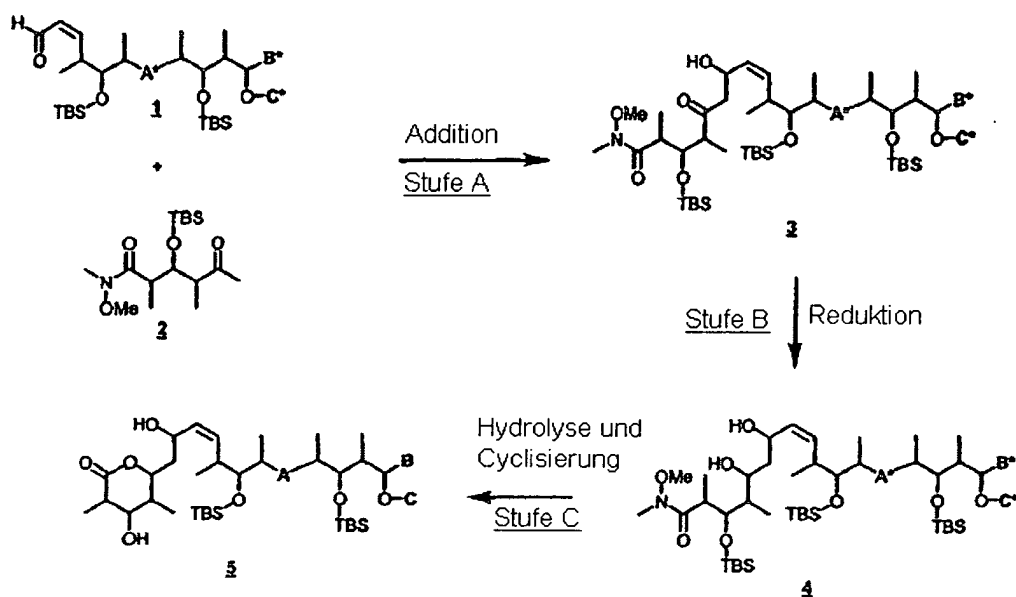
**[0013]** Obwohl die pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Baseadditionssalze bevorzugt sind, sollte verstanden werden, dass es beabsichtigt ist, dass alle der Säure- oder Baseadditionssalze der Verbindungen der Formel I in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

**[0014]** Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel 1 können solche von pharmazeutisch annehmbaren organischen oder anorganischen Säuren sein. Obwohl die bevorzugten Säureadditionssalze solche sind von Chlorwasserstoff- und Methansulfonsäure, können auch Salze von Schwefel-, Phosphor-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Benzoe-, Benzolsulfon-, Bernstein-, Wein-, Milch- und Essigsäure verwendet werden.

**[0015]** In gleicher Weise können die Baseadditionssalze der Verbindungen der Formel I solche von pharmazeutisch annehmbaren organischen oder anorganischen Basen sein. Bevorzugte Baseadditionssalze sind solche, die abgeleitet sind von pharmazeutisch annehmbaren anorganischen Basen, besonders bevorzugt Ammoniumhydroxid oder einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, z.B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Magnesiumhydroxid und Manganhydroxid.

**[0016]** Die substituierten Polyketide der Formel I können wie unten gezeigt hergestellt werden. In dem Fall, dass die Gruppen A-F freie Hydroxygruppen enthalten, dann gibt die Kennzeichnung mit dem Stern (z.B. A\*) an, dass diese Gruppen geschützt sind mit säurelabilen Schutzgruppen (z.B. TBS). Alle säurelabilen Schutzgruppen, die abgedeckt werden durch den Stern, werden in der letzten Stufe entfernt (HCl).

Schema 1

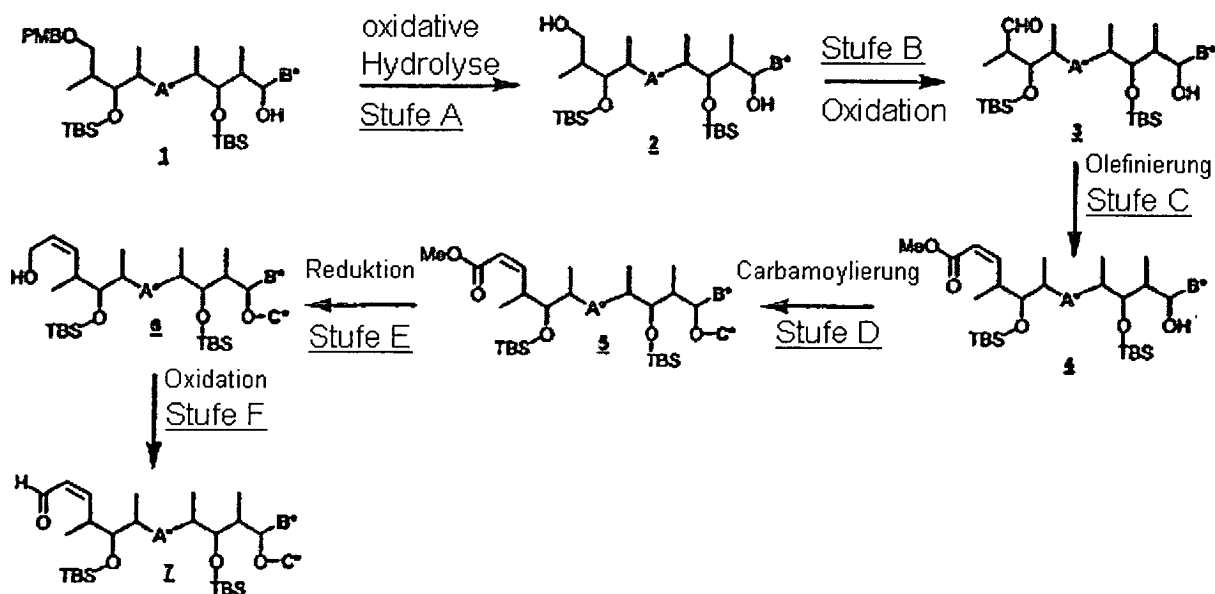


**[0017]** Hinsichtlich der einzelnen Stufen in Schema 1 schließt die Stufe A die Addition eines Ketons der Formel 2 an einen Aldehyd der Formel 1 ein, um ein Hydroxyketon der Formel 3 zu erhalten. Die Addition erfordert zwischen 1 und 20 Äquivalente an 2, bezogen auf den Aldehyd 1, vorzugsweise zwischen 5 und 15 Äquivalente an 2, bezogen auf den Aldehyd 1. Die Kupplung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Dialkylborhalogenid oder Triflat, vorzugsweise einem chiralen Borchlorid oder Triflat, besonders bevorzugt B-Chlor-diisopinocampheylboran; 2) einer Base, vorzugsweise einem Amin, besonders bevorzugt Triethylamin; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, besonders bevorzugt Diethylether, bei einer Temperatur von zwischen -100°C und 20°C, vorzugsweise zwischen -78°C und -20°C, über einen Zeitraum von zwischen 2 und 72 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0018]** Die Stufe B betrifft die Reduktion des Hydroxyketons der Formel 3, um eine 1,3-Diolverbindung der Formel 4 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Ketonreduktionsmittel, vorzugsweise einem Borhydrid, wie Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid; 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise Acetonitril; und 3) einem protischen Lösemittel, vorzugsweise einer Carbonsäure, wie Essigsäure, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 20°C, vorzugsweise zwischen -40°C und -10°C, über einen Zeitraum von zwischen 2 und 72 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0019]** Die Stufe C betrifft die Hydrolyse und Cyclisierung der 1,3-Diolverbindung 4 zu einem substituierten Polyketid der Formel 5. Die Hydrolysereaktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer protischen Säure, vorzugsweise einer wässrigen protischen Säurelösung, vorzugsweise einer wässrigen Halogenwasserstoffsäure, wie wässrigem Chlorwasserstoff; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Gemisch von polaren organischen Lösemitteln, vorzugsweise einem Gemisch eines aliphatischen Alkohols und eines Ethers, wie Methanol und Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise von zwischen 20°C und 25°C über einen Zeitraum von 8 Stunden und 7 Tagen, vorzugsweise zwischen 16 und 72 Stunden, besonders bevorzugt zwischen 24 und 48 Stunden.

Schema 2



**[0020]** Hinsichtlich der einzelnen Stufen in Schema 2 schließt die Stufe A die oxidative Hydrolyse eines para-Methoxybenzylethers der Formel 1 zu einem Diol der Formel 2 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2), Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0021]** Die Stufe B schließt die Oxidation eines Alkohols der Formel 2 ein, um einen Aldehyd der Formel 3 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsreagens, vorzugsweise einem milden Oxidationsreagens oder Oxidationsmittel, wie den Kombinationen von Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin; einem Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex, DMSO und Triethylamin; und dem freien Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy und Diacetoxyiodbenzol; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0022]** Die Stufe C schließt die Olefinierung eines Aldehyds der Formel 3 mit einem Olefinierungsreagens ein, vorzugsweise  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ , um ein Olefin der Formel 4 zu erhalten. Die Olefinierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer starken Base, vorzugsweise einem Alkalimetallsalz, wie Kaliumhexamethyldisilazid oder Butyllithium; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Kohlenwasserstoff, wie Toluol, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

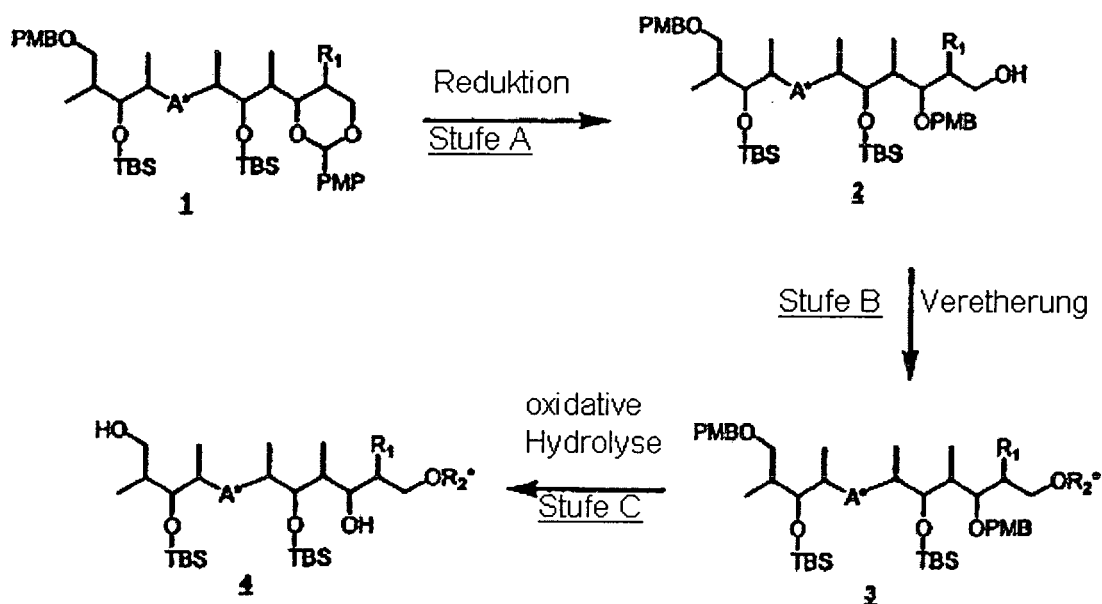
**[0023]** Die Stufe D betrifft die Carbamoylierung des Olefins der Formel 4 mit einem Isocyanat von entweder der Formel  $\text{C}^*\text{NCO}$  oder  $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$ , um ein Carbamat der Formel 5 zu ergeben. Im Falle der Verwendung von  $\text{C}^*\text{NCO}$  wird die Carbamoylierung in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie  $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$  oder einer schwachen Base, wie Triethylamin, in einem polaren aprotischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 5 Minuten und 72 Stunden, vorzugsweise zwischen 1 Stunde und 24 Stunden, durchgeführt. Im Fall der Verwendung von  $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$ , das substituierte Polyketide der Formel 1 erzeugt, wobei  $\text{C}=\text{H}$  gilt, wird die Carbamoylierung in Gegenwart eines polaren aprotischen Lösemittels durchgeführt, vorzugsweise eines halogenierten Lösemittels, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 5 Minuten und 72 Stunden, vorzugsweise zwischen 1 Stunde und 8 Stunden; die Aufarbeitung dieser Stufe wird durchgeführt in Gegenwart eines protischen organischen Lösemittels, vorzugsweise eines Alkohols, wie Methanol, in Gegenwart einer Base, z.B. einem Carbonat, wie Kaliumcarbonat, bei einer Temperatur von zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vor-

zugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 5 Minuten und 72 Stunden, vorzugsweise zwischen 1 Stunde und 8 Stunden.

**[0024]** Die Stufe E schließt die Reduzierung eines Carbamats der Formel 5 ein, um einen Alkohol der Formel 6 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Aluminiumhydridreagens, wie Diisopropylaluminiumhydrid; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -100°C und 0°C, vorzugsweise bei -78°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0025]** Die Stufe F schließt die Oxidation eines Alkohols der Formel 6 ein, um einen Aldehyd der Formel 7 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsreagens oder Oxidationsmittel, vorzugsweise einem milden Oxidationsreagens, wie dem Dess-Martin-Periodinanreagens, oder den Kombinationen von Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin; einem Schwefelttrioxid-Pyridinkomplex, DMSO und Triethylamin; und dem freien Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy und Diacetoxyiodbenzol; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 40°C, vorzugsweise von -20°C bis 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise über einen Zeitraum von zwischen 1 und 3 Stunden.

Schema 3



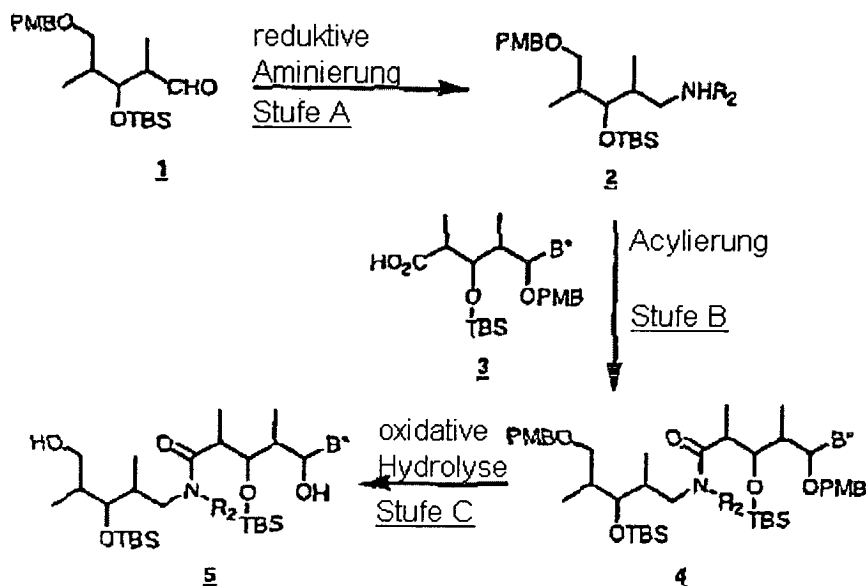
**[0026]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 3 schließt die Stufe A die Reduktion eines cyclischen para-Methoxyphenylacetals der Formel 1 ein, um einen Alkohol der Formel 2 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Metallhydrid, vorzugsweise einem Aluminiumhydrid, wie Diisobutylaluminiumhydrid; und 2) einem aprotischen organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -100°C und 10°C, vorzugsweise von -78°C bis 0°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0027]** Die Stufe B schließt die Veretherung eines Alkohols der Formel 2 ein, um einen Ether der Formel 3 zu erhalten. Die Veretherung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Alkohol der Formel R<sub>2</sub><sup>\*</sup>OH, wobei R<sub>2</sub><sup>\*</sup> so wie oben beschrieben ist; 2) einem Kupplungsreagens, wie Diethylazodicarboxylat; 3) einem Phosphin, wie Triphenylphosphin; und 4) einem polaren organischen Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 60°C, vorzugsweise zwischen -20°C und 40°C, über einen Zeitraum von zwischen 2 und 72 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang. Alternativ oder bei einer weiteren Ausführungsform wird R<sub>2</sub><sup>\*</sup>OH ersetzt durch ein R<sub>2</sub><sup>\*</sup>Halogenid oder R<sub>2</sub><sup>\*</sup>Sulfonat. In diesem Fall wird die Veretherung durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer Base, vorzugsweise einer Alkalimetallbase, wie Natriumhydrid; 2) einem polaren organischen Lösemittel, wie N,N-Dimethylformamid; und 3) einer optionalen katalytischen Menge eines Iodidsalzes, wie Kaliumiodid, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 60°C, vorzugsweise zwischen -20°C und 40°C, über einen Zeitraum von zwischen 2 und 72 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.



**[0028]** Die Stufe C schließt die oxidative Hydrolyse eines Ethers der Formel 3 zu einem Diol der Formel 4 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

Schema 4

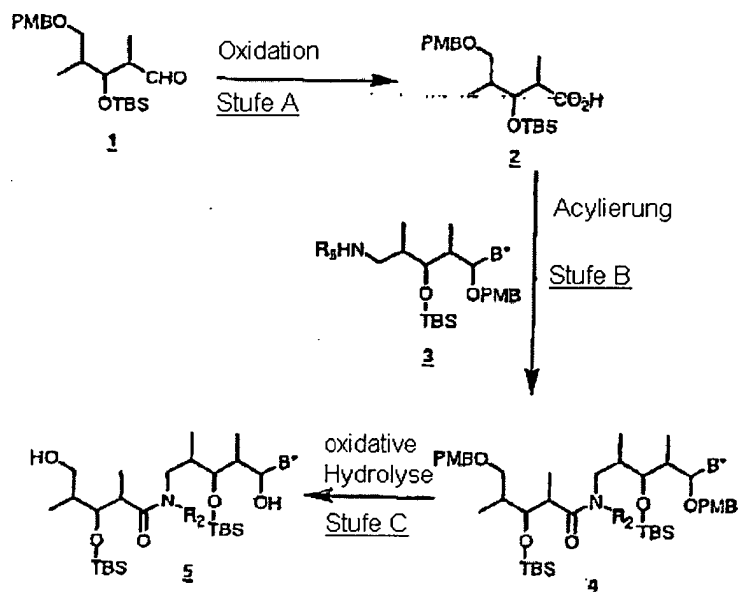


**[0029]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 4 schließt die Stufe A die reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel 1 ein, um ein Amin der Formel 2 zu erhalten. Die reduktive Aminierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Amin der Formel R<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>, wobei R<sub>5</sub> so wie oben definiert ist; 2) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Hydrid, besonders bevorzugt einem Borhydridsalz, wie Natriumborhydrid; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem protischen organischen Lösemittel, wie Ethanol, bei einer Temperatur von zwischen 0°C und 40°C, vorzugsweise von 5°C bis 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0030]** Die Stufe B schließt die Acylierung eines Amins der Formel 2 ein, um ein Amid der Formel 4 zu erhalten. Die Acylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer Carbonsäure der Formel 3; 2) einem Carbonsäurekupplungsmittel, vorzugsweise einem Diimid, wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid, und einem geeigneten Aktivierungsmittel, das üblich ist für Diimidkupplungsreaktionen, wie 1-Hydroxybenzotriazol; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Amid mit niedrigem Molekulargewicht, wie DMF, bei einer Temperatur von zwischen 0°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 und 24 Stunden.

**[0031]** Die Stufe C schließt die oxidative Hydrolyse eines Amids der Formel 4 zu einem Diol der Formel 5 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

Schema 5

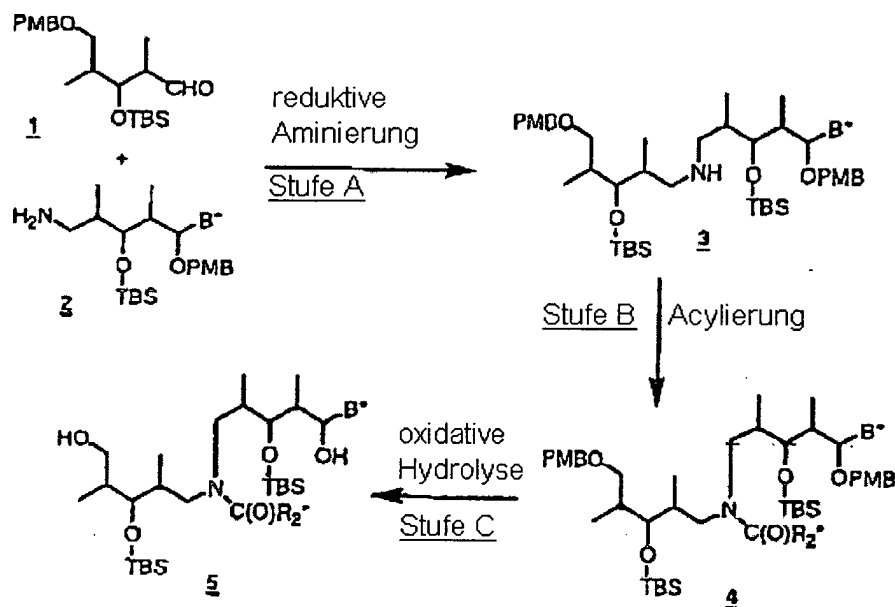


**[0032]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 5 schließt die Stufe A die Oxidation eines Aldehyds der Formel 1 ein, um eine Carbonsäure der Formel 2 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem oxidativen Mittel oder Oxidationsmittel, wie Natriumchlorit; 2) einem Phosphatsalz, vorzugsweise Natriumdihydrogenphosphat; 3) einem protischen organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Alkohol, wie tert.-Butanol; und 4) einem Alken, vorzugsweise 2-Methylpropen, bei einer Temperatur von zwischen 0°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0033]** Die Stufe B schließt die Acylierung eines Amins der Formel 3 ein, um ein Amid der Formel 4 zu erhalten. Die Acylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer Carbonsäure der Formel 2; 2) einem Carbonsäurekupplungsmittel, vorzugsweise einem Diimid, wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid, und einem geeigneten Aktivierungsmittel, das üblich ist für Diimidkupplungsreaktionen, wie 1-Hydroxybenzotriazol; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Amid mit niedrigem Molekulargewicht, wie DMF, bei einer Temperatur von zwischen 0°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 24 Stunden.

**[0034]** Die Stufe C schließt die oxidative Hydrolyse eines Amids der Formel 4 zu einem Diol der Formel 5 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

Schema 6



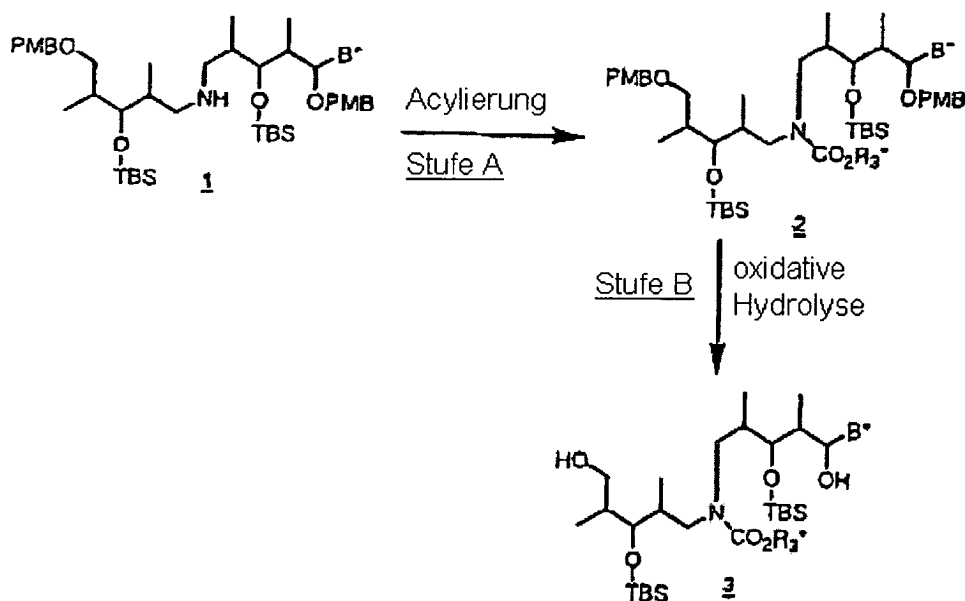
Seite 18

**[0035]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 6 schließt die Stufe A die reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel 1 ein, um ein Amin der Formel 3 zu erhalten. Die reduktive Aminierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Amin der Formel 2; 2) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Hydrid, besonders bevorzugt einem Borhydridsalz, wie Natriumborhydrid; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Niederalkanol, wie Ethanol, bei einer Temperatur von zwischen 0°C und 40°C, vorzugsweise von 5°C bis 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0036]** Die Stufe B schließt die Acylierung eines Amins der Formel 3 ein, um ein Amid der Formel 4 zu erhalten. Die Acylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer Carbonsäure der Formel  $R_2^*CO_2H$ , wobei  $R_2^*$  wie oben definiert ist; 2) einem Carbonsäurekupplungsreagens, vorzugsweise einem Diimid, wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimidhydrochlorid, und einem geeigneten Aktivierungsmittel, das üblich ist für Diimidkupplungsreaktionen, wie 1-Hydroxybenzotriazol; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Amid mit niedrigem Molekulargewicht, wie DMF, bei einer Temperatur von zwischen 0°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 24 Stunden.

**[0037]** Die Stufe C schließt die oxidative Hydrolyse eines Amids der Formel 4 zu einem Diol der Formel 5 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

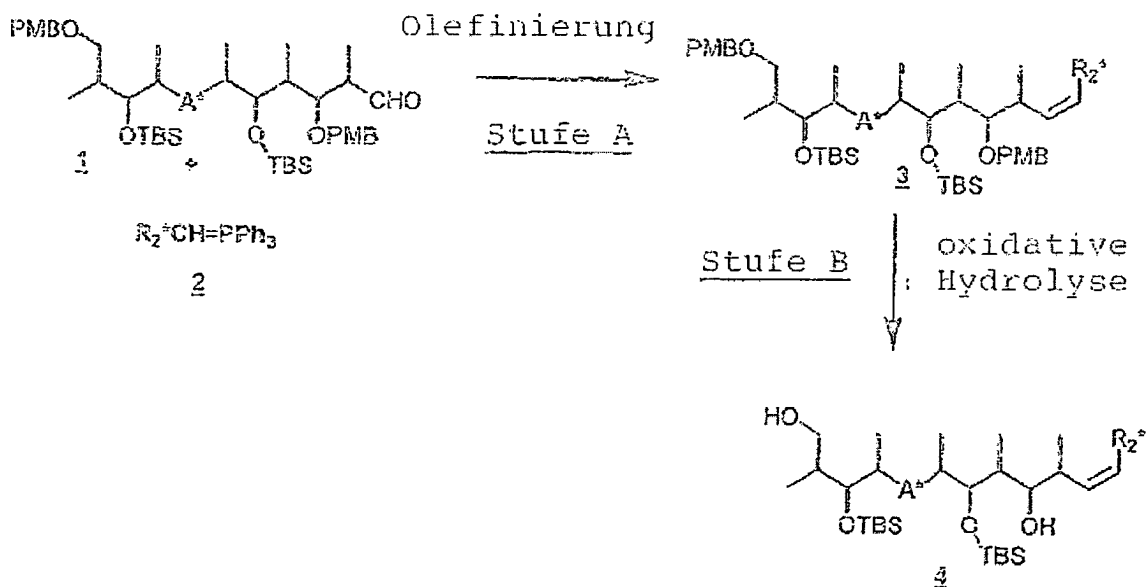
Schema 7



**[0038]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 7 schließt die Stufe A die Acylierung eines Amins der Formel 1 ein, um ein Carbamat der Formel 2 zu erhalten. Die Acylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Chlorformiat der Formel  $\text{ClCO}_2\text{R}_3^*$ , wobei  $\text{R}_3^*$  so wie oben definiert ist; 2) einer schwachen Base, vorzugsweise einem Amin, wie Triethylamin; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $5^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 24 Stunden.

**[0039]** Die Stufe B schließt die oxidative Hydrolyse eines Carbamats der Formel 2 zu einem Diol der Formel 3 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

Schema 8

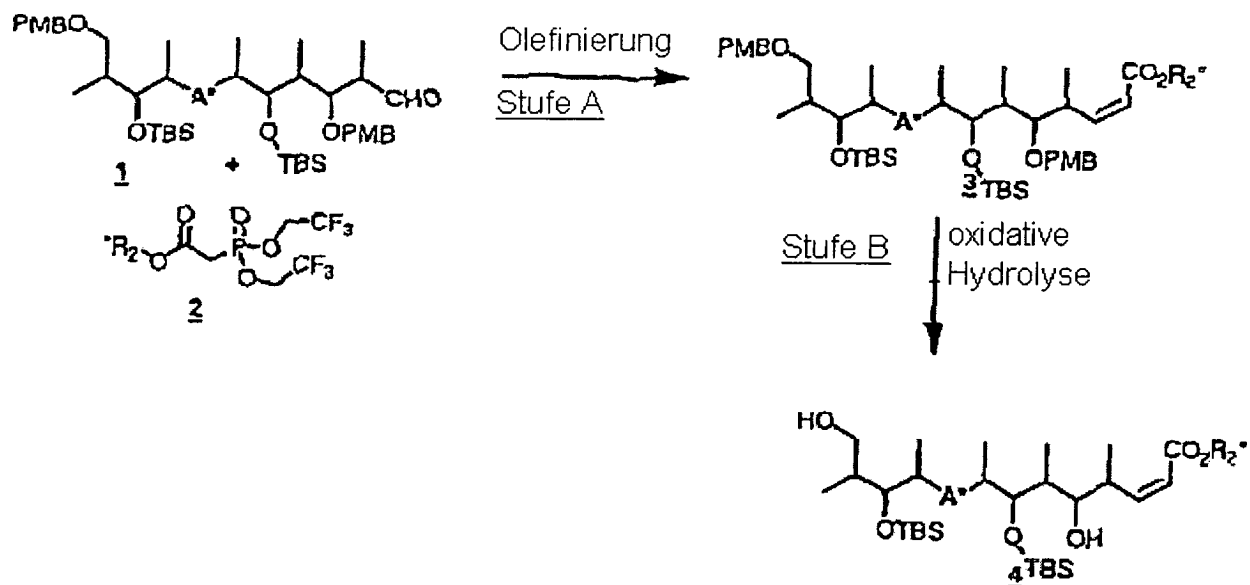


**[0040]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 8 schließt die Stufe A die Olefinierung eines Aldehyds der Formel 1 mit einem Phosphoniumsalz der Formel 2 ein, um ein Alken der Formel 3 zu erhalten. Die Olefinierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer starken Base, vorzugsweise einem Alkalimetallsalz, wie

Kaliumhexamethyldisilazid oder Butyllithium; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Kohlenwasserstoff, wie Toluol, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0041]** Die Stufe B schließt die oxidative Hydrolyse eines Alkens der Formel 3 zu einem Diol der Formel 4 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

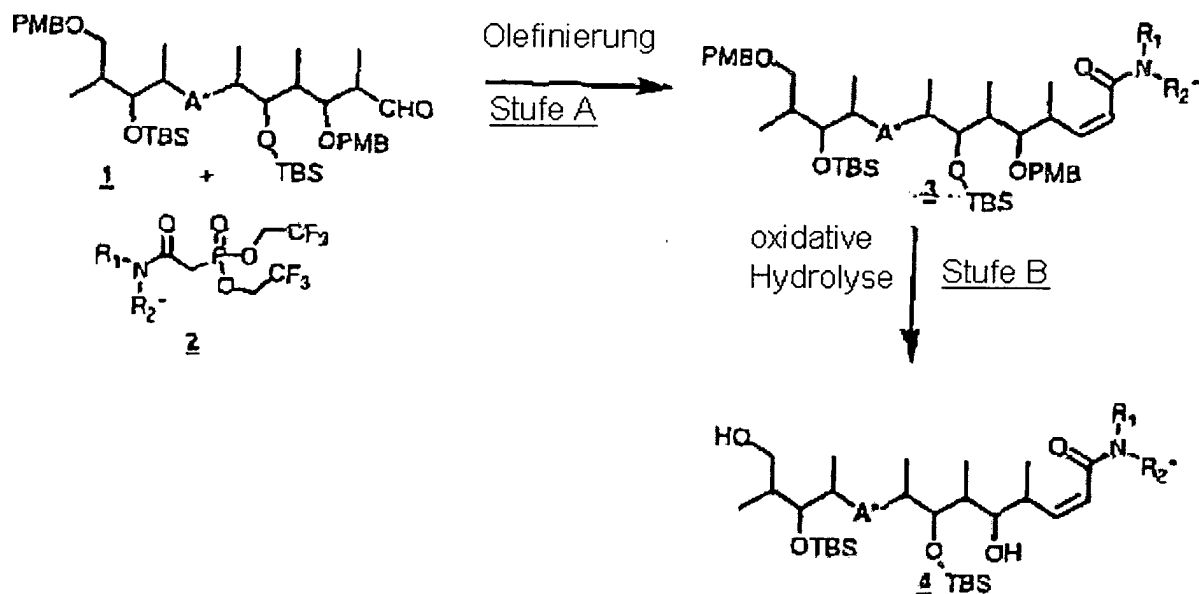
Schema 9



**[0042]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 9 schließt die Stufe A die Olefinierung eines Aldehyds der Formel 1 mit einem Phosphonat der Formel 2 ein, um ein Olefin der Formel 3 zu erhalten. Die Olefinierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer starken Base, vorzugsweise einem Kaliumsalz, wie Kaliumhexamethyldisilazid; 2) einem Kronenether, wie 18-Krone-6; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Kohlenwasserstoff, wie Toluol, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0043]** Die Stufe B schließt die oxidative Hydrolyse eines Alkens der Formel 3 zu einem Diol der Formel 4 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

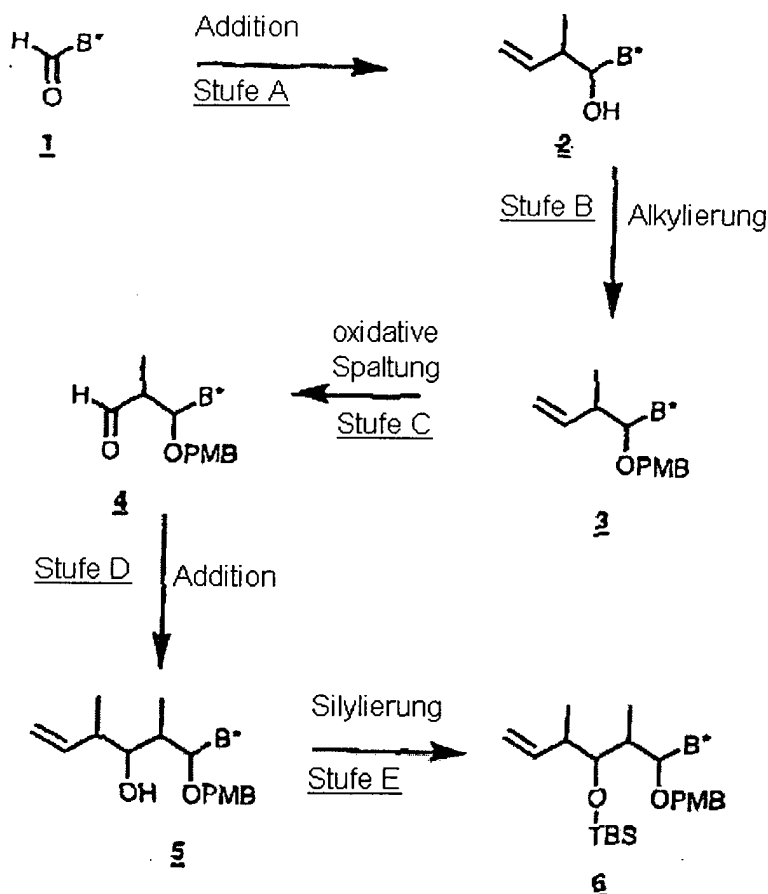
Schema 10



**[0044]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 10 schließt die Stufe A die Olefinierung eines Aldehyds der Formel 1 mit einem Phosphonat der Formel 2 ein, um ein Olefin der Formel 3 zu erhalten. Die Olefinierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer starken Base, vorzugsweise einem Kaliumsalz, wie Kaliumhexamethyldisilazid; 2) einem Kronenether, wie 18-Krone-6; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Kohlenwasserstoff, wie Toluol, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 25°C, vorzugsweise bei 0°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0045]** Die Stufe B schließt die oxidative Hydrolyse eines Alkens der Formel 3 an ein Diol der Formel 4 ein. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

Schema 11



**[0046]** Die in Schema 11 beschriebenen Synthesen können angewendet werden, wenn  $\text{B}^*$  nicht für  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$  oder  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}_2$  steht. In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 11 schließt die Stufe A die Addition einer Butengruppe an einen Aldehyd der Formel 1 ein, um einen Alkohol der Formel 2 zu erhalten. Die Addition wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Crotylborreagens, vorzugsweise einem chiralen Crotylborreagens, besonders bevorzugte einem Z-Crotylboronat, abgeleitet von einem Diisopropyltartrat; 2) einem optionalen oder gegebenenfalls einem Trocknungsmittel, wie Molekularsieben; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Kohlenwasserstoff, wie Toluol, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^\circ\text{C}$  und  $5^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-78^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

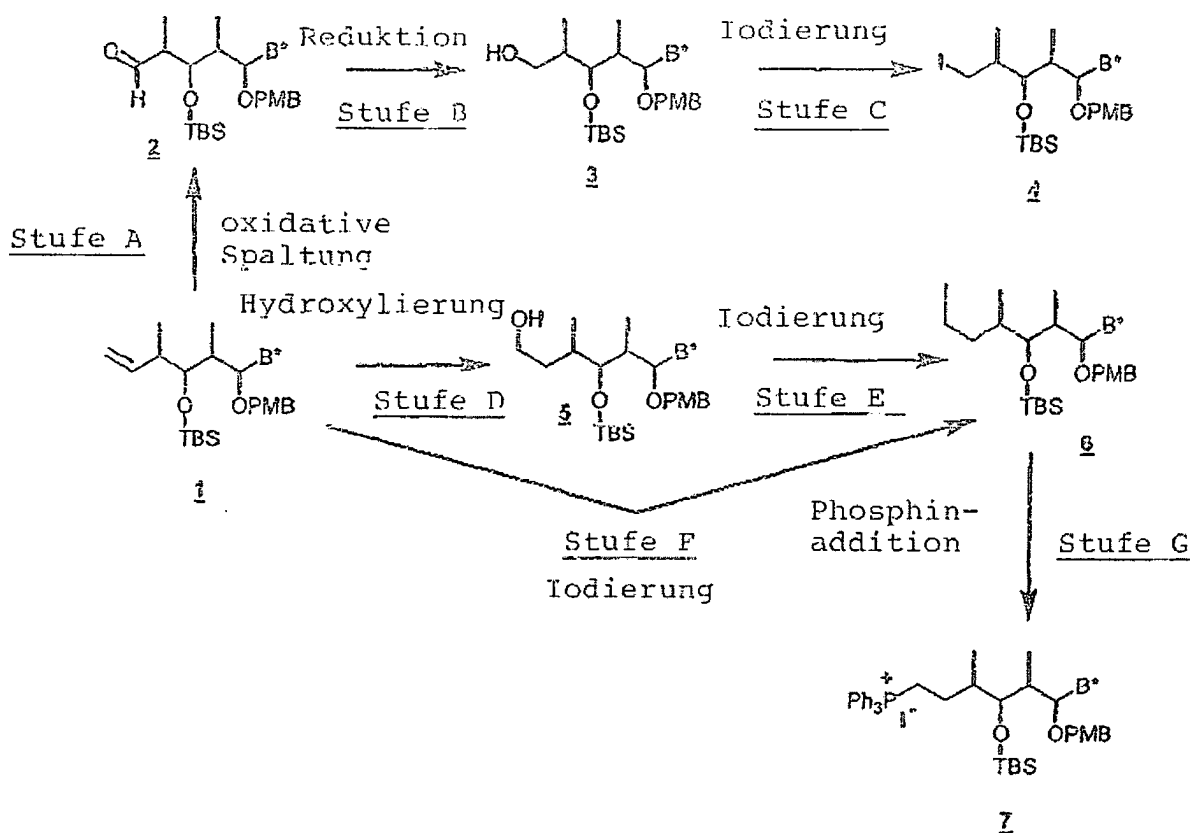
**[0047]** Die Stufe B schließt die Alkylierung eines Alkohols der Formel 2 ein, um einen Alkohol der Formel 3 zu erhalten. Die Alkylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem reaktiven Benzylierungsmittel, vorzugsweise einem reaktiven para-Methoxybenzylierungsreagens, wie p-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat; 2) einer Protonenquelle, vorzugsweise einer Sulfonsäure, wie Pyridin-p-toluolsulfonat; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^\circ\text{C}$  und  $25^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0048]** Die Stufe C schließt die zweistufige oxidative Spaltung eines Alkohols der Formel 3 ein, um einen Aldehyd der Formel 4 zu erhalten. Die erste Stufe der oxidativen Spaltung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Dihydroxylierungsreagens, vorzugsweise einem Osmiumreagens, wie Osmiumtetroxid; 2) einem Cooxidationsmittel, wie N-Morpholin-N-oxid; und 3) einem Gemisch von aprotischen polaren und protischen Lösemitteln, wie einem Gemisch von Aceton, Wasser und tert.-Butanol, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang. Die zweite Stufe der oxidativen Spaltung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Periodatsalz, wie Natriumperodat; und 2) einem Gemisch von aprotischen polaren und protischen Lösemitteln, wie einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Wasser, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0049]** Die Stufe D schließt die Addition einer Butengruppe an einen Aldehyd der Formel 4 ein, um einen Alkohol der Formel 5 zu erhalten. Die Addition wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Crotyladditionsreagens, vorzugsweise einem Crotylzinnreagens, wie Crotyltributylzinn; 2) einer Lewis-Säure, wie Bortrifluoridetherat; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $5^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0050]** Die Stufe E schließt die Silylierung eines Alkohols der Formel 5 ein, um einen Silylether der Formel 6 zu erhalten. Die Silylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Silylierungsreagens, vorzugsweise einem tert.-Butyldimethylsilylierungsreagens, wie tert.-Butyldimethylsilyltriflat; 2) einer schwachen Base, vorzugsweise einer Stickstoff-enthaltenden Base, besonders bevorzugt einer Pyridinbase, wie 2,6-Lutidin; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $5^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

Schema 12



**[0051]** Die in Schema 12 beschriebenen Synthesen können angewendet werden, wenn  $\text{B}^*$  nicht für  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$  oder  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}_2$  steht. In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 12 schließt die Stufe A die zweistufige oxidative Spaltung eines Alkens der Formel 1 ein, um einen Aldehyd der Formel 2 zu erhalten. Die erste Stufe der oxidativen Spaltung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Dihydroxylierungsreagens, vorzugsweise einem Osmiumreagens, wie Osmiumtetroxid; 2) einem Cooxidationsmittel, wie N-Morpholin-N-oxid; und 3) einem Gemisch von aprotischen polaren und protischen Lösemitteln, wie einem Gemisch von Aceton, Wasser und tert.-Butanol, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang. Die zweite Stufe der oxidativen Spaltung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Periodatsalz, wie Natriumperiodat; und 2) einem Gemisch von aprotischen polaren und protischen Lösemitteln, wie einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Wasser, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0052]** Die Stufe B schließt die Reduktion eines Aldehyds der Formel 2 ein, um einen Alkohol der Formel 3 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Hydridreduktionsmittel, vorzugsweise einem Aluminiumhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid, oder einem Borhydrid,



rid, wie Natriumborhydrid; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0053]** Die Stufe C schließt die Iodierung eines Alkohols der Formel 3 ein, um ein Iodid der Formel 4 zu erhalten. Die Iodierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Iodierungsreagens, wie  $\text{I}_2$ ; 2) einer Phosphor enthaltenden Verbindung, wie Triphenylphosphin; 3) einer schwachen Base, vorzugsweise einer schwachen Stickstoff enthaltenden Base, wie Imidazol; und 4) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ester, wie Ethylacetat; bei einer Temperatur von zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

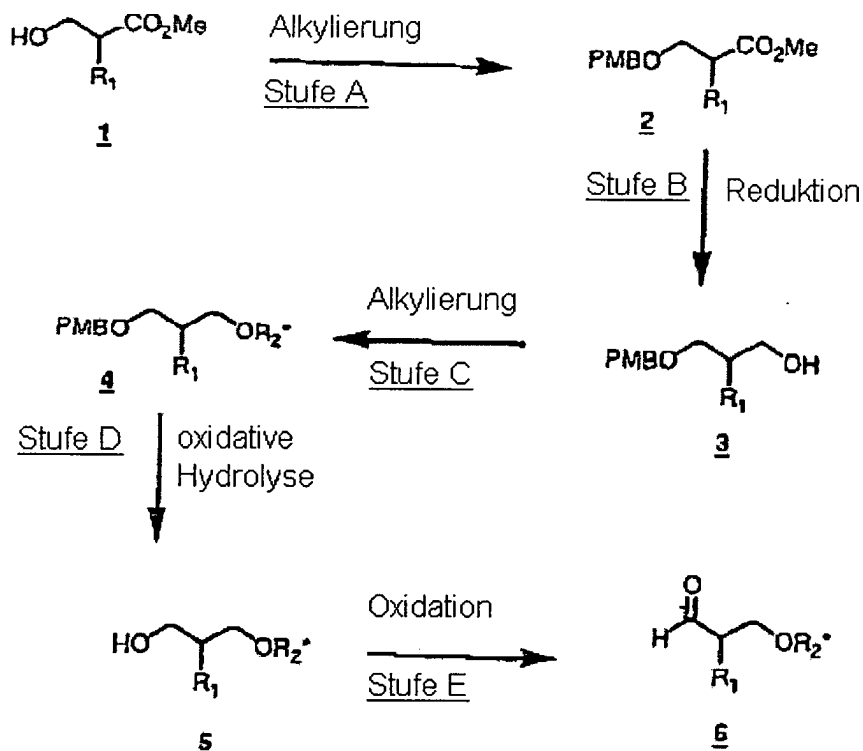
**[0054]** Die Stufe D schließt die zweistufige Hydroxylierung eines Alkens der Formel 1 ein, um einen Alkohol der Formel 5 zu erhalten. Die erste Stufe der Hydroxylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Boran, wie 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 48 Stunden, vorzugsweise 24 Stunden lang. Die zweite Stufe der Hydroxylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Peroxid, wie Wasserstoffperoxid; 2) einer starken Alkalibase, vorzugsweise einer Hydroxidbase, wie Natriumhydroxid; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0055]** Die Stufe E schließt die Iodierung eines Alkohols der Formel 5 ein, um ein Iodid der Formel 6 zu erhalten. Die Iodierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Iodierungsreagens, wie  $\text{I}_2$ ; 2) einer Phosphor enthaltenden Verbindung, wie Triphenylphosphin; 3) einer schwachen Base, vorzugsweise einer Stickstoff enthaltenden Base, wie Imidazol; und 4) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ester, wie Ethylacetat; bei einer Temperatur von zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0056]** Die Stufe F schließt die zweistufige Iodierung eines Alkens der Formel 1 ein, um ein Iodid der Formel 6 zu erhalten. Die erste Stufe der Iodierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Boran, wie 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 48 Stunden, vorzugsweise 24 Stunden lang. Die zweite Stufe der Iodierung wird durchgeführt in Gegenwart von  $\text{I}_2$ ; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden.

**[0057]** Die Stufe G schließt die Phosphinadditionsreaktion eines Iodids der Formel 6 ein, um ein Phosphoniumiodidsalz der Formel 7 zu erhalten. Die Phosphinadditionsreaktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Phosphorreagens, wie Triphenylphosphin; 2) einer Base, vorzugsweise einer Aminbase, wie Diisopropylethylamin; und 3) einem organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren aprotischen Lösemittel, wie Acetonitril, bei einer Temperatur von zwischen  $25^{\circ}\text{C}$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $90^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 18 Stunden lang.

Schema 13



**[0058]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 13 schließt die Stufe A die Alkylierung eines Alkohols der Formel 1 ein, um einen Ether der Formel 2 zu erhalten. Die Alkylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem reaktiven Benzylierungsreagens, vorzugsweise einem reaktiven para-Methoxybenzylierungsreagens, wie p-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat; 2) einer Protonenquelle, vorzugsweise einer Sulfonsäure, wie Pyridinium-p-toluolsulfonat; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^\circ\text{C}$  und  $25^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $0^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0059]** Die Stufe B schließt die Reduktion eines Ethers der Formel 2 ein, um einen Alkohol der Formel 3 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Metallhydrid, vorzugsweise einem Aluminiumhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^\circ\text{C}$  und  $10^\circ\text{C}$ , vorzugsweise von  $-78^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

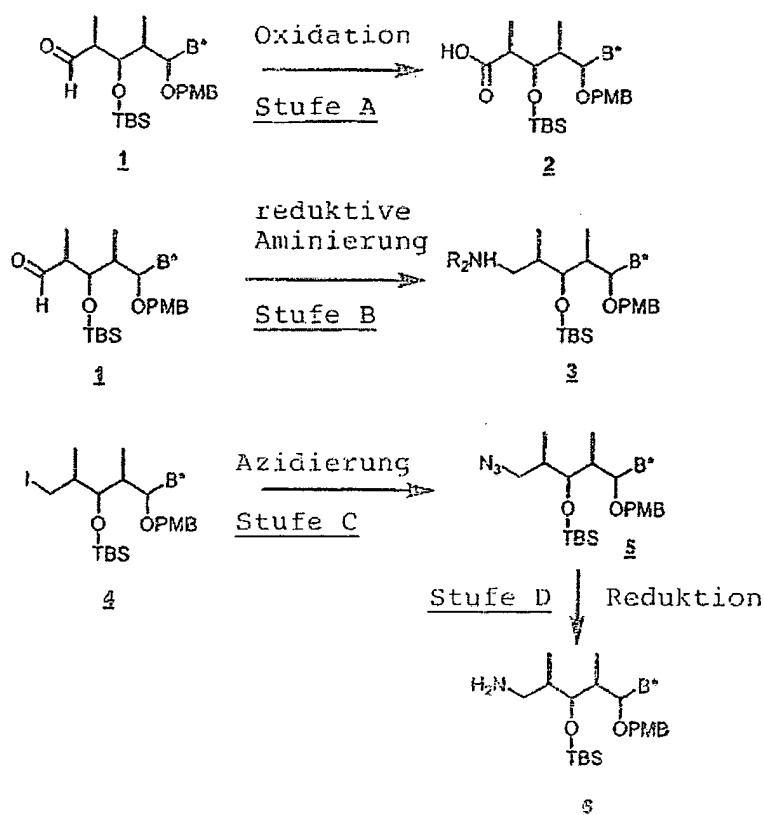
**[0060]** Die Stufe C schließt die Alkylierung eines Alkohols der Formel 3 ein, um einen Ether der Formel 4 zu erhalten. Die Alkylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Alkohol der Formel  $\text{A}^*\text{OH}$ , wobei  $\text{A}^*$  so wie oben definiert ist; 2) einem Kupplungsreagens, wie Diethylazodicarboxylat; 3) einem Phosphin, wie Triphenylphosphin; und 4) einem polaren organischen Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^\circ\text{C}$  und  $60^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 2 Stunden und 72 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0061]** Die Stufe D schließt die oxidative Hydrolyse eines Ethers der Formel 4 ein zu einem Alkohol der Formel 5. Die oxidative Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; 2) Wasser; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 1 Stunde und 72 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0062]** Die Stufe E schließt die Oxidation eines Alkohols der Formel 5 ein, um einen Aldehyd der Formel 6 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsreagens, vorzugsweise einem milden Oxidationsreagens, wie den Kombinationen von Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin; einem Schwefeltetroxid-Pyridin-Komplex, DMSO und Triethylamin; und dem freiem Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy und Diacetoxyiodbenzol; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren or-

ganischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

Schema 14



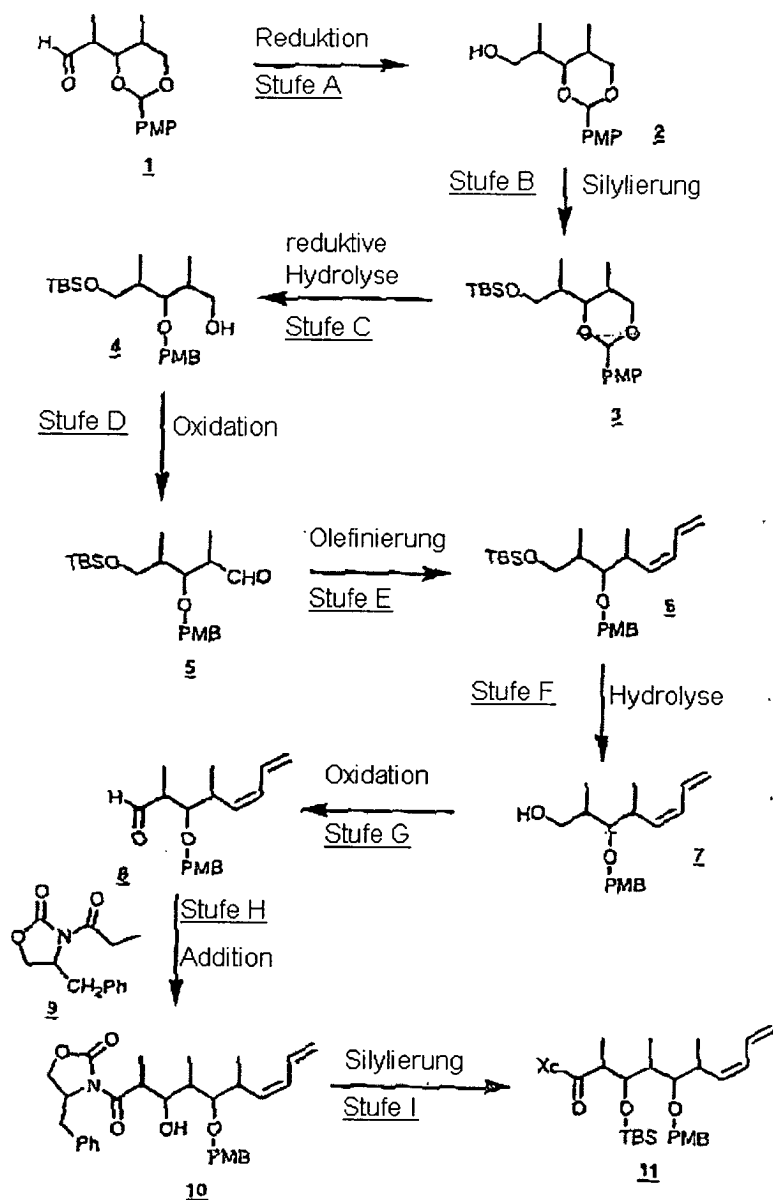
**[0063]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 14 schließt die Stufe A die Oxidation eines Aldehyds der Formel 1 ein, um eine Carbonsäure der Formel 2 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, wie Natriumchlorit; 2) einem Phosphatsalz, vorzugsweise Natriumdihydrogenphosphat; 3) einem protischen organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Alkohol, wie tert.-Butanol; und 4) einem Alken, vorzugsweise 2-Methylpropen, bei einer Temperatur von zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0064]** Die Stufe B schließt die reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel 1 ein, um ein Amin der Formel 3 zu erhalten. Die reduktive Aminierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Amin der Formel  $\text{R}_5\text{NH}_2$ , wobei  $\text{R}_5$  so wie oben definiert ist; 2) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Hydrid, besonders bevorzugt einem Borhydridsalz, wie Natriumborhydrid; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem protischen organischen Lösemittel, wie Ethanol, bei einer Temperatur von zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $5^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0065]** Die Stufe C schließt die Azidierung eines Iodids der Formel 4 ein, um ein Azid der Formel 5 zu erhalten. Die Azidierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Azidsalz, wie Natriumazid; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, wie DMF, bei einer Temperatur von zwischen  $25^{\circ}\text{C}$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $90^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0066]** Die Stufe D schließt die Reduktion eines Azids der Formel 5 ein, um ein Amin der Formel 6 zu erhalten. Die Azidierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Phosphin, wie Triphenylphosphin, in Gegenwart von Wasser; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $25^{\circ}\text{C}$  bis  $60^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

Schema 15



**[0067]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 15 schließt die Stufe A die Reduktion eines Aldehyds der Formel 1 ein, um einen Alkohol der Formel 2 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Hydridreduktionsmittel, vorzugsweise einem Aluminiumhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid, oder einem Borhydrid, wie Natriumborhydrid; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0068]** Die Stufe B schließt die Silylierung eines Alkohols der Formel 2 ein, um einen Silylether der Formel 3 zu erhalten. Die Silylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Silylierungsreagens, vorzugsweise einem tert.-Butyldimethylsilylierungsreagens, wie tert.-Butyldimethylsilyltriflat; 2) einer schwachen Base, vorzugsweise einer Stickstoff enthaltenden Base, besonders bevorzugt einer Pyridinbase, wie 2,6-Lutidin; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $5^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0069]** Die Stufe C schließt die reduktive Hydrolyse eines Silylethers der Formel 3 ein, um einen Alkohol der Formel 4 zu erhalten. Die reduktive Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Lewisäurehydrid, vorzugsweise einem Aluminiumhydrid, wie Diisobutylaluminiumhydrid; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von

zwischen -100°C und 5°C, vorzugsweise bei -78°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0070]** Die Stufe D schließt die Oxidation eines Alkohols der Formel 4 ein, um einen Aldehyd der Formel 5 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsreagens, vorzugsweise einem milden Oxidationsreagens, wie den Kombinationen von Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin; Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex, DMSO und Triethylamin; und dem freien Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy und Diacetoxyiodbenzol; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 40°C, vorzugsweise von -20°C bis 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0071]** Die Stufe E schließt die Olefinierung eines Aldehyds der Formel 5 ein, um ein Dien der Formel 6 zu erhalten. Die Olefinierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem halogenierten Silylpropen, wie 1-Brom-1-trimethylsilyl-2-propen; 2) einem Chrom(II)-reagens, wie Chrom(II)-chlorid; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -100°C und 40°C, vorzugsweise bei 20°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

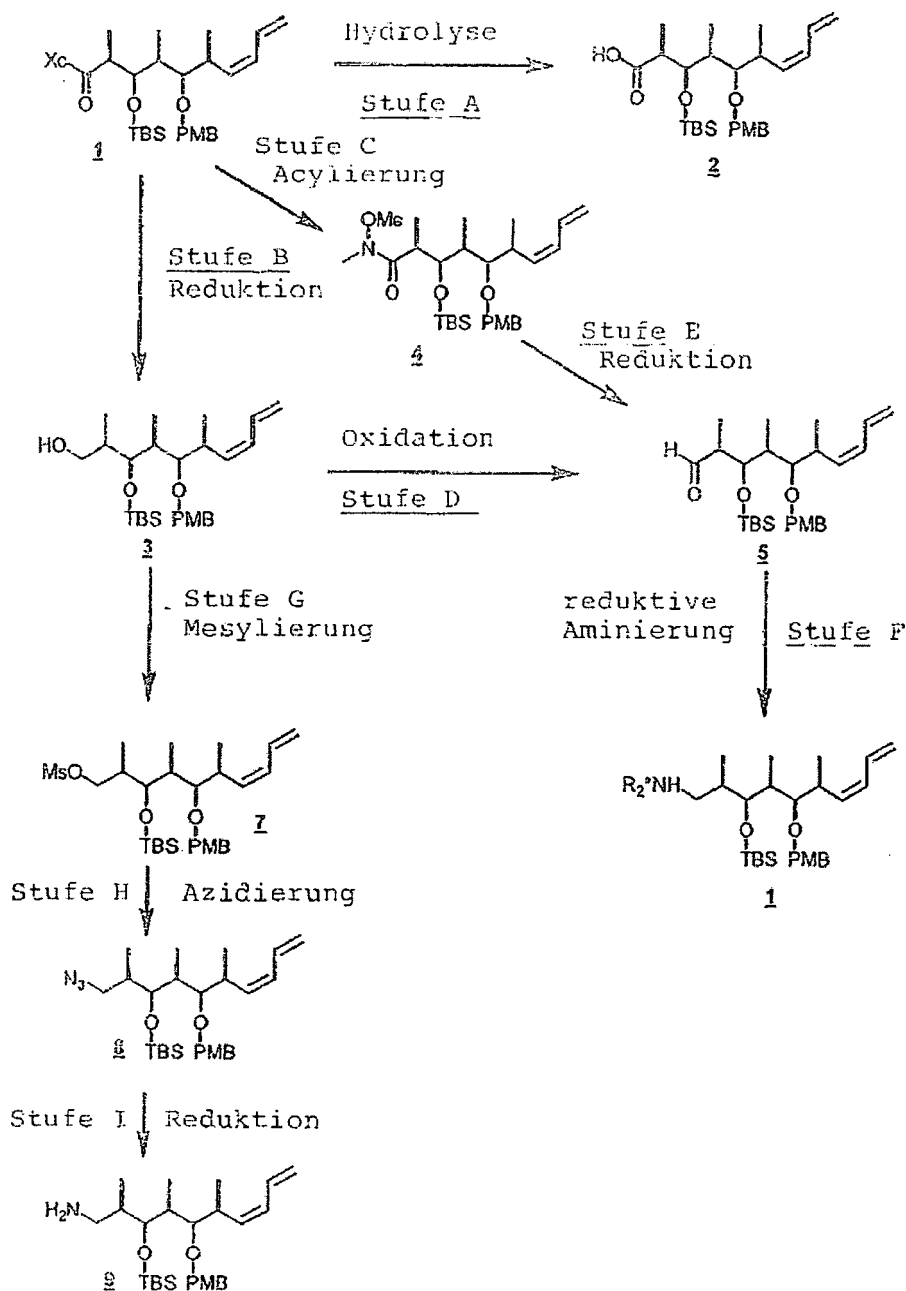
**[0072]** Die Stufe F schließt die Hydrolyse eines Diens der Formel 6 ein, um einen Alkohol der Formel 7 zu erhalten. Die Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer protischen Säure, vorzugsweise einem Wasserstoffhalogenid, wie Chlorwasserstoffsäure; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -10°C und 40°C, vorzugsweise bei 20°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde lang.

**[0073]** Die Stufe G schließt die Oxidation eines Alkohols der Formel 7 ein, um einen Aldehyd der Formel 8 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsreagens, vorzugsweise einem milden Oxidationsreagens, wie den Kombinationen von Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin; einem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex, DMSO und Triethylamin; und dem freien Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy und Diacetoxyiodbenzol; und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -78°C und 40°C, vorzugsweise von -20°C bis 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0074]** Die Stufe H schließt die Propionatadditionsreaktion eines Aldehyds der Formel 8 ein, um ein Imid der Formel 10 zu erhalten. Die Propionatadditionsreaktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Propionimid der Formel 9; 2) einer Lewis-Säure, vorzugsweise einer Bor enthaltenden Lewis-Säure, wie Dibutylbortriflat; 3) einer schwachen Base, vorzugsweise einer Aminbase, wie Triethylamin; und 4) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -100°C und 20°C, vorzugsweise von -78°C bis 0°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0075]** Die Stufe I schließt die Silylierung eines Alkohols der Formel 10 ein, um einen Silylester der Formel 11 zu erhalten. Die Silylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Silylierungsreagens, vorzugsweise einem tert.-Butyldimethylsilylierungsreagens, wie tert.-Butyldimethylsilyltriflat; 2) einer schwachen Base, vorzugsweise einer Stickstoff enthaltenden Base, besonders bevorzugt einer Pyridinbase, wie 2,6-Lutidin; und 3) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen -100°C und 5°C, vorzugsweise bei -20°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

Schema 16



**[0076]** In Bezug auf die einzelnen Stufen in Schema 16 schließt die Stufe A die Hydrolyse eines Imids der Formel 1 ein, um eine Carbonsäure der Formel 2 zu erhalten. Die Hydrolyse wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einer starken Base, vorzugsweise einem Hydroxidsalz, wie Lithiumhydroxid; 2) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Peroxid, wie Wasserstoffperoxid; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise von -10°C bis 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 18 Stunden lang.

**[0077]** Die Stufe B schließt die Reduktion eines Imids der Formel 1 ein, um einen Alkohol der Formel 3 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Hydridreduktionsmittel, wie Lithiumborhydrid; 2) einem protischen organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Niederalkanol, wie Ethanol; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen -20°C und 40°C, vorzugsweise bei 25°C, über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 18 Stunden lang.

**[0078]** Die Stufe C schließt die Acylierung eines Imids der Formel 1 ein, um ein Amid der Formel 4 zu erhalten. Die Acylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid; 2) einem alu-

miniumorganischen Reagens, wie Trimethylaluminium; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0079]** Die Stufe D schließt die Oxidation eines Alkohols der Formel 3 ein, um einen Aldehyd der Formel 5 zu erhalten. Die Oxidation wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem milden Oxidationsreagens, wie den Kombinationen von Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin; einem Schwefelttrioxid-Pyridin-Komplex, DMSO und Triethylamin; und dem freien Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy und Diacetoxyiodbenzol und 2) einem inerten organischen Lösemittel, vorzugsweise einem polaren organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 3 Stunden lang.

**[0080]** Die Stufe E schließt die Reduktion eines Amids der Formel 4 ein, um einen Aldehyd der Formel 5 zu erhalten. Die Reduktion wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Metallhydrid, vorzugsweise einem Aluminiumhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid und 2) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  und  $10^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

**[0081]** Die Stufe F schließt die reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel 5 ein, um ein Amin der Formel 6 zu erhalten. Die reduktive Aminierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Amin der Formel  $\text{R}_5\text{NH}_2$ , wobei  $\text{R}_5$  wie oben definiert ist; 2) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Hydrid, besonders bevorzugt einem Borhydridsalz, wie Natriumborhydrid und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem protischen organischen Lösemittel, wie Ethanol, bei einer Temperatur von zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $5^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0082]** Die Stufe G schließt die Mesylierung eines Alkohols der Formel 3 ein, um ein Mesylat der Formel 7 zu erhalten. Die Mesylierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) Methansulfonylchlorid; 2) einer Base, vorzugsweise einer Aminbase, wie Triethylamin; und 3) einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $5^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 8 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden lang.

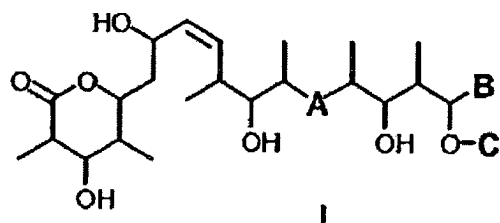
**[0083]** Die Stufe H schließt die Azidierung eines Mesylats der Formel 7 ein, um ein Azid der Formel 8 zu erhalten. Die Azidierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Azidsalz, wie Natriumazid; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, wie DMF, bei einer Temperatur von zwischen  $25^{\circ}\text{C}$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $90^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0084]** Die Stufe I schließt die Reduktion eines Azids der Formel 8 ein, um ein Amin der Formel 9 zu erhalten. Die Azidierung wird durchgeführt in Gegenwart von: 1) einem Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Phosphin, wie Triphenylphosphin, in Gegenwart von Wasser; und 2) einem polaren organischen Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $25^{\circ}\text{C}$  bis  $60^{\circ}\text{C}$ , über einen Zeitraum von zwischen 10 Minuten und 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden lang.

**[0085]** Obwohl das Produkt von jeder oben beschriebenen Reaktion gereinigt werden kann, wenn dies gewünscht wird, durch herkömmliche Techniken, wie Chromatographie oder Umkristallisation (wenn es ein Feststoff ist), wird das Rohprodukt einer Reaktion vorteilhaft in der folgenden Reaktion ohne Reinigung eingesetzt.

**[0086]** Wie den Leuten vom Fach ersichtlich ist, enthalten die Verbindungen der Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome. Es sollte daher verstanden werden, dass die einzelnen Stereoisomere unter den Schutzbereich dieser Erfindung fallend betrachtet werden.

**[0087]** Insbesondere erstreckt sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



wobei

A steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2-$ ;

B steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$  oder Ar;

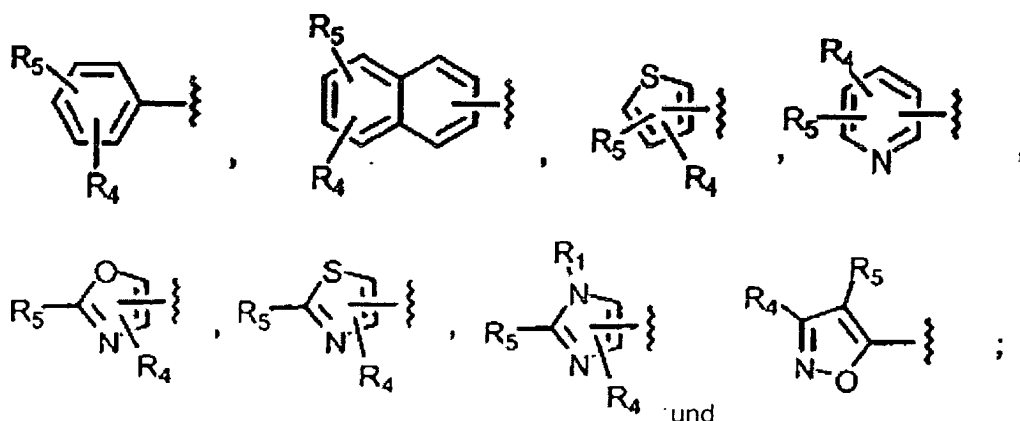
C steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;

$\text{R}_1$  steht für H oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl;

$\text{R}_2$  steht für H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkynyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;

$\text{R}_3$  steht für  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;

Ar für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



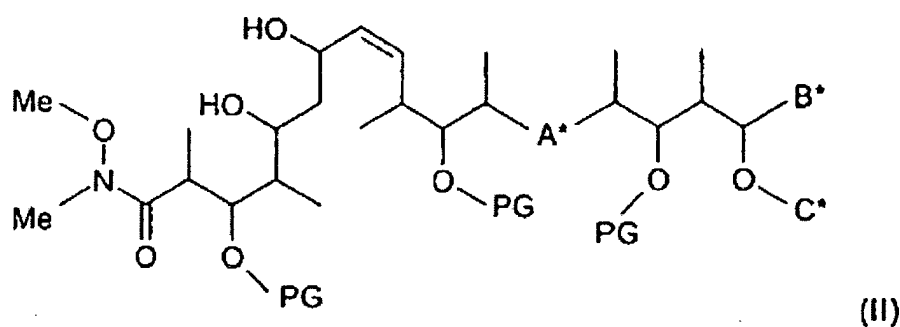
$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$

unabhängig

stehen für H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, OH,  $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$ ; und

n für 1 oder 2 steht;

wobei eine Verbindung der Formel II



**[0088]** wobei die Gruppen  $\text{A}^*$ ,  $\text{B}^*$  und  $\text{C}^*$ , den Gruppen A, B und C entsprechen, wie für die Verbindung der Formel 1 definiert, mit der Ausnahme, dass in dem Fall, dass diese Gruppen freie Hydroxygruppen enthalten, dann die Kennzeichnung mit dem Stern (z.B.  $\text{A}^*$ ) angibt, dass diese Gruppen geschützt sind mit säurelabilen Schutzgruppen (z.B. TBS), und PG für eine Schutzgruppe steht, z.B. TBS, hydrolysiert und cyclisiert wird durch Umsetzung mit einer protischen Säure, vorzugsweise einer wässrigen protischen Säurelösung, vorzugsweise einer wässrigen Halogenwasserstoffsäure, wie wässrigem Chlorwasserstoff, in einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Gemisch von polaren organischen Lösemitteln, vorzugsweise einem Gemisch eines aliphatischen Alkohols und eines Ethers, wie Methanol und Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $20^\circ\text{C}$  bis  $25^\circ\text{C}$ , über einen Zeitraum von 8 Stunden und 7 Tagen, vorzugsweise zwischen 16 und 72 Stunden, besonders bevorzugt zwischen 24 und 48 Stunden; und wobei jegliche Schutzgruppen in einem geschützten Derivat von einer Verbindung der Formel I anschließend



entfernt werden.

**[0089]** Wie oben angegeben, sind alle Verbindungen der Formel I Antitumormittel und sind daher nützlich bei der Hemmung oder Inhibierung des Wachstums von verschiedenen Lymphomen, Sarkomen, Karzinomen, Myelomen und Leukämiezelllinien. Die Antitumoraktivität oder -wirksamkeit der Verbindung der Formel I kann gezeigt werden durch den Einsatz des Anchorage Dependent Growth Monolayer Assays (ADGMA), der den Wachstumshemmeeffekt von Testverbindungen auf die Proliferation von adhärenenten oder anhaftenden Zellmonoschichten misst. Dieser Assay oder Test wurde an den 60 Zelllinientest, der von dem National Cancer Institute (NCI) verwendet wird, mit den folgenden Modifikationen angepasst: 1) Vier Zelllinien stellvertretend für die wichtigen Tumortypen, nämlich das MIP 101 Kolonkarzinom, HCT 116 Kolonkarzinom, 1A9 Ovariarkarzinom und 1A9PTX22 Ovariarkarzinom, wurden eingesetzt; und 2) ein Tetrazoliumderivat, nämlich MTT, wurde verwendet, um die Zelldichte zu bestimmen.

**[0090]** Der ADGMA vergleicht die Anzahl von lebensfähigen Zellen nachdem sie 3 Tage lang einer Testverbindung ausgesetzt wurden in Bezug auf die Anzahl von Zellen, die zu dem Zeitpunkt vorliegen als die Testverbindung zugegeben wurde. Die Zellenlebensfähigkeit wird gemessen unter Verwendung eines Tetrazoliumderivats, nämlich 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid (MTT), das metabolisch in Gegenwart eines Elektronenkupplungsagenzes (PMS; Phenazinmethosulfat) reduziert wird durch lebensfähige Zellen zu einem wasserlöslichen Formazanderivat. Die Absorption bei 540 nm (A540) des Formazanderivats ist proportional zu der Anzahl von lebenden Zellen. Der  $IC_{50}$ -Wert für eine Testverbindung ist die Konzentration einer Verbindung, die benötigt wird, um die Zellzahl am Schluss auf 50% der Endkontrollzellanzahl zu reduzieren. Wenn die Zellproliferation inhibiert oder gehemmt wird, definiert der Assay oder Test die Verbindungen als cytostatisch (Zellenanzahl nach 3 Tagen Verbindungsinkubation > Zellenanzahl zum Zeitpunkt der Zugabe der Verbindung) oder cytotoxisch (Zellenanzahl nach 3 Tagen Verbindungsinkubation < Zellenanzahl zum Zeitpunkt der Zugabe der Verbindungen).

**[0091]** Die HCT 116 Kolonkarzinomzelllinie wurde erhalten von der Amerikanischen Kultursammlung (ATCC (American Type Culture Collection), Rockville, MD). Die MIP 101 Kolonkarzinomzelllinie wurde erhalten von Dr. Robert Kramer (Bristol Meyers Squibb) und wurde vorgehend beschrieben (RM Niles, SA Wilhelm, GD JR Steele, B Burke, T Christensen, D Dexter, MJ O'Brien, P Thomas, N Zamcheck, Isolation and characterization of an undifferentiated human colon carcinoma cell line (MIP-101), Cancer Invest. 1987; 5(6): 545-552.). Die 1A9 und die 1A9PTX22 Ovariartumorzelllinien wurden erhalten von Dr. Tito Fojo, Medicine Branch, Division of Clinical Sciences, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892. Die 1A9 Zelllinie ist ein Klon der Ovariarkarzinomzelllinie A2780 (P Giannakakou, DL Sackett, Y-K Kang, Z Zhan, JTM Butters, T Fojo, MS Poruchynsky, Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant  $\delta$ -tubulins that impaired paclitaxel-driven polymerization, J. Biol. Chem. 1997, 272(4): 17118-17125). Die 1A9PTX22 Unterlinie wurde isoliert als ein einzelner Klon aus der 1A9 Zelllinie in einer Einzelstufenselektion indem sie gegen 5 ng/ml Paclitaxel in Gegenwart von 5  $\mu$ g/ml Verapamil ausgesetzt wurde. Alle Zelllinien wurden verwendet zwischen Durchgängen 4-20 nach einem Tauen. Die MIP-101 Kolonkarzinom-, HCT 116 Kolonkarzinom-, 1A9 Ovariarkarzinom- und 1A9PTX22 Ovariarkarzinomzelllinien werden erhalten und plattiert in RPMI 1640 Medium, das 10% fetales Rinderserum enthielt.

**[0092]** Die Zellen werden trypsinisiert und gezählt unter Verwendung eines Hemacytometers, um Zellkonzentrationen zu bestimmen. Die Zellen wurden dann plattiert in ihren jeweiligen Erhaltungsmedien (200  $\mu$ l/Vertiefung) in Platten mit 96 Vertiefungen bei den folgenden Konzentrationen: MIP-101, 2000 Zellen/Vertiefung; HCT 116, 2000 Zellen/Vertiefung; 1A9, 10000 Zellen/Vertiefung und 1A9PTX22, 10000 Zellen/Vertiefung. Die Anzahl von Zellen/Vertiefung wurde in vorhergehenden Experimenten bestimmt und führte zu 75-90% Konfluenz am Tag 4 nach dem Plattieren. Die Zelldichten am Anfang, einen Tag nach dem Plattieren getestet, weisen ungefähr 0,10-0,20 A540 größere Absorptionseinheiten auf als die bloßen Medien oder Blindmedien. Platten mit 96 Vertiefungen werden am Tag 0 beimpft, und die Testverbindungen werden am Tag 1 zugegeben. Eine Platte „Zeit 0“ wurde erzeugt, die nur Medien in der Reihe A erhielt und eine Zelllinie/Reihe in den Reihen B-E. Die Platte „Zeit 0“ wurde 24 Stunden nach dem Plattieren verarbeitet (zu der Zeit, als die Arzneimittel zu den experimentellen Platten gegeben wurden), wie folgt: 5  $\mu$ l der MTT Stammlösung (0,5 mg/ml in PBS) wurden zu jeder Vertiefung gegeben und dann 3 Stunden lang bei 37°C inkubiert, 5% CO<sub>2</sub>, in einer befeuchteten Umgebung. Die Medien wurden dann vorsichtig und vollständig entfernt. Die Platten ließ man im Dunkeln trocknen. DMSO (Dimethylsulfoxid) wurde zu jeder Vertiefung (100  $\mu$ l/Vertiefung) zugegeben, und die Platten wurden 2 Stunden lang auf einen Orbitalschüttler gegeben. Die Platten wurden eingelesen in den Leser für eine Platte mit 96 Vertiefungen bei 540 nm in einem Plattenleser von Molecular Devices unter Verwendung der Softmax Version 2.35 im Absorptionsmodus-Endpoint L-1, unter Verwendung von DMSO als Leerwert oder Blindwert. Ein Tag nach dem Plattieren wurden die Testverbindungen (in einer Endverdünnung von 1:10) zu den

Testplatten gegeben und nachfolgend 10 Mal reihenverdünnt. Die Kontrollplatte erhielt nur eine 1:10 Verdünnung des Lösemittels (10% DMSO/90% RPMI 1640). 3 Tage nach der Zugabe der Testverbindungen wurden alle experimentellen Platten und die Kontrollplatte verarbeitet, wie oben beschrieben für die Platte „Zeit 0“. Die  $IC_{50}$ -Werte wurden bestimmt aus graphischen Auftragungen des prozentuellen Nettowachstums als Funktion einer Verbindungskonzentration. Das prozentuelle Nettowachstum wird berechnet als  $(Zelle + Arzneimittel A_{540} - Anfangs-540 / Zelle + Arzneimittelträger 540 - Anfangs-540)$ .

**[0093]** Die folgenden  $IC_{50}$ -Werte (Mittelwert von 2 oder mehr getrennten Experimenten) in  $\mu M$  wurden erhalten:

Verbindung	MIP101	HCT116	1A9	1A9PTX22
Beispiel 1	20	13	4	6
Paclitaxel (eine bekannte antineoplastische Verbindung)	0,2	0,0003	0,047	0,001

**[0094]** Die genaue Dosierung der Verbindungen der Formel I, die eingesetzt wird zum Inhibieren oder Hemmen von Tumoren, hängt von mehreren Faktoren ab, die den Patienten, die Natur und den Schweregrad des Zustands, der behandelt wird, die Art oder den Weg der Verabreichung und die besondere eingesetzte Verbindung einschließen. Im Allgemeinen wird jedoch eine zufrieden stellende Inhibierung oder Hemmung von Tumoren erhalten, wenn eine Verbindung der Formel I parenteral verabreicht wird, z.B. intraperitoneal, intravenös, intramuskulär, subkutan, intratumoral oder rektal oder enteral, wie z.B. oral, vorzugsweise intravenös oder oral, besonders bevorzugt intravenös mit einer Einzeldosierung von 1-300 mg/kg Körpergewicht pro Zyklus (Zyklus = 3-6 Wochen) oder für die meisten größeren Primaten, in einer Einzeldosierung von 50-5000 mg pro Behandlungszyklus. Eine bevorzugte intravenöse Einzeldosierung pro 3-6 Wochen Behandlungszyklus beträgt 1-75 mg/kg Körpergewicht oder für die meisten größeren Primaten eine tägliche Dosierung von 50-1500 mg. Eine typische intravenöse Dosierung beträgt 45 mg/kg einmal alle 3 Wochen.

**[0095]** In der Regel wird eine geringe Dosis am Anfang verabreicht, und die Dosierung wird schrittweise erhöht, bis die optimale Dosierung für den Patienten unter der Behandlung bestimmt ist. Die obere Grenze der Dosierung ist die, die erhalten wird durch Nebeneffekte, und kann bestimmt werden durch Versuche an dem Patienten, der behandelt wird.

**[0096]** Die Verbindungen der Formel I können kombiniert werden mit ein oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, und, gegebenenfalls, ein oder mehreren anderen herkömmlichen pharmazeutischen Hilfsmitteln und enteral verabreicht werden, z.B. oral, in Form von Tabletten, Kapseln, Caplets, etc., oder parenteral, z.B. intraperitoneal oder intravenös, in der Form von sterilen injizierbaren Lösungen oder Suspensionen. Die enteralen oder parenteralen Zusammensetzungen können hergestellt werden durch herkömmliche Mittel oder Maßnahmen.

**[0097]** Die Verbindungen der Formel I können formuliert werden in enterale und parenterale pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Menge der wirksamen Substanz oder des Wirkstoffs enthalten, die wirksam ist zum Inhibieren oder Hemmen von Tumoren, wobei solche Zusammensetzungen in Einheitsdosierungsform und solchen Zusammensetzungen einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

**[0098]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können allein verabreicht werden oder zusammen oder in Kombination mit ein oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln, wobei eine mögliche Kombinationstherapie, die Form von fixen Kombinationen einnimmt oder die Verabreichung einer Verbindung der Erfindung und ein oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel, die abgestuft gegeben werden oder unabhängig voneinander gegeben werden, oder die kombinierte Verabreichung von fixen Kombinationen und ein oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln. Die Verbindungen der Erfindung können insbesondere verabreicht werden z.B. im Fall einer Tumorthherapie in Kombination mit einer Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie, eines operativen Eingriffs oder einer Kombination von diesen. Eine Langzeittherapie oder langfristige Therapie ist gleichfalls möglich wie eine Unterstützungstherapie im Zusammenhang mit anderen Behandlungsstrategien, wie oben beschrieben. Andere mögliche Behandlungen sind eine Therapie, um den Status des Patienten beizubehalten nach einer Tumorregrression oder sogar chemopräventiven Therapie, wie z.B. bei Patienten, bei denen ein Risiko besteht.

**[0099]** Therapeutische Mittel für eine mögliche Kombination sind insbesondere ein oder mehrere antiproliferative, cytostatische oder cytotoxische Verbindungen, z.B. ein chemotherapeutisches Mittel, oder mehrere Mittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die einschließt aber nicht beschränkt ist auf einen Inhibitor der Polyaminbiosynthese, einen Inhibitor einer Proteinkinase, insbesondere einer Serin/Threoninproteinkinase, wie Proteinkinase C, oder einer Tyrosinproteinkinase, wie der EGF-Rezeptortyrosinkinase, z.B. PK166, der VEGF Rezeptortyrosinkinase, z.B. PTK787, oder den PDGF Rezeptortyrosinkinase, z.B. ST1571, ein Cytokin, einen negativen Wachstumsregulator, wie TGF- $\beta$  oder IFN- $\beta$ , einen Aromataseinhibitor, z.B. Letrozol oder Anastrozol, einen Inhibitor der Wechselwirkung einer SH2 Domäne mit einem phosphorylierten Protein, Antiöstrogene, Topoisomerase I Inhibitoren, wie Irinotecan, Topoisomerase II Inhibitoren, Microtubuli-wirksame Mittel, z.B. Paclitaxel, (+)-Discodermolid oder ein Epothilon, wie Epothilon B, Alkylierungsmittel, antineoplastische Antimetaboliten, wie Gemcitabin oder Capecitabin, Platinverbindungen, wie Carboplatin oder Cisplatin, anti-angiogene Verbindungen, Gonadorelinagonisten, Anti-Androgene, Bisphosphonate, z.B. AREDIA® oder ZOMETA®, und Trastuzumab. Die Struktur der wirksamen Mittel, die durch Codenummern identifiziert werden, generische oder Handelsnamen, können entnommen werden aus der aktuellen Ausgabe des Standardwerks "The Merck Index" oder aus Datenbanken, z.B. Patents International (z.B. IMS World Publications).

**[0100]** Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I, Ia, Ib oder Ic bei der Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers oder bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung für die Behandlung einer Tumorerkrankung.

**[0101]** Die folgenden Beispiele zeigen stellvertretende Verbindungen, die durch diese Erfindung umfasst werden, und deren Synthese. Es sollte jedoch klar verstanden werden, dass dies nur zu Zwecken der Veranschaulichung dient.

#### Beispiel 1: Synthese von

(2R,3S,4R,5S,7S,8Z)-13-[[[(2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,5,7,11-tetrahydroxy-2,4,10,12-tetramethyl-8-tridecensäure- $\delta$ -lacton.

a) Herstellung von 1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-5-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-1-(methylamino)-L-arabinitol.

**[0102]** Eine Lösung von 2,4-Dideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-5-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-arabinose (2,8 g, 7,37 mmol) in THF (10 ml) wird langsam zu einer gerührten Lösung von Methylamin (14,7 ml, 29,5 mmol) in THF bei Raumtemperatur gegeben. Nach einem Rühren bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 20 Minuten werden Natriumtriacetoxymethylborhydrid (2,3 g, 11,05 mmol), gefolgt von Essigsäure (10 Tropfen) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach einem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc (100 ml) verdünnt und mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> (2  $\times$  30 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml), Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel mit MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/99) chromatographiert, um die gewünschte Verbindung als blasses viskoses Öl zu ergeben.

**[0103]** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$  7,25 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,70 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 18,76, 11,60 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 6,11, 2,45 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 9,16, 5,04 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 9,00, 7,47 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 11,59, 6,86 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,86 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,87 (d, J = 6,80, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

b) Herstellung von 2,4-Dideoxy-3,5-O-[(4-methoxyphenyl)methylen]-2,4-dimethyl-L-arabinitol.

**[0104]** Eine Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (5,33 g, 37,95 mmol) in THF (250 ml) wird auf -74°C gekühlt. 2,4-Dideoxy-3,5-O-[(4-methoxyphenyl)methylen]-2,4-dimethyl-L-arabinose (23,2 g, 87,88 mmol) in 50 ml THF wird tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten bei -70°C bis -74°C zugegeben. Die erhaltene Lösung wird bei diesem Temperaturbereich 1,5 Stunden lang gerührt und dann auf 0°C erwärmt. Die Reaktion wird gestoppt oder gequenchet mit 6 ml Wasser in 90 ml THF, 6ml 15% NaOH und 30 ml Wasser bei 0°C bis 10°C. Die organische Phase wird getrennt, und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3  $\times$  200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2  $\times$  300 ml), Salzlösung (2  $\times$  300 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Das gewünschte Produkt wird als ein klares Öl erhalten.

**[0105]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,8-3,65 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (sichtbar t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,17-1,92 (m, 3H), 1,05 (d, J = 7,16 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

c) Herstellung von 2,4-Dideoxy-1-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-3,5-O-[(4-methoxyphenyl)methylen]-2,4-dimethyl-L-arabinitol.

**[0106]** Eine Lösung von 2,4-Dideoxy-3,5-O-[(4-methoxyphenyl)methylen]-2,4-dimethyl-L-arabinitol (24,5 g, 92,48 mmol), 2,6-Lutidin (17,84 g, 166,46 mmol) und Methylenchlorid (400 ml) wird auf -20°C gekühlt. TBSOTf (36,67 g, 138,72 mmol) wird während 30 Minuten zugegeben. Nach einem Rühren für weitere 2 Stunden bei 0°C wird das Gemisch mit Ether (400 ml) verdünnt, mit wässrigem NaHSO<sub>4</sub> Salzlösung gewaschen, und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt das gewünschte Produkt (30 g, 86%) als weißen Feststoff.

**[0107]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,37 d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 11,3, 4,9, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 2H), 0,90 (d, J = 7,54 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,004 (s, 6H).

d) Herstellung von 2,4-Dideoxy-1-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-3-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-arabinitol.

**[0108]** Eine Lösung von 2,4-Dideoxy-1-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-3,5-O-[(4-methoxyphenyl)methylen]-2,4-dimethyl-L-arabinitol (29 g, 76,3 mmol) und Methylenchlorid (500 ml) wird auf -73°C gekühlt, und DIBAL (1,0 M in Hexan, 763 ml, 763 mmol) wird tropfenweise über einen Zeitraum von 1,5 Stunden zugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei -78°C wird das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt. Die Reaktion wird sehr langsam gestoppt mit gesättigtem Rochelle-Salz. Die Lösung wird getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Die kombinierte oder vereinigte organische Phase wird mit Salzlösung (2 × 200 ml) gewaschen und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt das gewünschte Produkt als klares Öl.

**[0109]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,50 (dd, J = 26,4, 10,9, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,44 (m, 5H), 2,75 (sichtbar t, J = 5,80, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 0,87-0,84 (m, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,825 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 0,00 (s, 6H).

e) Herstellung von 2,4-Dideoxy-5-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-3-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-lyxose.

**[0110]** Eine Lösung von 2,4-Dideoxy-1-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-3-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-arabinitol (10,77 g, 28,19 mmol), DMSO (30 ml), NEt<sub>3</sub> (11,39 g, 112,76 mmol) und Methylenchlorid wird auf -10°C gekühlt und mit SO<sub>3</sub>-Pyr (13,45 g, 84,58 mmol) in DMSO (60 ml) 40 Minuten lang behandelt. Nach zusätzlichen 2 Stunden bei 0°C wird das Gemisch mit Ether (300 ml) verdünnt, mit 1 M wässrigem NaHSO<sub>4</sub> (100 ml) Salzlösung (100 ml) gewaschen, und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie (5% Ethylacetat in Hexan) ergibt das gewünschte Produkt als ein farbloses Öl.

**[0111]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 9,70 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 20,7, 10,9 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 7,91, 3,76, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56-3,44 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,16 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 8 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,002 (s, 6H).

f) Herstellung des (1,1-Dimethylethyl)[[(2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dimethyl-5,7-octadienyl]oxy]dimethyl-silans.

**[0112]** Eine Suspension, bestehend aus CrCl<sub>2</sub> (12,93 g, 105,38 mmol) und 700 ml wasserfreiem THF wird auf 0°C gekühlt. 2,4-Dideoxy-5-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-3-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-lyxose (8,9 g, 23,42 mmol) in 40 ml THF wird tropfenweise zugegeben. (1-Bromoallyl)trimethylsilan (22,61, 117,1 mmol) wird pur zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 10°C gekühlt. Methanol (270 ml) und 6 N wässriges KOH (550 ml) werden nacheinander zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur unterhalb von 20°C gehalten wird während der Zugabe. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 × 400 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt die gewünschte Verbindung als klares Öl.

**[0113]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,61 (dt, J = 16,96, 10,92 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 10,92 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 10,55 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 33,5, 17,0 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 27,5, 9,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,32 (m, 3H), 2,97-2,82 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,16 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,001 (s, 6H).

g) Herstellung von (2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dimethyl-5,7-octadien-1-ol.

**[0114]** Eine Lösung von (1,1-Dimethylethyl)[[(2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dimethyl-5,7-octadienyl]oxy]dimethylsilan (6,74 g, 16,68 mmol) und THF (70 ml) wird auf 0°C gekühlt. 4 N wässrige HCl (70 ml) wird zu der Lösung tropfenweise gegeben, um die Reaktionstemperatur bei weniger als 5°C zu halten. Das Gemisch wird bei 0°C 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wird gequenchet oder die Reaktion gestoppt durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaCO<sub>3</sub>. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt die gewünschte Verbindung als klares Öl.

**[0115]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (dt, J = 21,5, 11,3 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 11,31 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 10,55 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 34,3, 16,95 Hz, 2H), 4,53 (dd, J = 36,6, 10,9, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 5,7, 3,8 Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

h) Herstellung von (2R,3S,4S,5Z)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dimethyl-5,7-octadienal.

**[0116]** Eine Lösung von (2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dimethyl-5,7-octadien-1-ol (2,0 g, 6,9 mmol), DMSO (2,1 ml), NEt<sub>3</sub> (2,79 g, 27,59 mmol) und Methylenchlorid (20 ml) wird auf 0°C gekühlt und mit SO<sub>3</sub>-Pyr (3,29 g, 20,69 mmol) und DMSO (8 ml) 10 Minuten lang behandelt. Nach weiteren 2 Stunden bei 0°C wird das Gemisch mit Ether (200 ml) verdünnt, mit 1 M wässriger NaHSO<sub>4</sub> (100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie (1 % bis 10% Ethylacetat in Hexan) ergibt die gewünschte Verbindung als farbloses Öl.

**[0117]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 9,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (dt, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 5,45 (t, J = 10,55 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 30,9, 16,95 Hz, 2H), 4,475 (dd, J = 18,5, 10,9, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

i) Herstellung von

(4R)-3-[(2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-3-Hydroxy-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon.

**[0118]** Eine Lösung von (R)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (2,18 g, 9,34 mmol) und Methylenchlorid (15 ml) wird auf -20°C gekühlt. (n-Bu)<sub>2</sub>BOTf (1,0 M in DCM, 8,7 ml, 8,7 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Die Reaktion lässt man auf 0°C erwärmen. NEt<sub>3</sub> (1,15 g, 11,34 mmol) wird zugegeben, und das Gemisch wird 1 Stunde lang bei 0°C gerührt, dann auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von (2R,3S,4S,5Z)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dimethyl-5,7-octadienal (1,95 g, 6,77 mmol) in DCM (10 ml) wird bei -70°C 10 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Nach 1 Stunde bei -74°C wird das Gemisch auf 0°C erwärmt. Die Reaktion wird gequenchet oder gestoppt mit einem Puffer bei pH 7 (15 ml). Das Gemisch wird langsam mit einer Lösung von 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in MeOH (1:2, 15 ml) bei 0°C behandelt, 40 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und konzentriert. Der Rückstand wird mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>, Salzlösung gewaschen und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt die gewünschte Verbindung als klares Öl.

**[0119]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,38-7,16 (m, 7H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,69 (dt, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 10,55 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 30,1, 16,95 Hz, 2H), 4,53 (dd, J = 98,7, 10,9, 2H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 13,6, 9,8 Hz, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ 176,8, 159,0, 152,7, 135,6, 135,1, 132,5, 130,7, 129,5, 129,4, 129,3, 128,9, 127,4, 117,7, 113,6, 86,3, 74,3, 73,8, 66,0, 55,3, 55,0, 40,6, 37,8, 37,7, 35,8, 18,14, 13,28.

j) Herstellung von

((4R)-3-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon.

**[0120]** Eine Lösung von (4R)-3-[(2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-3-Hydroxy-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]

-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon (3,4 g, 6,53 mmol), 2,6-Lutidin (3,5 g, 32,65 mmol) und Methylenchlorid (100 ml) wird auf 0°C gekühlt. TBSOTf (7,12 g, 26,94 mmol) wird über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben, und das erhaltene Gemisch lässt man über Nacht bei 0°C reagieren. Das Gemisch wird mit Ether (300 ml) verdünnt, mit wässrigem NaHSO<sub>4</sub> Salzlösung gewaschen und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt die gewünschte Verbindung als Öl.

**[0121]** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,25-7,05 (m, 7H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,58 (dt, J = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 10,55 Hz, 1H), 5,10-5,01 (m, 3H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 7,5, 3 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,6, 9,8 Hz, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,035 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

k) Herstellung von (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-7,9-decadiensäure.

**[0122]** Eine Lösung von (4R)-3-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon), THF (15 ml) und Wasser (5 ml) wird auf 10°C gekühlt. Wasserstoffperoxid (50%, 20 ml) wird tropfenweise zugegeben, gefolgt von der Zugabe von LiOH (0,575 g). Das Gemisch wird bei 10°C über Nacht gelagert. Die Reaktion wird gequenchet oder gestoppt durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Das Gemisch wird angesäuert durch die Zugabe von wässriger HCl (12 M) bis zu pH 1, dann mit Ether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Eine Flash-Chromatographie ergibt die gewünschte Verbindung als einen weißen Feststoff.

**[0123]** δ 7,26 (d, J = 8,7, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,69 (dt, J = 17,0, 10,9 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 10,55 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 29,4, 10,2 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,25 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (d, J = 7,9 Hz, 6H).

l) Herstellung von

1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-1-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-5-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-arabinitol.

**[0124]** Zu einer Lösung von 1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-5-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-1-(methylamino)-L-arabinitol (1,23 g, 3,1 mmol) und (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-7,9-decadiensäure (1,14 g, 2,4 mmol) in DMF (20 ml) bei Raumtemperatur wurden Benzotriazol-1-yl-oxyl-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) (2,12 g, 4,8 mmol) und DIEA (1,86 g, 14,4 mmol) gegeben. Nach einem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird das Reaktionsgemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/EtOAc (90/10) gereinigt, um das gewünschte Produkt als ein blasses viskoses Öl zu ergeben.

**[0125]** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ 7,22-7,17 (m, 4H), 6,83-6,76 (m, 4H), 6,70-6,59 (m, 1H), 5,96 (t, J = 10,20 Hz, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,35-4,34 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 9,04, 4,90 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 3,47-3,39 (m, 3H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,06 (t, J = 6,03 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,16 Hz, 3H), 0,95-0,88 (m, 12H), 0,85-0,81 (m, 12H), 0,72 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), -0,04 (s, 3H).

m) Herstellung von

1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-1-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-2,4-dimethyl-L-arabinitol.

**[0126]** Zu einer Lösung, bestehend aus 1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-1-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-5-O-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2,4-dimethyl-L-arabinitol (1,9 g, 2,2 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) und H<sub>2</sub>O (1 ml) bei Raumtemperatur wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (2,53 g, 11,1 mmol) gegeben. Nach 10 Minuten rühren

bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/EtOAc (90/10) gereinigt, um das gewünschte Produkt als weißen Feststoff zu ergeben.

**[0127]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,57-6,45 (m, 1H), 6,03 (t,  $J = 11,24$  Hz, 1H), 5,20 (d,  $J = 10,93$  Hz, 1H), 5,13 (d,  $J = 16,95$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 9,78$  Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 4H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,07 (t,  $J = 7,16$  Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,52 (s, 1H), 0,98 (d,  $J = 7,16$  Hz, 3H), 0,96 (d,  $J = 7,16$  Hz, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,77$  Hz, 3H), 0,83-0,77 (m, 21H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

n) Herstellung von

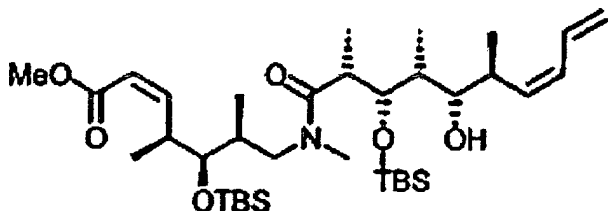
1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-1-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl)methylamino]-2,4-dimethyl-L-arabinitol.

**[0128]** Zu einer Lösung, bestehend aus 1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-1-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl)methylamino]-2,4-dimethyl-L-arabinitol (1,8 g, 2,94 mmol), 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (86 mg, 0,57 mmol) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) bei Raumtemperatur wird Iodbenzoldiacetat (BAIB) (1,13 g, 3,51 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, bis ein DC (Hexan/EtOAc 95:5) den gesamten Verbrauch des Ausgangsmaterials anzeigt. Das Gemisch wird verdünnt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) und nacheinander mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 ml), 1 M  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml), dann Salzlösung (20 ml) gewaschen. Die Lösung wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Das gewünschte Produkt wird als ein Öl erhalten und wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

**[0129]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  9,62 (d,  $J = 2,62$  Hz, 1H), 6,52 (td,  $J = 10,93, 16,95$  Hz, 1H), 6,03 (t,  $J = 10,92$  Hz, 1H), 5,25-5,02 (m, 3H), 4,03 (q,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 3,72 (q,  $J = 5,65$  Hz, 1H), 3,46 (d,  $J = 7,91$  Hz, 1H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,63 (q,  $J = 7,53$  Hz, 1H), 2,46 (td,  $J = 2,63, 5,27$  Hz, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 1H), 1,19-1,47 (m, 4H), 1,02-0,96 (m, 6H), 0,83-0,73 (m, 24H), 0,00-0,05 (m, 12H),

o) Herstellung von

(2Z,4S,5S,6S)-5-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl)methylamino]-4,6-dimethyl-2-heptensäuremethylester.



**[0130]** Zu einer Lösung, bestehend aus Bis(2,2,2-trifluorethyl)-2,2,5-(methoxycarbonylmethyl)phosphonat (715 mg, 2,25 mmol), 18-Krone-6 (453 mg, 1,7 mmol) und Toluol (5 ml) bei  $-20^\circ\text{C}$  wird langsam eine Lösung vom Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (0,5 M in Toluol, 4,5 ml, 2,25 mmol) gegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  wird das Gemisch auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlt, und eine Lösung von 1,2,4-Trideoxy-3-O-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-1-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl)methylamino]-2,4-dimethyl-L-arabinitol (711 mg, 0,85 mmol) in Toluol (3 ml) wird langsam zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, woraufhin das Gemisch mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) gequenchet oder gestoppt wurde und mit EtOAc ( $3 \times 20$  ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), konzentriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/EtOAc (90/10) gereinigt, um die gewünschte Verbindung als dickes farbloses Öl zu ergeben.

**[0131]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,60-6,47 (m, 1H), 6,31 (t,  $J = 12,06$  Hz, 1H), 6,04 (t,  $J = 10,92$  Hz, 1H), 5,69 (dd,  $J = 11,30, 3,01$  Hz, 1H), 5,24 (t,  $J = 10,55$  Hz, 1H), 5,13 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H), 5,04 (d,  $J = 10,17$  Hz, 1H), 4,05 (dd,  $J = 8,29, 4,52$  Hz, 1H), 3,93 (dd,  $J = 8,24, 4,14$  Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52 (d,  $J = 7,91$  Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,60 (dd,  $J = 14,32, 3,77$  Hz, 1H), 1,17 (d,  $J = 3,01$  Hz, 1H), 0,99 (d,  $J = 7,06$  Hz, 3H), 0,96 (d,  $J = 4,14$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J = 4,03$  Hz, 3H), 0,83 (s, 18H), 0,79-0,74 (m, 6H), 0,03-0,00 (m, 12H).

## p) Herstellung von

(2Z,4S,5S,6S)-7-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,6-dimethyl-2-heptensäuremethylester.

**[0132]** Zu einer Lösung von (2Z,4S,5S,6S)-5-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-4,6-dimethyl-2-heptensäuremethylester (1,8 g, 2,7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) bei Raumtemperatur wird Trichloracetylisocyanat (763 mg, 4,05 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in MeOH (10 ml) gelöst, und dann wird  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,4 g) zugegeben. Nach einem Rühren bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 2 Stunden wird das Gemisch im Vakuum konzentriert, dann durch Säulenchromatographie mit Kieselgel, mit Hexan/EtOAc (70/30) eluiert, gereinigt, um die gewünschte Verbindung (1,77 g, 92,4%) als farblosen glasigen Feststoff zu ergeben.

**[0133]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,65 (td,  $J = 10,87, 16,71$  Hz, 1H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,01 (t,  $J = 10,87$  Hz, 1H), 5,80 (dd,  $J = 11,67, 8,04$  Hz, 1H), 5,42 (q,  $J = 11,11$  Hz, 1H), 5,21-5,51 (m, 2H), 4,94 (t,  $J = 5,51$  Hz, 1H), 4,83 (dd,  $J = 8,51, 3,46$  Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,08 (dd,  $J = 7,88, 3,15$  Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J = 7,56, 1,42$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,54 (t,  $J = 3,63$  Hz, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,87 (t,  $J = 7,10$  Hz, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,09 (d,  $J = 3,62$  Hz, 3H), 1,08 (d,  $J = 3,74$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J = 8,36$  Hz, 3H), 1,10 (d,  $J = 6,94$  Hz, 3H), 0,94 (s, 18H), 0,86 (d,  $J = 7,25$  Hz, 3H), 0,83 (d,  $J = 6,94$  Hz, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

## q) Herstellung von

(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-hydroxy-2,4-dimethyl-5-heptenyl]-N,2,4,6-tetramethyl-7,9-decadienamid.

**[0134]** Zu einer Lösung von (2Z,4S,5S,6S)-7-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,6-dimethyl-2-heptensäuremethylester (1,77 g, 2,5 mmol) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml), gekühlt auf  $-78^\circ\text{C}$ , wurde eine Lösung gegeben, bestehend aus Diisobutylaluminumhydrid (1,0 M in Hexan, 7,5 ml, 7,5 mmol). Nach Rühren bei  $-40^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 4 Stunden wird das Gemisch gequencht oder die Reaktion gestoppt durch Zugabe von gesättigtem Kaliumnatriumtartrat (10 ml). Das Gemisch wird dann extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  ml). Die vereinigten organischen Phasen werden dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), im Vakuum konzentriert und chromatographiert unter Verwendung von Kieselgel, mit Hexan/EtOAc (70/30) eluiert, um die gewünschte Verbindung als farblosen glasigen Feststoff zu ergeben.

**[0135]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,68-6,60 (m, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 5,67-5,60 (m, 2H), 5,42 (t,  $J = 9,77$  Hz, 1H), 5,22 (d,  $J = 6,86$  Hz, 1H), 5,13 (d,  $J = 5,83$  Hz, 1H), 4,94 (t,  $J = 5,83$  Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,41-4,36 (m, 2H), 4,06 (dd,  $J = 7,41, 3,47$  Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,69 (dd,  $J = 13,24, 11,83$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 8,82, 4,25$  Hz, 1H), 3,48 (dd,  $J = 5,36, 2,36$  Hz, 1H), 3,07 (dd,  $J = 13,04, 4,25$  Hz, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,94$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H), 0,99 (d,  $J = 6,94$  Hz, 3H), 0,94 (s, 18H), 0,86 (d,  $J = 7,25$  Hz, 3H), 0,85 (d,  $J = 7,05$  Hz, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,09 (s, 6H).

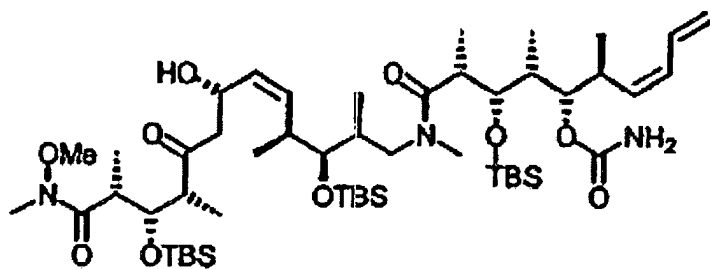
## r) Herstellung von

(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4-dimethyl-7-oxo-5-heptenyl]-N,2,4,6-tetramethyl-7,9-decadienamid.

**[0136]** Zu einer Lösung von Dess-Martin-Periodinan (199 mg, 0,47 mmol) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) bei Raumtemperatur wird eine Lösung gegeben von (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-hydroxy-2,4-dimethyl-5-heptenyl]-N,2,4,6-tetramethyl-7,9-decadienamid (200 mg, 0,29 mmol) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). Nach Rühren bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 1 Stunde wird das Gemisch gequencht durch Zugabe von gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml), gefolgt von gesättigtem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1 ml). Dieses Gemisch wird dann bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt und dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), im Vakuum konzent-



riert und dann chromatographiert (Kieselgel, eluiert mit Hexan/EtOAc 90/10), um die gewünschte Verbindung als einen farblosen glasigen Feststoff zu ergeben.



**[0137]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  6,61-6,47 (m, 2H), 5,94-5,83 (m, 1H), 5,30 (t,  $J = 9,80$  Hz, 1H), 5,11-5,00 (m, 2H), 4,81 (t,  $J = 5,66$  Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,95 (dd,  $J = 7,54, 3,02$  Hz, 1H), 3,44 (t,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,77 (t, 2,77 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,05-0,97 (m, 6H), 0,89 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,78-0,74 (m, 6H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), -0,04 (s, 3H).

#### s) Herstellung von

(2R,3S,4R,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,11-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-hydroxy-N-methoxy-N,2,4,10,12-pentamethyl-5-oxo-8-tridecenamide].

**[0138]** Zu einer Lösung von (+)- $\beta$ -Chlordiisopinocampheylboran (502 mg, 1,52 mmol) und Ether (1,3 ml), gekühlt auf  $-6^\circ\text{C}$ , wird  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,23 ml, 1,67 mmol) gegeben. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung von (2R,3S,4R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-methoxy-N-methyl-2,4-trimethyl-5-oxo-hexanamid und Ether (1,5 ml) gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  wird das Gemisch auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung von (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4-dimethyl-7-oxo-5-heptenyl]-N,2,4,6-tetramethyl-7,9-decadienamid (103 mg, 0,152 mmol) und Ether gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und dann bei  $-30^\circ\text{C}$  über Nacht. Das Reaktionsgemisch wird gequenchet oder die Reaktion gestoppt durch die nachfolgende Zugabe von MeOH (4 ml), einem Phosphatpuffer ( $\text{pH} = 7$ , 1,5 ml), dann  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, 1,0 ml) bei  $-78^\circ\text{C}$ . Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), im Vakuum konzentriert und dann chromatographiert (Kieselgel, eluiert mit Hexan/EtOAc 80/20), um die gewünschte Verbindung als einen farblosen, glasigen Feststoff zu ergeben.

**[0139]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,69-6,61 (m, 1H), 6,03 (t,  $J = 11,42$  Hz, 1H), 5,58 (t,  $J = 10,55$  Hz, 1H), 5,44-5,40 (m, 2H), 5,22-5,19 (m, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,95 (t,  $J = 6,06$  Hz, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,66-4,45 (m, 2H), 4,35 (dd,  $J = 8,24, 4,12$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 7,62, 3,20$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 3H), 2,89-2,76 (m, 4H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,15-1,11 (m, 6H), 1,10-1,08 (m, 6H), 1,03-1,00 (m, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

#### t) Herstellung von

(2R,3S,4S,5S,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,11-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5,7-dihydroxy-N-methoxy-N,2,4,10,12-pentamethyl-8-tridecenamid].

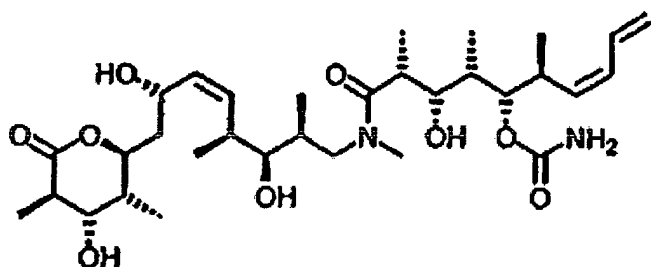
**[0140]** Tetramethylammoniumtriaceoxyborhydrid (182 mg, 0,69 mmol) wird zuerst in einer gemischten Lösung von THF/AcOH (1:1, 0,5 ml) gelöst. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf  $-30^\circ\text{C}$  gekühlt und dann wird langsam eine Lösung von (2R,3S,4R,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,11-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-hydroxy-N-methoxy-N,2,4,10,12-pentamethyl-5-oxo-8-tridecenamid (50 mg, 0,049 mmol) in THF/AcOH (1:1, 0,5 ml) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang bei  $-30^\circ\text{C}$  und über Nacht bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird gequenchet oder die Reaktion gestoppt durch Zugabe von gesättigtem Natriumkaliumtartrat (0,5 ml). Das Gemisch wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden neutralisiert durch Zugabe von gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$ , getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), im Vakuum konzentriert, dann chromatographiert (Kieselgel, eluiert mit Hexan/EtOAc 95/5), um die gewünschte Verbindung als einen farblosen, glasigen Feststoff zu ergeben.

**[0141]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,58-6,49 (m, 1H), 5,93-5,88 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 3H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,81 (t,  $J = 5,52$  Hz, 1H), 4,71 (dd,  $J = 8,51, 2,84$  Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,55-4,41 (m, 3H), 4,10 (d,  $J = 9,45$ , 1H), 3,96 (dd,  $J = 7,56, 2,99$  Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,83 (d,  $J = 7,72$  Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,07 (dd,  $J = 6,94, 2,21$  Hz, 3H), 0,98 (t,  $J = 7,56$  Hz, 3H), 0,93-0,88 (m, 6H), 0,83-0,80 (m, 18H), 0,75-0,69 (m, 9H), 0,06 bis -0,05 (m, 18H).

u) Herstellung von

(2R,3S,4R,5S,7S,8Z)-13-[[[(2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,5,7,11-tetrahydroxy-2,4,10,12-tetramethyl-8-tridecensäure- $\delta$ -lacton



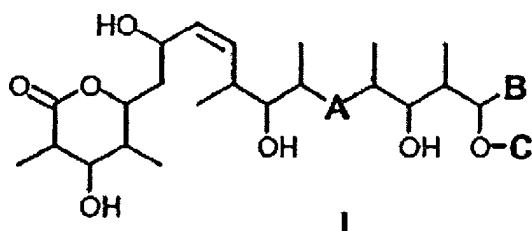
**[0142]**

(2R,3S,4S,5S,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,11-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5,7-dihydroxy-N-methoxy-N,2,4,10,12-pentamethyl-8-tridecenamid (115 mg, 0,114 mmol) wird gelöst in einer Lösung, bestehend aus Isopropanol (15 ml) und HCl (4 N, 12 ml) bei Raumtemperatur. Nach 60 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt, und mit EtOAc (50 ml) verdünnt. Die Lösung wird neutralisiert durch Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$  in sehr kleinen Portionen bei  $-15^\circ\text{C}$ , und wird dann extrahiert mit EtOAc (6  $\times$  30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), im Vakuum konzentriert, dann durch HPLC auf einer Umkehrphasensäule (Nova-Pak C18, Waters), mit  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (32:68) eluiert, gereinigt, um die gewünschte Verbindung als einen farblosen glasigen Feststoff zu ergeben.

**[0143]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  6,64 (dd,  $J = 16,86, 10,40$  Hz, 1H), 6,05 (t,  $J = 10,72$  Hz, 1H), 5,52 (dd,  $J = 11,03, 7,56$  Hz, 1H), 5,31-5,22 (m, 2H), 5,15 (d,  $J = 10,14$  Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,60 (d,  $J = 9,62$  Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,63 (d,  $J = 8,83$  Hz, 1H), 3,28 (d,  $J = 7,09$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (d,  $J = 6,62$  Hz, 1H), 2,91 (d,  $J = 4,26$  Hz, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 1H), 1,99-1,91 (m, 3H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,35 (d,  $J = 7,26$  Hz, 3H), 1,16 (d,  $J = 7,10$  Hz, 3H), 1,13 (d,  $J = 6,77$  Hz, 3H), 1,10 (d,  $J = 6,94$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H), 0,94 (dd,  $J = 10,87, 6,62$  Hz, 2H), 0,90 (d,  $J = 6,47$  Hz, 3H), 0,87 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  180,0, 174,5, 157,3, 135,8, 134,4, 132,7, 130,7, 118,3, 73,5, 73,2, 72,7, 72,3, 65,5, 51,6, 43,5, 41,5, 36,6, 36,3, 35,6, 35,1, 35,0, 33,5, 32,7, 30,1, 18,0, 17,3, 15,8, 12,8, 10,9, 10,5, 9,7.

## Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



wobei

A steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2-$ ;  
B steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$  oder Ar;

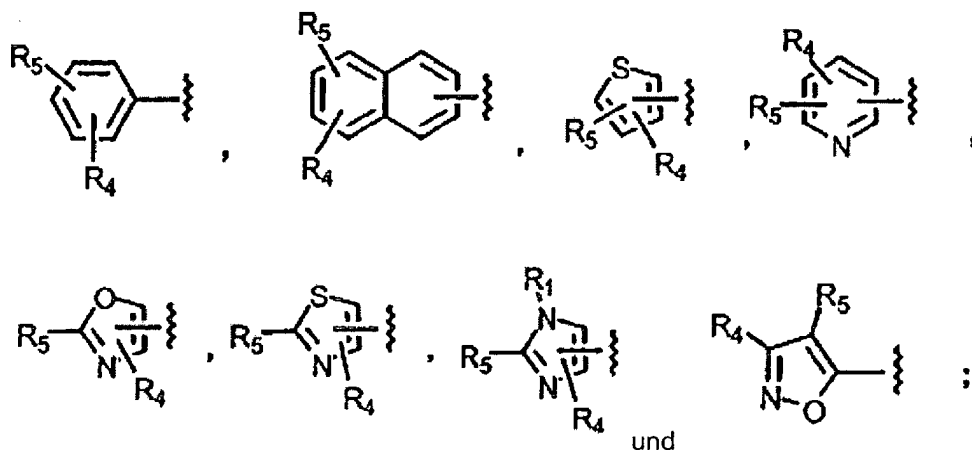
C steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;

$\text{R}_1$  steht für H oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl;

$\text{R}_2$  steht für H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkynyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;

$\text{R}_3$  steht für  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;

Ar für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$

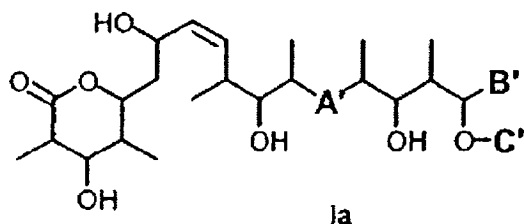
unabhängig

stehen für H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, OH,  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$ ; und

n für 1 oder 2 steht;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

## 2. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel Ia



wobei

A' steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2')\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2')\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3')\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2')\text{CH}_2-$ ;

B' steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2')\text{R}_1'$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHR}_2'$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}_2\text{OR}_2'$  oder Ar';

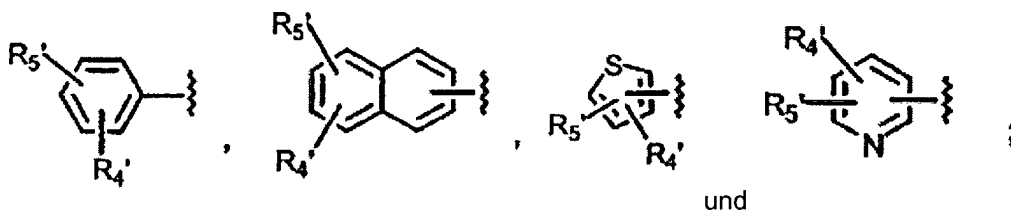
C' steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1')\text{R}_2'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;

$\text{R}_1'$  steht für H oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl;

$\text{R}_2'$  steht für H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -Alkynyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-Ar' oder Ar';

$\text{R}_3'$  steht für  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-Ar' oder Ar';

Ar' für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



$\text{R}_4'$  und  $\text{R}_5'$

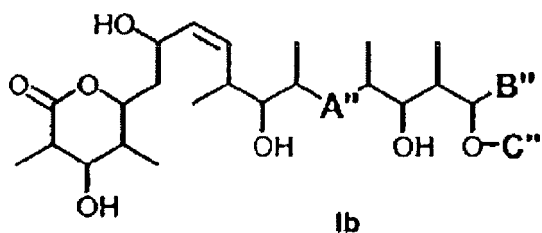
unabhängig

stehen für H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, OH,  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$ ; und

n für 1 oder 2 steht;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

## 3. Verbindung nach Anspruch 2 der Formel Ib



wobei

A'' steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2'')\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2'')\text{CH}_2-$ ;

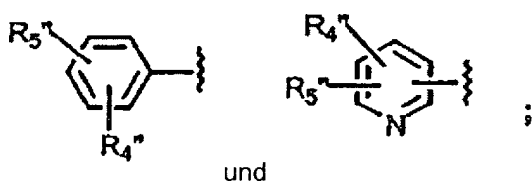
B'' steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2'')\text{R}_1''$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}=\text{CHR}_2''$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}_2\text{OR}_2''$  oder  $\text{Ar}''$ ;

C'' steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1'')\text{R}_2''$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;

R<sub>1</sub>'' steht für H oder  $-\text{CH}_3$ ;

R<sub>2</sub>'' steht für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Ar'' oder Ar'';

Ar'' für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



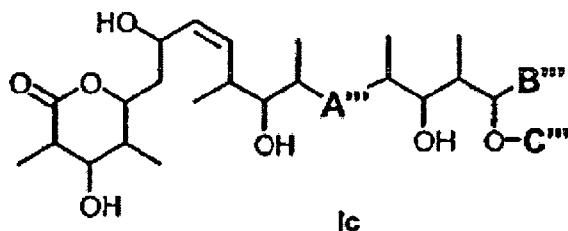
R<sub>4</sub>'' und R<sub>5</sub>''

unabhängig

stehen für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-morpholino, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub>; und n für 1 oder 2 steht;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

#### 4. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel Ic



wobei

A''' steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2''')\text{C}(\text{O})-$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2''')\text{CH}_2-$ ;

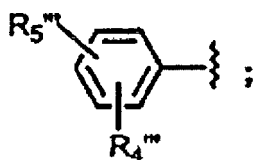
B''' steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1''')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2''')\text{R}_1'''$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1''')\text{CH}=\text{CHR}_2'''$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1''')\text{CH}_2\text{OR}_2'''$  oder  $\text{Ar}'''$ ;

C''' steht für H oder  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1''')\text{R}_2'''$ ;

R<sub>1</sub>''' steht für H oder CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub>''' steht für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Ar''' oder Ar''';

Ar''' für einen aromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus



R<sub>4</sub>''' und R<sub>5</sub>'''

unabhängig

stehen für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, F, Cl, Br oder CF<sub>3</sub>;

oder ein Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

#### 5. Verbindung, ausgewählt aus

13-[[5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,5,7,11-tetrahydroxy-2,4,10,12-tetramethyl-8-tridecensäure-δ-lacton,

oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Baseadditionssalz davon.

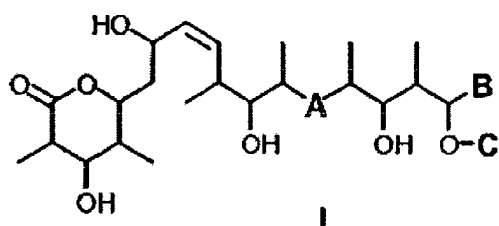
6. Verbindung, ausgewählt aus  
(2R,3S,4R,5S,7S,8Z)-13-[[[(2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-5-[(Aminocarbonyl)oxy]-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-oxo-7,9-decadienyl]methylamino]-3,5,7,11-tetrahydroxy-2,4,10,12-tetramethyl-8-tridecensäure- $\delta$ -lacton,  
oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Baseadditionssalz davon.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel und eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, oder ein pharmazeutisch annehmbares Säure- oder Baseadditionssalz davon, wenn dies möglich ist.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers.

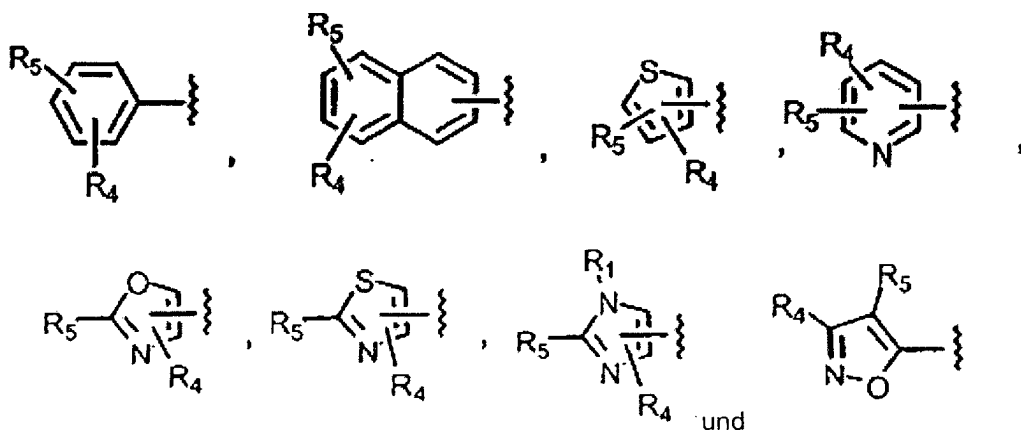
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung für die Behandlung einer Tumorerkrankung.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



wobei

A steht für  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2-$ ;  
B steht für  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$ ,  
 $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$  oder Ar;  
C steht für H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino;  
 $\text{R}_1$  steht für H oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl;  
 $\text{R}_2$  steht für H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkynyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;  
 $\text{R}_3$  steht für  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-Ar oder Ar;  
Ar für einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht, der ausgewählt ist aus

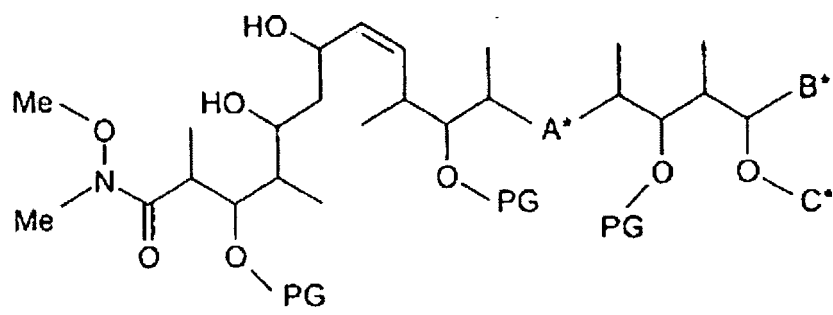


$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$

unabhängig

stehen für H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, OH,  $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morpholino, F, Cl, Br oder  $\text{CF}_3$ ; und  
n für 1 oder 2 steht;

wobei eine Verbindung der Formel II



wobei die Gruppen A\*, B\* und C\*, den Gruppen A, B und C entsprechen, wie für die Verbindung der Formel I definiert mit der Ausnahme, dass in dem Fall, dass diese Gruppen freie Hydroxygruppen enthalten, dann die Kennzeichnung mit dem Stern (z.B. A\*) angibt, dass diese Gruppen geschützt sind mit säurelabilen Schutzgruppen, und PG für eine Schutzgruppe steht, hydrolysiert und cyclisiert wird durch Umsetzung mit einer protischen Säure in einem polaren organischen Lösemittel; und wobei jegliche Schutzgruppen in einem geschützten Derivat von einer Verbindung der Formel I anschließend entfernt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen