



(12) Ausschließungspatent

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **270 078 A5**

4(51) C 07 H 7/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung verö. fentlicht

(21) AP C 07 H / 315 877 8
(31) 051,434

(22) 18.05.88
(32) 19.05.87

(44) 19.07.89
(33) US

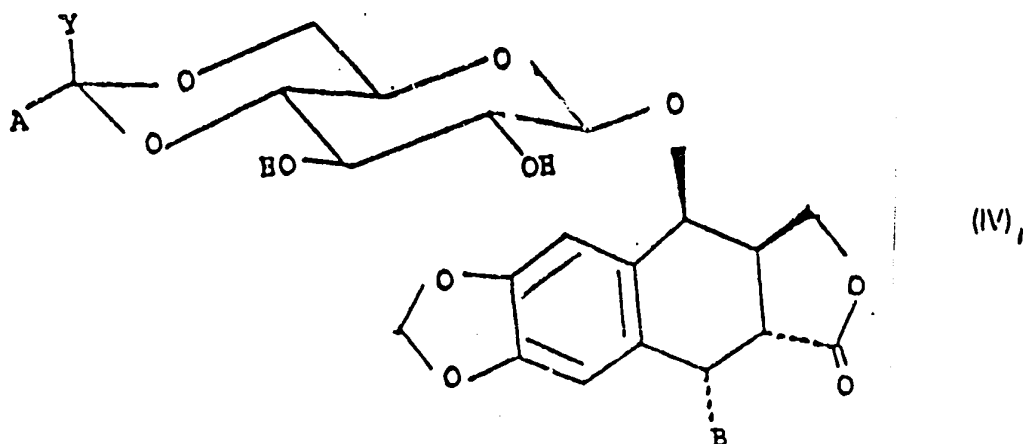
(71) siehe (73)
(72) Vyas, Dolat, et M. Saulnier, Mark G.; Kadow, John F., US
(73) BRISTOL-MYERS COMPANY, New York, US
(74) Internationales Patentbüro, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

'54) Verfahren zur Herstellung stickstoffhaltiger Derivate von Epipodophyllotoxinglucosiden

(55) Verfahren, Herstellung, Epipodophyllotoxinglucosid-Derivat, Antitumormittel, therapeutische Verwendung
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von neuartigen stickstoffhaltigen Epipodophyllotoxinglucosid-Derivaten. Die über das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen sind als Antitumormittel therapeutisch anwendbar.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung stickstoffhaltiger Derivate von Epipodophyllotoxinglucosiden der allgemeinen Formel:



worin

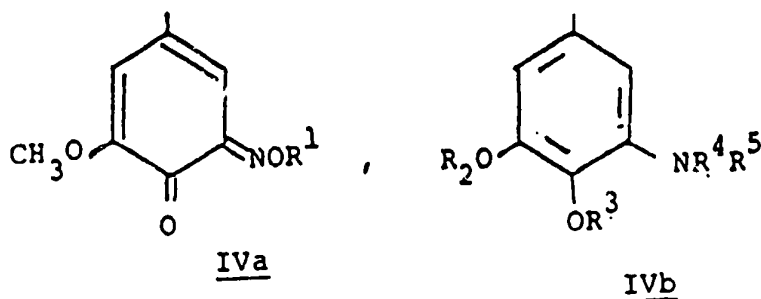
Y ein Wasserstoffatom bedeutet und A aus der Gruppe folgender Reste ausgewählt ist: einem C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₂₀-Alkenyl, C₅₋₆-Cycloalkyl-Rest; einem 2-Furyl- oder 2-Thienylrest; einem Aryl-, Arylalkyl- und Aralkenylrest, wobei jeder aromatische Ring unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt unter einem Halo-, C₁₋₈-Alkyl-, C₁₋₈-Alkoxy-, Hydroxyd-, Nitro- oder einem Aminorest;

oder

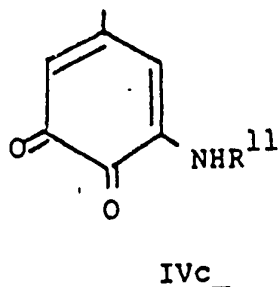
A und Y jeweils einen C₁₋₈-Alkylrest bedeuten; oder

A und Y und das Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine C₅₋₆-Cycloalkylgruppe bilden; und

B ausgewählt ist aus der Gruppe folgender Reste:



und



worin

R¹ eine C₁₋₁₀-Alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₁₀-Alkenyl- oder C₂₋₁₀-Alkynylgruppe bedeutet, wobei jede der oben angegebenen Gruppen unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Z substituiert sein kann; oder eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe bedeutet, wobei der in den oben genannten Gruppen enthaltene Ring unsubstituiert oder mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt unter einem C₁₋₈-Alkylrest oder Z substituiert ist; wobei Z aus der Gruppe folgender Reste ausgewählt ist: Halo-, C₁₋₅-Alkoxy-, Amino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxy- und Mercaptores;

R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet;

R^{11} ein Wasserstoffatom, einen $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CR}}^{10}}$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{COR}}^{10}}$ oder

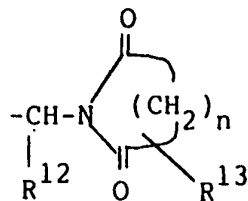
$-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CNHR}}^{10}}$ -Rest bedeutet; worin R^{10} eine C_{1-10} -Alkylgruppe,

welche unsubstituiert vorliegt oder substituiert ist mit einem oder mehreren Z, oder einen Aryl- C_{1-6} -alkylrest bedeutet;

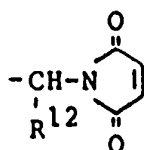
R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Phenolschutzgruppe bedeutet;

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander R^{11} oder R^1 bedeuten; oder

R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^5 eine Sulfonylgruppe



oder



bedeutet,

worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-8} -Alkylgruppe bedeutet; R^{13} ein Wasserstoffatom, R^1 , oder $-\text{S}-R^1$ bedeutet; n für 2 oder 3 steht; oder

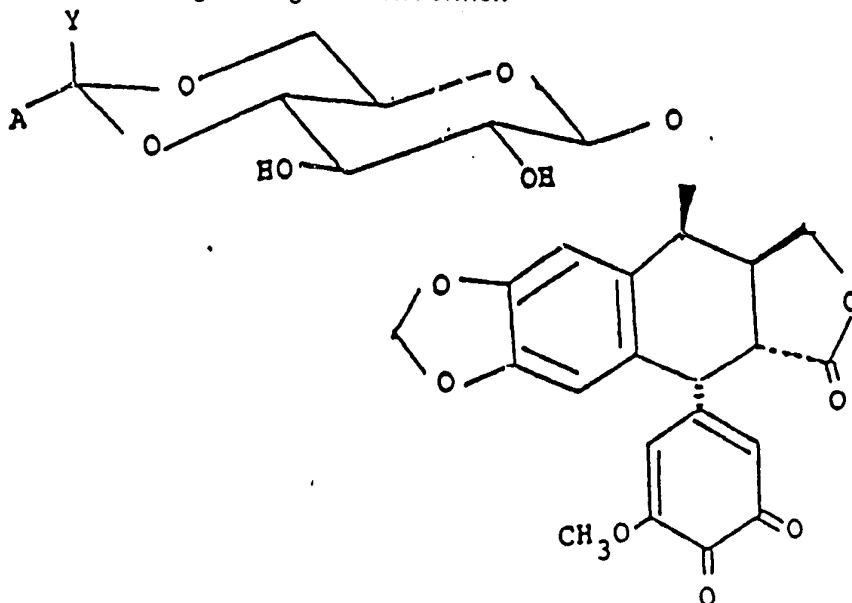
R^3 , R^4 und R^5 zusammen $-\text{CHR}^{14}$ = bedeuten worin R^{14} ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-8} -Alkylrest bedeutet; oder

NR^4R^5 eine Nitro- oder Azidogruppe bedeutet; oder N_2^+X^- bedeutet, unter der Bedingung, daß R^3 kein Wasserstoffatom bedeutet und worin X^- eine anionische Gruppe darstellt; oder

NR^4R^5 einen $-\text{N}=\text{CHR}^6$, $-\text{N}=\text{CHNR}^7\text{R}^8$ oder $-\text{N}=\text{NNHR}^9$ -Rest bedeutet, worin R^6 der Definition für R^1 entspricht, R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-8} -Alkylgruppe bedeuten und R^9 eine C_{1-8} -Alkylgruppe darstellt; oder

R^3 und NR^4R^5 zusammen ein inneres Diazoniumhydroxidsalz darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß man

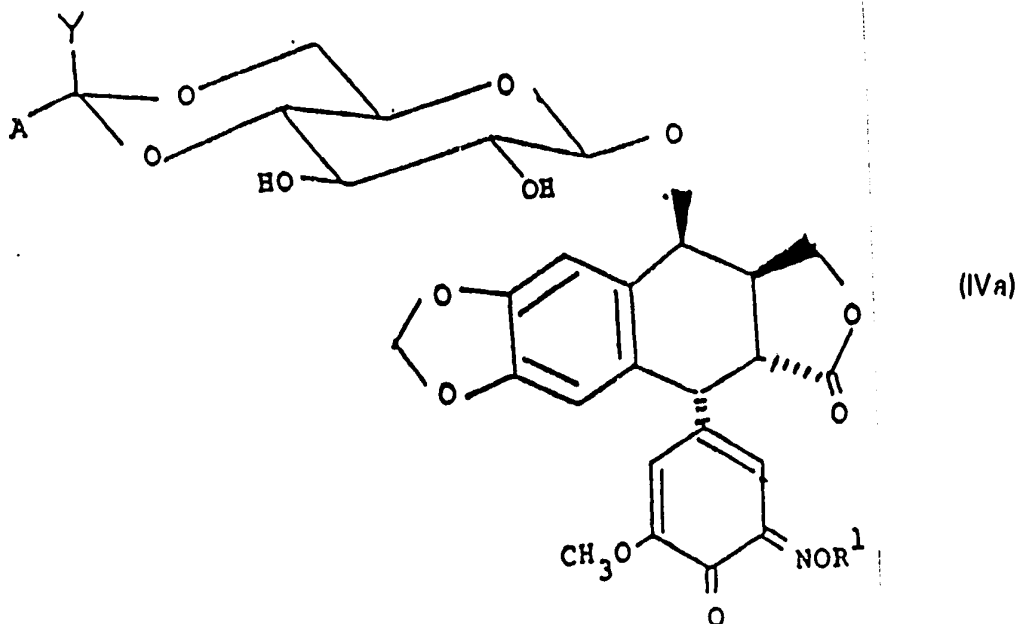
A) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



(III)

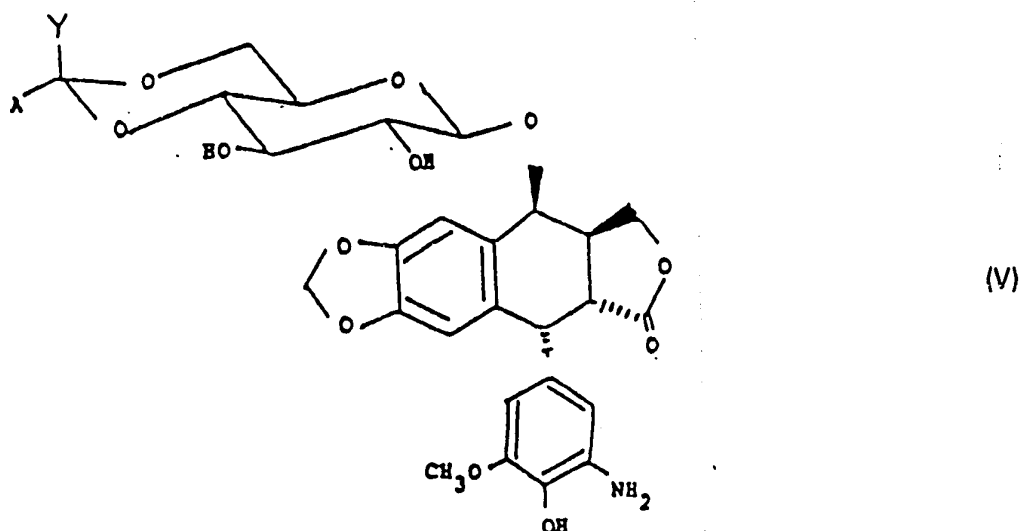
mit einem Oxim der allgemeinen Formel H_2NOR^1 oder mit einem Säureadditionssalz davon umgesetzt,

wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel IVa:



gebildet wird,

B) eine Verbindung der allgemeinen Formel IVa zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V:

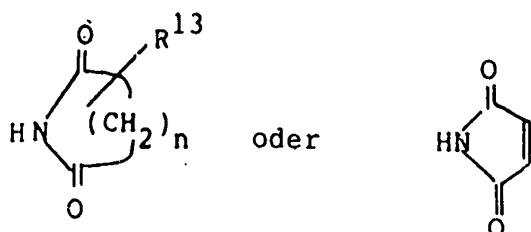


reduziert; oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit Ammoniak oder einem Alkylamin zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V umsetzt,

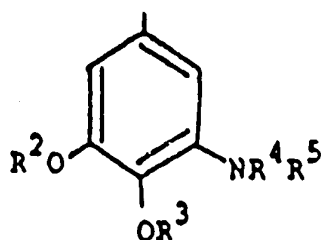
welche anschließend umgesetzt wird mit einer Verbindung ausgewählt unter:

Acylierungsmitteln; Sulfonylierungsmitteln; Chlorformiat; Kohlensäureestern; substituierten Isocyanaten; Alkylierungsmitteln; einem Aldehyd mit der allgemeinen Formel R^6CHO ; einem Trialkoxyester der allgemeinen Formel $R^{14}C(Oalk)_3$; einem Amidacetal der allgemeinen Formel $(alkO)_2CHNR^7R^8$; einem Diazotisierungsreagens und anschließend gegebenenfalls einem Alkalimetallazid oder einem Amin der allgemeinen Formel R^9NH_2 ; einer Persäure; einem cyclischen Imid der allgemeinen Formel



in Gegenwart eines Aldehyds der allgemeinen Formel $R^{12}CHO$;

C) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin B definiert ist als:

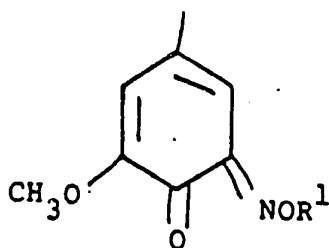


worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet,
 R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom bedeuten und
 R^5 eine Acylgruppe bedeutet,

zum korrespondierenden o-Chinon oxidiert, welches man gegebenenfalls zum korrespondierenden o-Hydrochinon reduziert, dieses anschließend deacyliert und gewünschtenfalls das deacylierte Produkt mit einer Verbindung ausgewählt unter einem: Alkylierungsmittel, Acylierungsmittel, Chlorformiat, Kohlensäureester und substituierten Isocyanat umsetzt, oder das deacylierte Produkt diazotiert, mit einem Azid behandelt und thermolysiert,

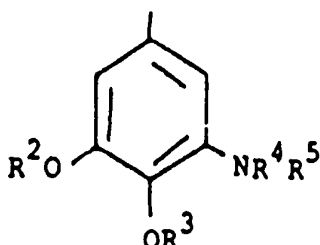
wobei die Substituenten n, A, Y, B, R^1 bis R^{14} den oben gegebenen Definitionen entsprechen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält, worin B folgenden Rest bedeutet:

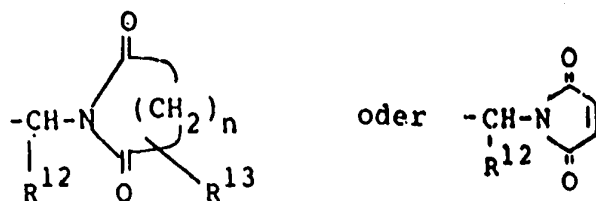


worin R^1 einen C_{1-10} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-10} -alkyl- oder einen Phenyl- C_{1-10} -alkylrest bedeutet, dessen aromatischer Ring mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt unter Z und einem C_{1-8} -Alkylrest, substituiert ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin Y ein Wasserstoffatom und A einen Methyl- oder 2-Thienylrest bedeutet.
 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin A einen Methylrest bedeutet.
 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^1 einen C_{1-5} -Alkyl- oder einen Phenylmethylrest bedeutet.
 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^1 einen Methylrest bedeutet.
 7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält, worin B folgenden Rest bedeutet:



worin R^2 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest bedeutet,
 R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Phenolschutzgruppe bedeutet;
 R^4 ein Wasserstoffatom und R^5 eine Sulfonylgruppe; R^{11} ; einen C_{1-10} -Alkylrest,



bedeutet,

worin R^{12} ein Wasserstoffatom bedeutet; n für 2 oder 3 steht, R^{13} ein Wasserstoffatom, einen C_{1-10} -Alkylrest oder $-S-R^1$ bedeutet; oder

R^4 und R^5 jeweils einen C_{1-10} -Alkylrest bedeuten; oder

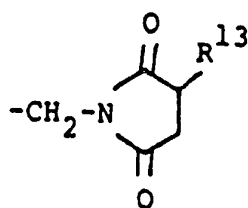
R^3 , R^4 und R^5 zusammen $-CHR^{14}=$ bedeuten, worin R^{14} ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-5} -Alkylrest bedeutet; oder

NR^4R^5 eine Nitro- oder Azidogruppe bedeutet; oder $N_2^+X^-$ bedeutet, wobei R^3 kein Wasserstoffatom ist; und X^- eine anionische Gruppe bedeutet; oder

NR^4R^5 eine $N=CHR^6$ -, $N=CHNR^7R^8$ - oder $N=NNHR^9$ -Gruppe bedeutet; worin R^6 eine Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellt und der Ring einer jeden Gruppe unsubstituiert ist oder mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt unter Z und einem C_{1-8} -Alkylrest substituiert ist; R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-8} -Alkylrest bedeuten; R^9 einen C_{1-8} -Alkylrest bedeutet; oder

R^3 und NR^4R^5 ein inneres Diazoniumhydroxidsalz bedeuten.

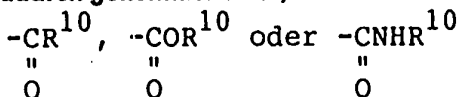
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin Y ein Wasserstoffatom und A eine Methyl- oder 2-Thienylgruppe bedeutet.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin A eine Methylgruppe bedeutet.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet; R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 für R^{11} steht.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 ein Wasserstoffatom, einen Formyl-, Acetyl-, Trifluorethyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, 2-Chlorethylaminocarbonyl- oder einen Phenylmethyleminocarbonylrest bedeutet.
13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 einen N-Maleimidmethylrest bedeutet.
14. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 folgenden Rest bedeutet:



worin R^{13} ein Wasserstoffatom oder $-S-R^1$ ist.

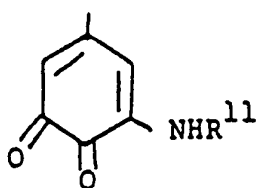
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^{13} ein Wasserstoffatom, einen Octylthio- oder einen 2-Pyridylthiorest bedeutet.
16. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 einen Sulfonylrest bedeutet.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 einen Methansulfonylrest bedeutet.
18. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 einen C_{1-8} -Alkylrest bedeutet.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 einen Methyl- oder n-Butylrest bedeutet.
20. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 einen Methylrest bedeutet; R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet; und NR^4R^5 eine $N=CHR^6$ -Gruppe bedeutet, worin R^6 der Definition in Anspruch 7 entspricht.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^6 einen 2-Furyl-, 2-Thienyl-, 3,4,5-Trimethoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Nitrophenyl- oder einen 4-Pyridylrest bedeutet.
22. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet; R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet; und NR^4R^5 eine Nitrogruppe oder eine Azidogruppe bedeutet.
23. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet; R^3 eine Phenolschutzgruppe bedeutet; und NR^4R^5 eine N_2X^- -Gruppe bedeutet, worin X^- eine anionische Gruppe darstellt.
24. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet; R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet und NR^4R^5 eine N,N-Diethenylformamidin- oder $N=NNHR^9$ -Gruppe bedeutet, worin R^9 eine C_{1-5} -Alkylgruppe darstellt.
25. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet; R^3 und NR^4R^5 ein inneres Diazoniumhydroxidsalz bedeuten.
26. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 eine Methylgruppe bedeutet, R^3 , R^4 und R^5 zusammen $-CH=$ bedeuten.
27. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten; und R^5 für R^{11} steht.
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält; worin R^5 ein Wasserstoffatom oder



R^{10} eine C_{1-10} -Alkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Z substituiert ist, oder eine Ara- C_{1-5} -alkylgruppe darstellt.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^5 einen Acetyl- oder 2,2,2-Trichlorethoxycarbonylrest darstellt.
30. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 und R^3 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten; NR^4R^5 eine Azidogruppe bedeutet.
31. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet; R^3 und NR^4R^5 ein inneres Diazoniumhydroxidsalz darstellen.
32. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet; R^3 eine Phenolschutzgruppe bedeutet; und NR^4R^5 N_2X^- bedeutet, worin X^- eine anionische Gruppe darstellt.
33. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält, worin B folgenden Rest darstellt:



worin R^{11} ein Wasserstoffatom oder $-\text{CH}$, CR^{10} , $-\text{COR}^{10}$
 $\begin{array}{ccc} \parallel & \parallel & \parallel \\ \text{O} & \text{O} & \text{O} \end{array}$
 oder $-\text{CNHR}^{10}$ bedeutet; worin R^{10} eine C_{1-10} -Alkylgruppe
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$

bedeutet, welche unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Z substituiert ist, oder einen Ara- C_{1-5} -alkylrest bedeutet.

34. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin Y ein Wasserstoffatom und A einen Methyl- oder 2-Thienylrest bedeuten.
35. Verfahren nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin A einen Methylrest bedeutet.
36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^{11} einen

$-\text{CR}^{10}-$, $-\text{COR}^{10}$ oder $-\text{CNR}^{10}-$ Rest bedeutet; worin R^{10}

eine C_{1-10} -Alkylgruppe bedeutet, welche unsubstituiert oder mit einer oder mehreren Halogruppen substituiert ist, oder einen Ara- C_{1-5} -alkylrest bedeutet.

37. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^{11} einen Acetyl-, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl- oder 2-Chlorethylaminocarbonylrest bedeutet.

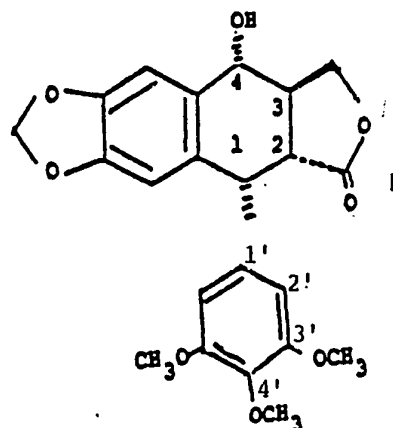
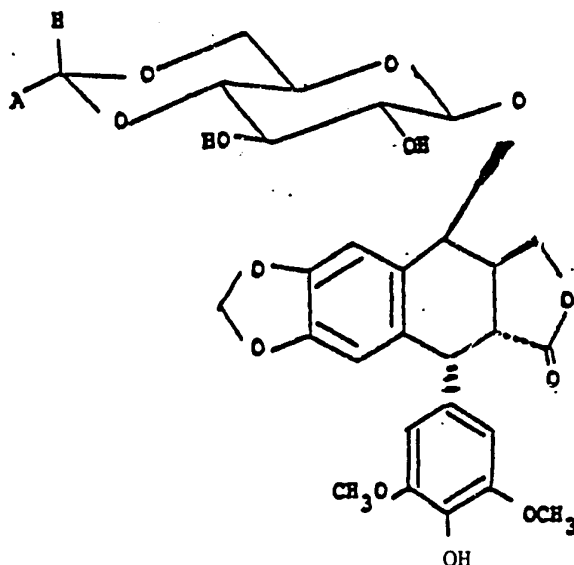
38. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhält, worin R^{11} ein Wasserstoffatom bedeutet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von neuartigen stickstoffhaltigen Epipodophyllotoxinglucosid-Derivaten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Etoposid (VP-16, Ia) und Teniposid (VM-26, Ib) sind klinisch anwendbare Antikrebsmittel, welche von natürlich vorkommendem Lignan, Podophyllotoxin (II), abgeleitet sind. Zum besseren Verständnis der Nomenklatur ist Formel II teilweise durchnummeriert.



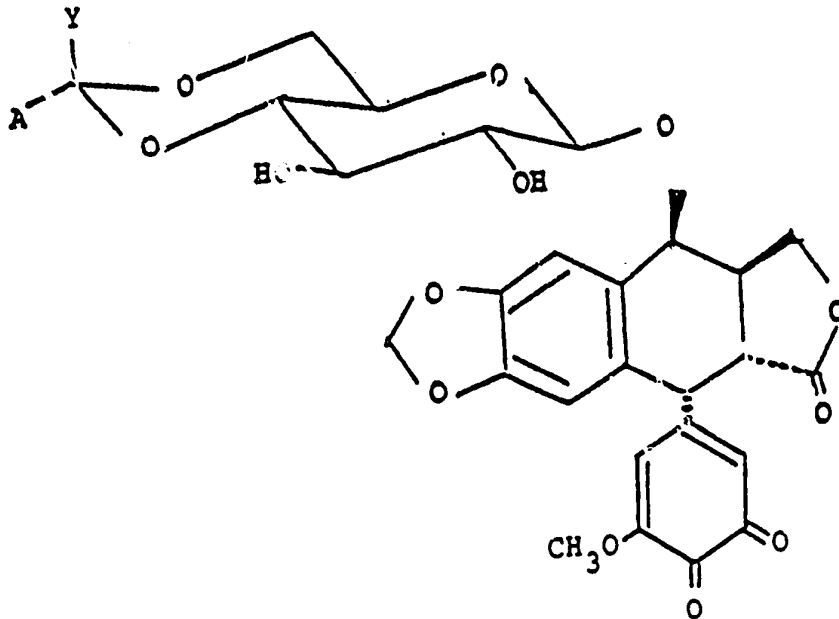
I

Ia A = CH_3

Ib A = 2-Thienyl

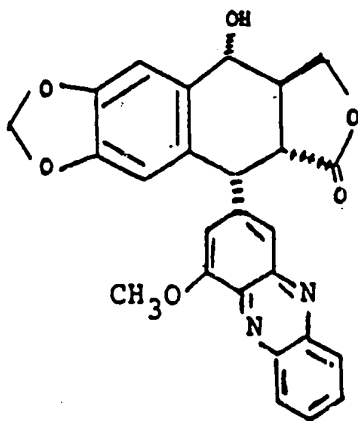
Etoposid und Teniposid sind Epipodophyllotoxin-Derivate; Epipodophyllotoxin ist eine epimere Form des Podophyllotoxins an dessen 4-Position. Etoposid und Teniposid zeigen eine Antitumorwirkung bei der Behandlung verschiedener Krebsarten, wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom, der nichtlymphozytischen Leukämie und dem nicht-seminomatösen Hodenkrebs (AMA Drug Evaluation, 5th Edition, American Medical Association, 1983, Chicago, Illinois, S. 1554-1555).

Etoposid und Teniposid sowie deren Herstellungsverfahren sind in der US-PS 3524844 beschrieben. Etoposid-3',4'-chinon (IIIa) wird durch elektrochemische Oxidation von Etoposid hergestellt (J. J. M. Holthuis, et al, J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem., 1985, 184 (2): 317-329). Die Herstellung der Chinone III durch chemische Oxidation ist in der US-PS 4609644 beschrieben. Epipodophyllotoxin-3',4'-chinon-Derivate III, worin A und Y der für Formel IV angegebenen Definitionen entsprechen, dienen als Ausgangsmaterial zur Herstellung der erfindungsgemäßen stickstoffhaltigen Epipodophyllotoxin-Derivate.



IIIa A = CH₃; Y = H

Podophyllotoxin der allgemeinen Formel



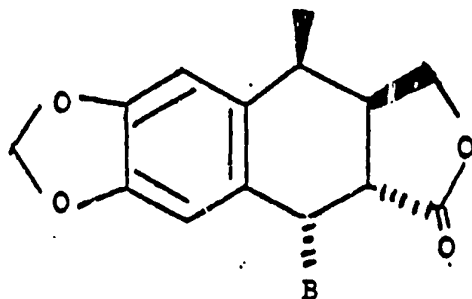
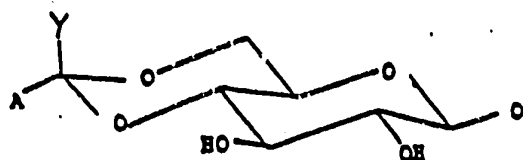
wird von Ayres und Lim in „Cancer Chemother. Pharmacol.“, 1982, 7:99-101, beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von stickstoffhaltigen Epipodophyllotoxinglucosid-Derivaten der allgemeinen Formel IV, welche als Antitumormittel therapeutisch anwendbar sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von stickstoffhaltigen Epipodophyllotoxinglucosid-Derivaten der folgenden allgemeinen Formel IV zur Verfügung zu stellen:



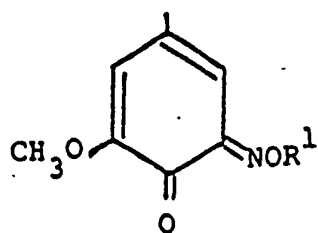
IV

worin

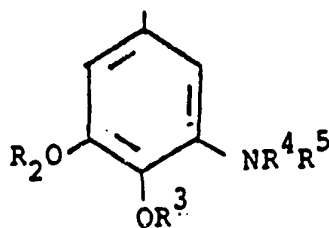
Y ein Wasserstoffatom bedeutet und A aus der Gruppe folgender Reste ausgewählt ist:

einem C₁₋₁₀-Alkyl-, C₂₋₂₀-Alkenyl-, C₆₋₆-Cycloalkyl-Rest; einem 2-Furyl- oder 2-Thienylrest; einem Aryl-, Aralkyl- und Aralkenylrest, wobei jeder aromatische Ring unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem oder mehreren Gruppen, ausgewählt unter einem Halo-, C₁₋₈-Alkyl-, C₁₋₈-Alkoxy-, Hydroxyd-, Nitro- oder einem Aminorest; oder A und Y jeweils einen C₁₋₈-Alkylrest bedeuten; oder

A und Y und das Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine C₆₋₆-Cycloalkylgruppe bilden; und B ausgewählt ist aus der Gruppe folgender Reste:

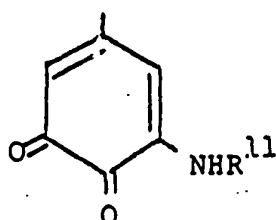


IVa



IVb

und



IVc

worin

R¹ eine C₁₋₁₀-Alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₁₀-Alkenyl- oder C₂₋₁₀-Alkynylgruppe bedeutet, wobei jede der oben angegebenen Gruppen unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Z substituiert sein kann; oder eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylgruppe bedeutet, wobei der in den oben genannten Gruppen enthaltene Ring unsubstituiert oder mit einer oder mehreren Gruppen ausgewählt unter einem C₁₋₈-Alkylrest oder Z substituiert ist; wobei Z aus der Gruppe folgender Reste ausgewählt ist: Halo-, C₁₋₈-Alkoxy-, Amino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxy- und Mercaptores; R² ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet;

R¹¹ ein Wasserstoffatom, einen -CH- , $\text{-CR}^{10}\text{-}$, $\text{-COR}^{10}\text{-}$ oder

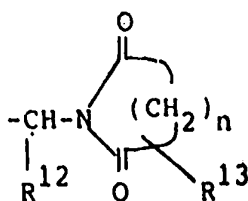
$\text{-CNHR}^{10}\text{-}$ Rest bedeutet; worin R¹⁰ eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe,

welche unsubstituiert vorliegt oder substituiert ist mit einem oder mehreren Z, oder einen Aryl-C₁₋₈-alkylrest bedeutet;

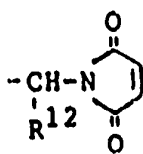
R³ ein Wasserstoffatom oder eine Phenolschutzgruppe bedeutet;

R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander R⁴ oder R⁵ bedeuten; oder

R⁴ ein Wasserstoffatom bedeutet und R⁵ eine Sulfonylgruppe



oder



bedeutet,

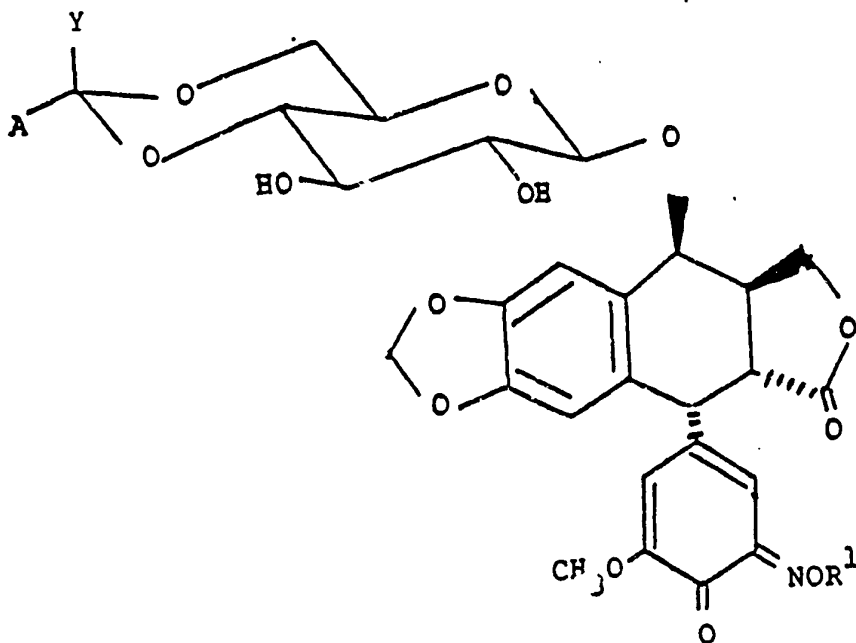
worin R^{12} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe bedeutet; R^{13} ein Wasserstoffatom, R^1 , oder $-S-R^1$ bedeutet; n für 2 oder 3 und vorzugsweise 2 steht; oder R^3 , R^4 und R^5 zusammen $-CHR^{14}=$ bedeuten, worin R^{14} ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-6} -Alkylrest bedeutet; oder NR^4R^5 eine Nitro- oder Azidogruppe bedeutet; oder NX^- bedeutet, unter der Bedingung, daß R^3 kein Wasserstoffatom bedeutet und worin X^- ein anionische Gruppe darstellt; NR^4R^5 einen $N=CHR^6$, $N=CHNR^7R^8$ - oder $N=NNHR^9$ -Rest bedeutet, worin R^6 der Definition für R^1 entspricht, R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe bedeuten und R^9 eine C_{1-6} -Alkylgruppe darstellt; oder R^3 und NR^4R^5 zusammen ein inneres Diazoniumhydroxidsalz darstellen.
In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet Y ein Wasserstoffatom und A eine Methyl- oder 2-Thienylgruppe, wobei eine Methylgruppe am meisten bevorzugt ist.

Der in der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendete Ausdruck NR^4R^5 bedeutet, wenn nicht anders angegeben, daß R^4 und R^5 an Stickstoff gebunden sind. Alkyl bedeutet eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte Kohlenstoffkette, wie einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropylrest. Acyl bedeutet einen organischen Rest, welcher eine $C=O$ -Gruppe enthält und einen Formyl-, Alkanoyl- oder substituierten Alkanoyl-, Arylcarbonyl-, Alkoxy carbonyl- oder substituierten Alkoxy carbonyl- und einen (Ara) alkylaminocarbonyl- oder substituierten (Ara) alkylaminocarbonylrest darstellt, jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt ist. Sulfonyl bedeutet einen organischen Rest mit einer $-SO_2$ -Gruppe. Halo bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Heteroaryl bedeutet einen aromatischen Ring mit wenigstens einem Nicht-Kohlenstoffringatom; Beispiele hierfür sind Pyridin, Pyrrol, Thiophen und Furan. Aryl bzw. ara bedeutet vorzugsweise phenyl, aralkyl bedeutet vorzugsweise phenyl- C_{1-6} -alkyl. Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem pharmazeutische Mittel, welche eine Antitumorverbindung der allgemeinen Formel IV sowie einen pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Träger umfassen.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Tumorerkrankung bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Antitumorverbindung der allgemeinen Formel IV an den tumor-erkrankten Säuger umfaßt.

Das Ausgangsprodukt für die erfindungsgemäßen Verbindungen, das Orthochinon III, kann durch Umsetzung eines 4'-Dimethylepipodophyllotoxin- β -D-glucosid-Derivates I mit einem Oxidationsmittel hergestellt werden. Dieses Verfahren ist in der oben erwähnten US-PS 4609644 beschrieben.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel IVa hergestellt,



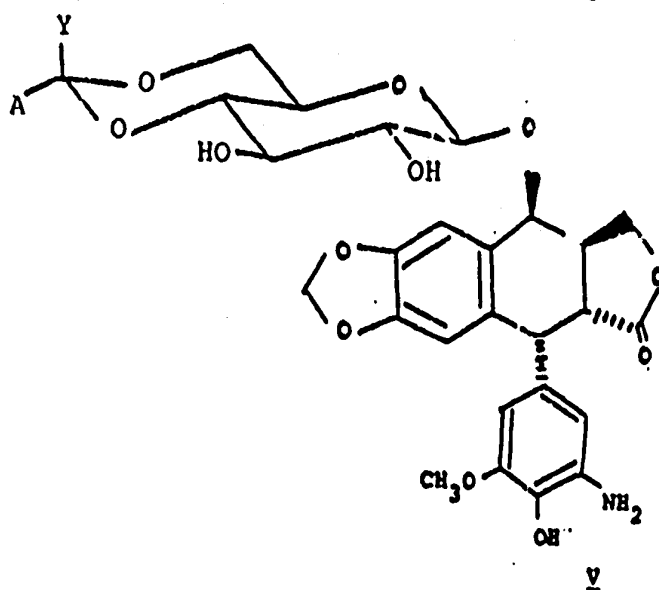
IVa

worin A , Y und R^1 der oben angegebenen Definition entsprechen.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden Verbindungen der allgemeinen Formel IVa hergestellt, worin R^1 einen C_{1-10} -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-10} -alkyl- oder einen ringsubstituierten Phenyl- C_{1-10} -alkylrest bedeutet.

Die 3'-Oximether der allgemeinen Formel IVa können dadurch erhalten werden, daß die entsprechenden ortho-Chinone der allgemeinen Formel III mit einem O-substituierten Hydroxylamin oder einem Säureadditionssalz hiervon in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Pyridin, umgesetzt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Zimmertemperatur und einer Gesamtdauer von etwa 30 min bis etwa 1 h durchgeführt, einem Zeitraum, der ausreicht, um den Monooximether zu bilden. Die hierbei gebildeten Produkte können isoliert und z. B. durch Flashchromatographie gereinigt werden. Als Alternative hierzu können diese ohne vorherige Isolierung direkt zu den entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel V reduziert werden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel V hergestellt,



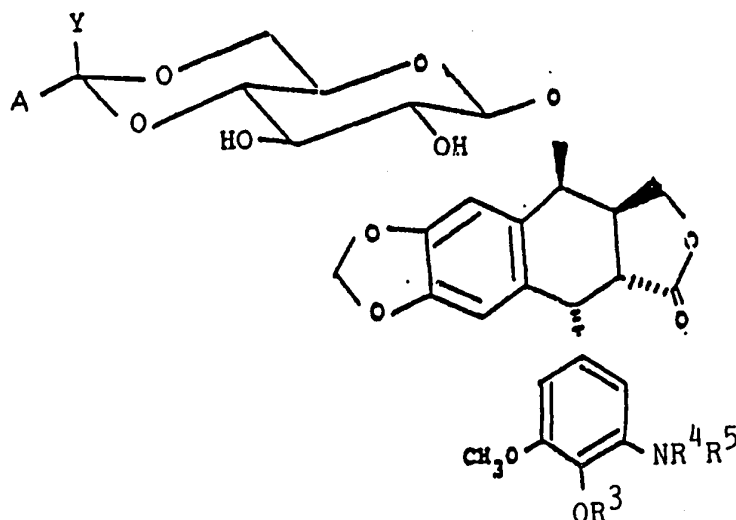
Va Y = E,
A = Methyl

worin A und Y der oben angegebenen Definition entsprechen.

Amine der allgemeinen Formel V können durch Reduktion der Oxime der allgemeinen Formel IVa hergestellt werden; und wie oben bereits erwähnt, kann hierzu entweder eine gereinigte Verbindung der allgemeinen Formel IVa oder das entsprechende Rohprodukt verwendet werden. Die Reduktion der Oxime kann unter konventionellen Bedingungen z. B. mit einem milden chemischen Reduktionsmittel oder durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Pt, Pd, Ni, Ru oder Rh, erfolgen. Vorzugsweise wird eine katalytische Hydrierung durchgeführt. Aminverbindungen der allgemeinen Formel V können außerdem direkt aus den ortho-Chinonen III durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem Alkylamin bei Raumtemperatur hergestellt werden; eine Umsetzung mit letzterem führt sowohl zu Aminen der allgemeinen Formel V als auch zu den entsprechenden alkylsubstituierten Aminen. Die bevorzugte Ausführungsform ist die Reduktion des Oximethers der allgemeinen Formel IVa.

Die Aminoverbindungen der allgemeinen Formel V können mit unterschiedlichen Reagenzien zu Verbindungen der allgemeinen Formel IVb (R^2 bedeutet eine Methylgruppe und R^4 und R^5 können nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeuten) umgesetzt werden. Die Reaktionen werden allgemein in einem inerten, organischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Chloroform, sowie unter den für das jeweilige Produkt geeigneten Bedingungen durchgeführt. Die Produkte können mit Hilfe herkömmlicher Methoden, wie Umkristallisation sowie verschiedenen chromatographischen Techniken isoliert und gereinigt werden.

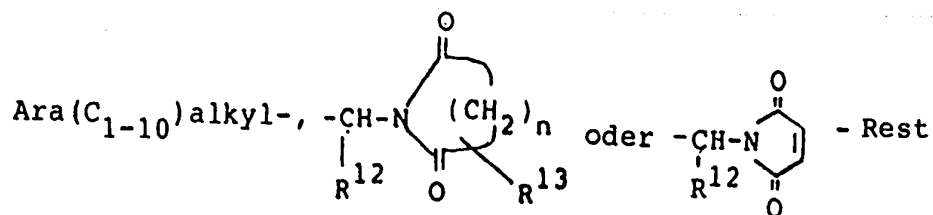
Somit betrifft die vorliegende Erfindung außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel VI,



worin A, Y und R^3 der oben angegebenen Definition entsprechen;
 R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^5 einen Sulfonyl-,

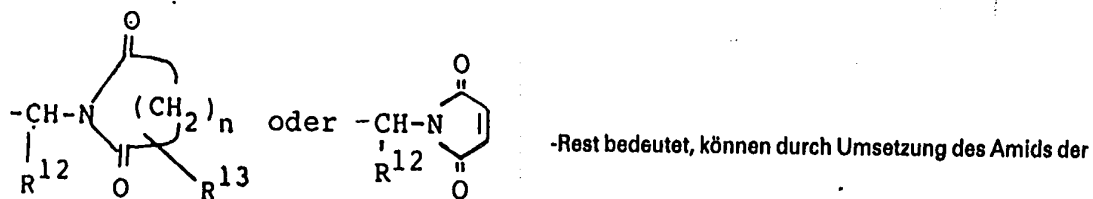
$-\text{CH}-$, $-\text{CR}^{10}-$, $-\text{COR}^{10}-$ oder $-\text{CNHR}^{10}-$ Rest bedeutet, worin R^{10} einen C_{1-10} -Alkylrest bedeutet,

welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Z substituiert ist, oder einen



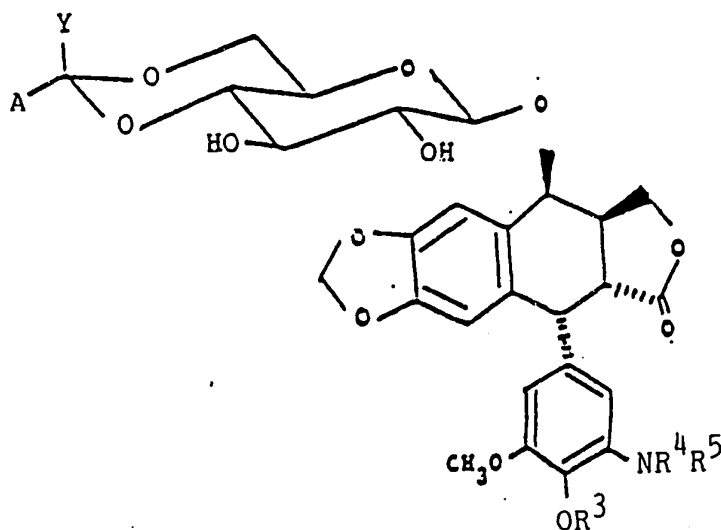
bedeutet, worin n, R¹² und R¹³ den oben angegebenen Definitionen entsprechen.

Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin R³ ein Wasserstoffatom bedeutet. Verschiedene Acylverbindungen der allgemeinen Formel VI können mit Hilfe von Standardmethoden hergestellt werden. Beispielsweise können Amidderivate durch Acylierung der 3'-Aminogruppe der Verbindung V durch Umsetzung mit einer Carbonsäure, vorzugsweise in Gegenwart von kondensierenden Verbindungen, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), umgesetzt werden. Weiterhin ist eine Umsetzung mit einem Säurehalogenid, mit einem symmetrischen oder unsymmetrischen Anhydrid, einem reaktiven Ester oder einem Amid möglich. Ähnlich wie die Amide, können auch Sulfonamide durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Sulfonsäurederivat, wie z. B. einem Sulfonylhalogenid, hergestellt werden. Die Herstellung von Amidderivaten unter Verwendung eines Säurehalogenids oder eines Anhydrids sowie die Herstellung von Sulfonamidderivaten wird vorzugsweise unterhalb Zimmertemperatur in einem Bereich von etwa -20°C bis etwa +5°C durchgeführt. In Verbindungen der allgemeinen Formel V kann durch Behandlung mit Chlorformiaten oder Kohlensäureestern die 3'-Aminogruppe in einen Carbamatrest überführt werden. Durch Umsetzung mit substituierten Isocyanaten können die entsprechenden Harnstoffderivate hergestellt werden. In den vorangegangenen Beispielen ist es oft dann von Vorteil, eine Aminbase dem Reaktionsgemisch zuzugeben, wenn eine starke Säure als Reaktionsnebenprodukt erwartet wird; geeignete Aminbasen sind z. B. Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin und Dimethylaminopyridin. Wenn eine Maskierung der 4'-Hydroxygruppe der Verbindungen mit der allgemeinen Formel VI gewünscht wird, kann unter einer Reihe von Phenolschutzgruppen ausgewählt werden, z. B. einer Benzyl- oder einer Acylgruppe, oder einem Acetal. Die Auswahl des jeweiligen Reagens, die Einfügung sowie die Entfernung der Schutzgruppe werden in allgemeinen Lehrbüchern, z. B. Theodore Greene's „Protective Groups in Organic Synthesis“ (John Wiley and Sons, 1981), diskutiert. Im allgemeinen ist das Verfahren zum Schutz von Phenolgruppen auf alle Verbindungen der allgemeinen Formel IVb anwendbar. Aminalverbindungen der Formel VI, worin R⁵ einen



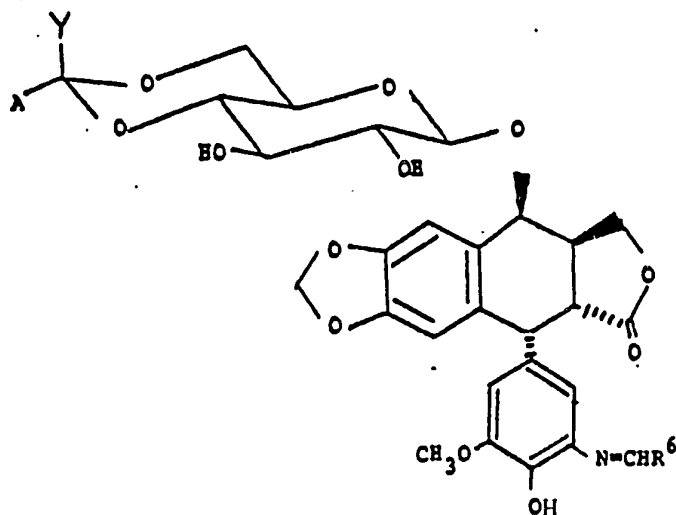
allgemeinen Formel V mit einem cyclischen Imid in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent eines Aldehyds hergestellt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel VI,



worin A, Y und R³ der oben angegebenen Definition entsprechen, R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe bedeuten, wobei R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom sind. Eine bevorzugte Ausführungsform stellen Verbindungen der allgemeinen Formel VI dar, worin R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff bedeuten.

N-Alkylierte Derivate der allgemeinen Formel VI können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden. Das Amin V kann z. B. mit einem Alkylhalogenid direkt alkyliert werden, wobei mono- oder disubstituierte Derivate entstehen. Wie oben bereits erwähnt, kann auch das Chinon III mit einem Alkylamin umgesetzt werden, wobei man das Alkylderivat zusätzlich zum Amin V erhält. Die Reduktion von Amiden, Iminoderivaten und Aminen unter Verwendung von chemischen Reduktionsmitteln oder durch katalytische Hydrierung kann ebenso zur Herstellung monoalkylierter Derivate von V verwendet werden. Gegebenenfalls kann ein weiterer Alkylierungsschritt mit der gleichen oder einer anderen Alkylgruppe erfolgen. Diese Methoden sind aus dem Stand der Technik bekannt und von einem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese ohne Schwierigkeiten durchzuführen. Gegenstand der Erfindung sind außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



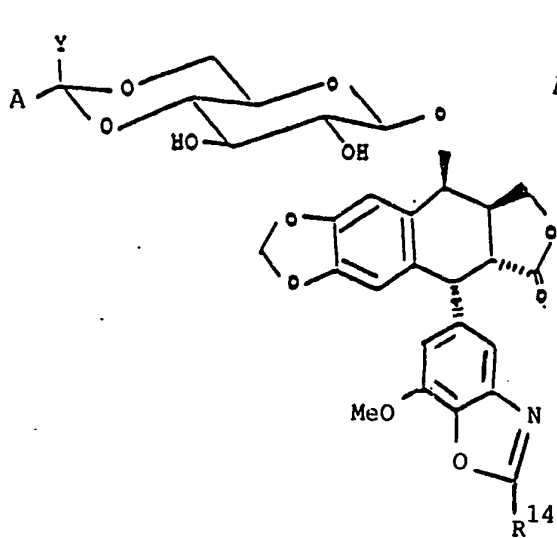
VII

worin A, Y, R³ und R⁴ der oben angegebenen Definition entsprechen.

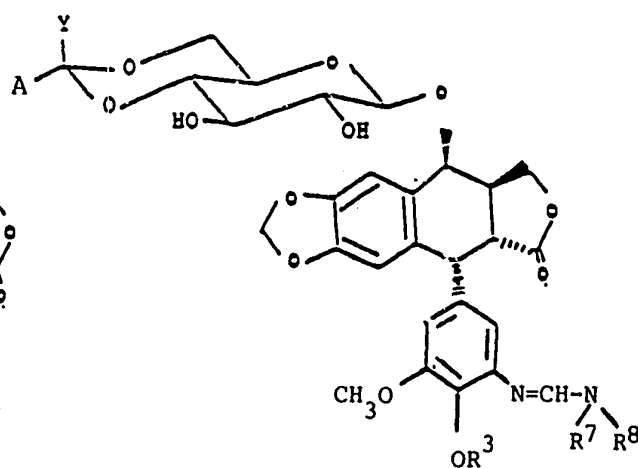
Eine bevorzugte Ausführungsform beschreibt Verbindungen der allgemeinen Formel VII, worin R⁶ einen Aryl-, substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder substituierten Heteroarylrest bedeutet.

Iminoverbindungen der allgemeinen Formel VII können durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel V mit einem Aldehyd bei Raumtemperatur und vorzugsweise in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie z. B. p-Toluolsulfonsäure, sowie vorzugsweise unter Verwendung einer Methode zur Wasserabtrennung hergestellt werden. Geeignete Verfahren beinhalten deshalb eine Verwendung von dehydratisierenden Zusätzen, wie z. B. von Molekularsieben, oder eine azeotrope Destillation. Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind häufig labil und werden vorzugsweise durch Chromatographie über neutralem Aluminiumoxid isoliert.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII und IX, welche durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel V mit einem Trialkylorthoester in Gegenwart eines Säurekatalysators bzw. durch Umsetzung mit einem Amidacetal erhalten werden können. Eine bevorzugte Ausführungsform beinhaltet Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, worin R¹⁴ ein Wasserstoffatom bedeutet sowie Verbindungen der allgemeinen Formel IX, worin R⁷ und R⁸ jeweils eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeuten.



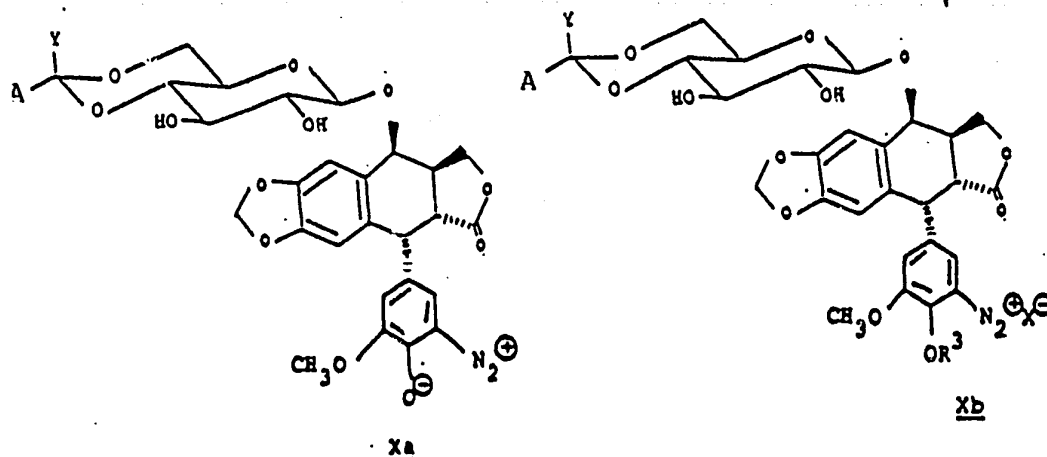
VIII



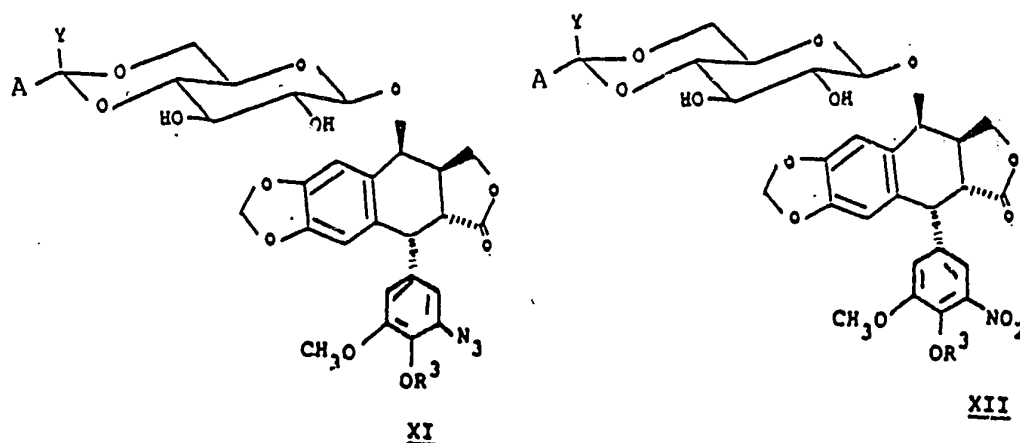
IX

worin A, Y, R³, R⁷, R⁸ und R¹⁴ jeweils der oben angegebenen Definition entsprechen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind außerdem Verbindungen der allgemeinen Formeln Xa und Xb,



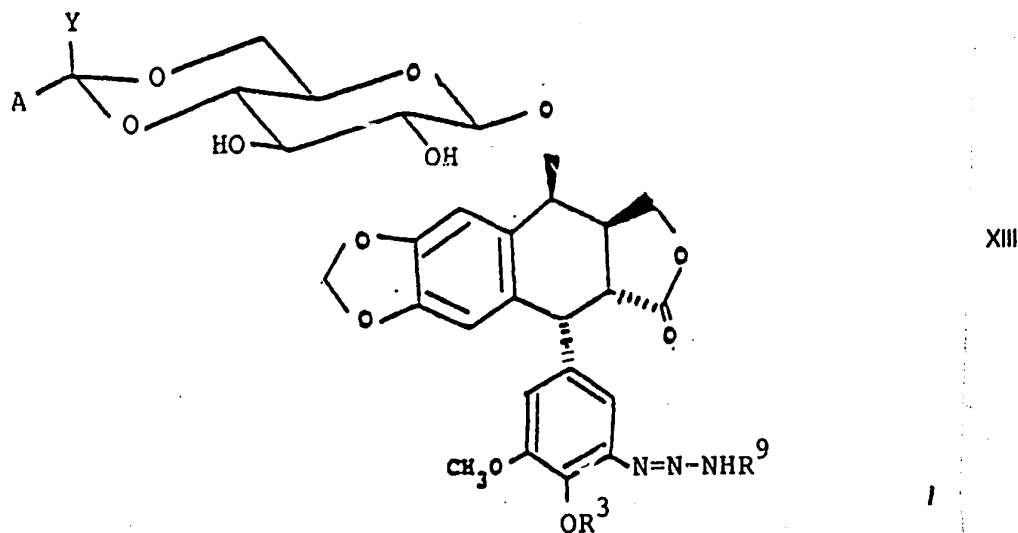
worin A, Y und X^- jeweils der oben angegebenen Definition entsprechen und R^3 eine Phenolschutzgruppe darstellt. Verbindungen der allgemeinen Formel V können in einem inerten organischen Lösungsmittel bei verminderter Temperatur unter Bildung eines stabilen inneren Diazoniumhydroxidsalzes Xa diazotiert werden, gefolgt von einer wäßrigen Aufarbeitung. Ein Diazoniumsalz Xb mit einem Gegenion kann dadurch hergestellt werden, daß vor dem Diazotierungsschritt die 4'-Hydroxygruppe z.B. durch Einführung einer konventionellen Phenolschutzgruppe, derivatisiert wird. Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind 3'-Azido- und 3'-Nitroderivate der allgemeinen Formeln XI und XII,



worin A, Y und R^3 jeweils der oben angegebenen Definition entsprechen.

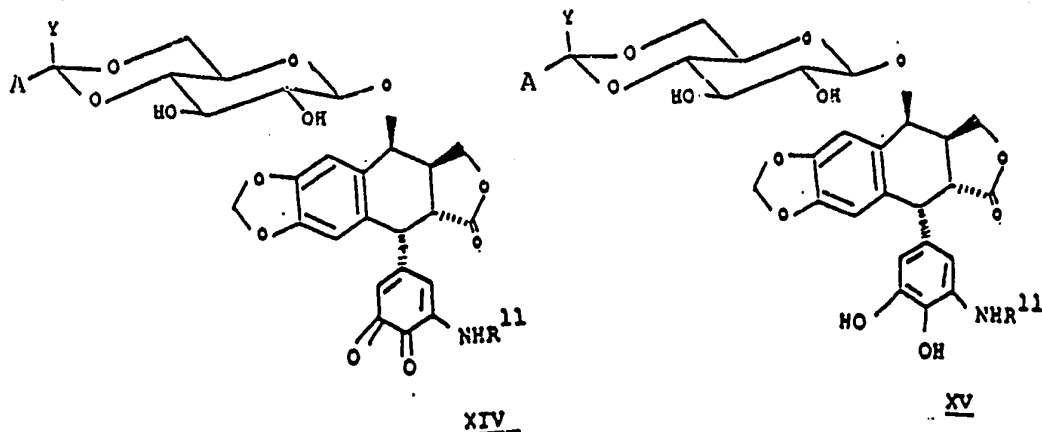
Die Azidoverbindung wird durch Substitution der Diazoniumgruppe mit einem Azidrest hergestellt. Die 3'-Nitroverbindung erhält man durch Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel V mit einer Persäure.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel XIII, welche aus einer phenolgeschützten Diazoniumverbindung der allgemeinen Formel Xb durch Umsetzung mit einem Amin erhalten werden; eine anschließende Entfernung der Schutzgruppe führt zur entsprechenden 4'-Hydroxy-3'-triazenverbindung.



worin A, Y, R³ und R⁵ jeweils der oben angegebenen Definition entsprechen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind außerdem Verbindungen der allgemeinen Formeln XIV und XV,



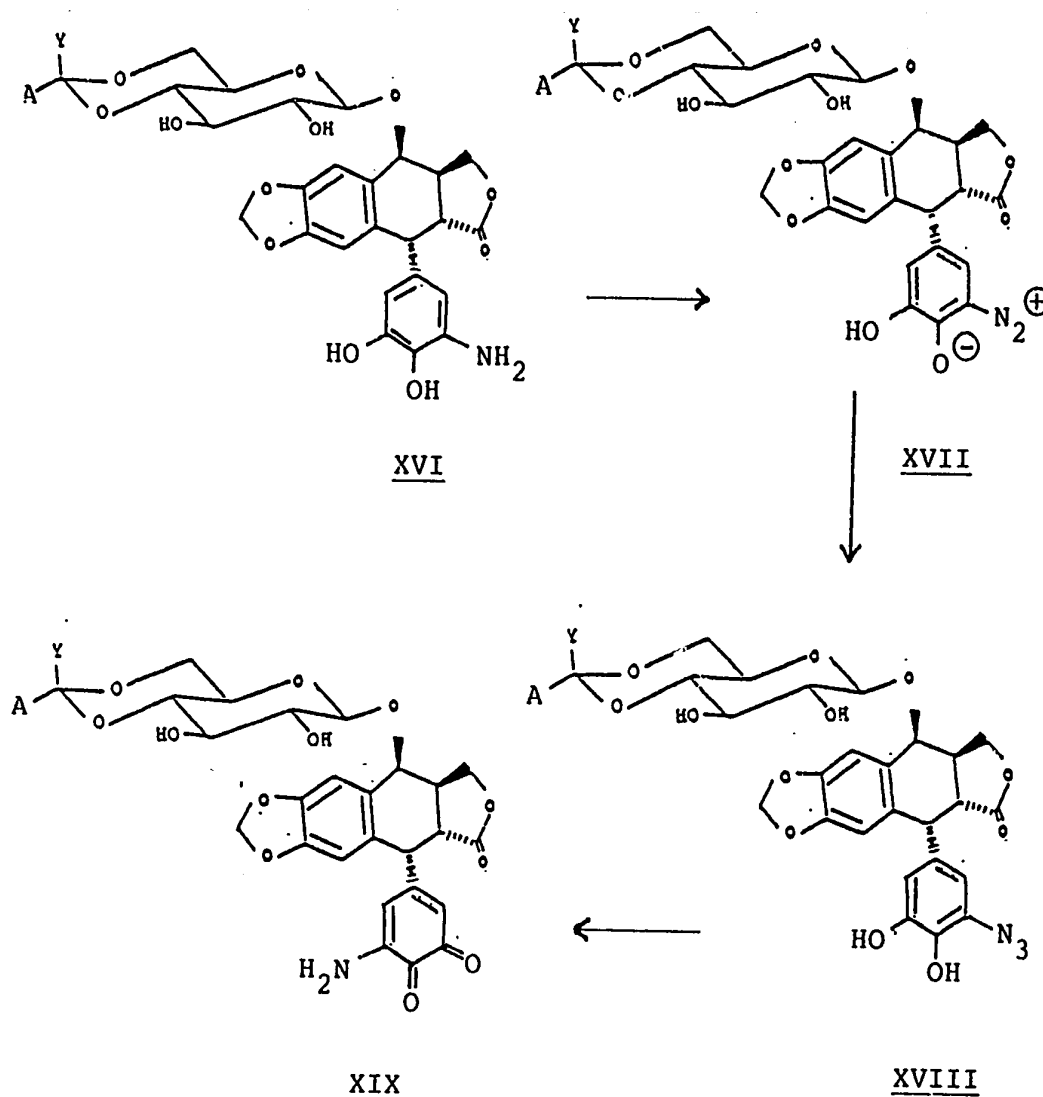
worin R¹¹ eine Acylgruppe bedeutet und A und Y jeweils der oben angegebenen Definition entsprechen.

Eine bevorzugte Ausführungsform stellen Verbindungen der allgemeinen Formeln XIV und XV dar, worin R¹¹ ein Wasserstoffatom, einen Formyl-, substituierten oder unsubstituierten Alkanoyl-, substituierten oder unsubstituierten Alkoxy-carbonyl- oder einen substituierten oder unsubstituierten (Ara) alkylaminocarbonylrest bedeutet.

Verbindungen der allgemeinen Formel XIV können durch Oxidation von Verbindungen der allgemeinen Formel VI hergestellt werden, worin R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom und R⁵ eine Acylgruppe bedeuten. Oxidierende Verbindungen, wie NaIO₄/CH₃CN/H₂O, NaNO₂/AcOH/THF, sowie andere herkömmliche Oxidationsmittel können hierzu verwendet werden. Verbindungen der allgemeinen Formel XIV können durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. Natriummetabisulfit, oder durch katalytische Hydrierung direkt in die entsprechenden Hydrochinone XV überführt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formeln XVI–XIX, welche durch die im Schema 1 gezeigte Reaktionssequenz hergestellt werden können. Die Acylgruppe des Hydrochinons der allgemeinen Formel XV kann hierzu unter Verwendung herkömmlicher Methoden entfernt werden, wobei das 3',4'-Dihydroxy-5'-aminoderivat der allgemeinen Formel XVI entsteht; wenn z. B. R⁵ eine Trichlorethoxycarbonylgruppe darstellt, kann diese z. B. in Gegenwart von Zink und Essigsäure entfernt werden. Verbindungen der allgemeinen Formel XVI können dann in die entsprechenden 3',4'-Dihydroxy-5'-azido-Derivate der allgemeinen Formel XVIII durch folgendes allgemeines Verfahren hergestellt werden. Rückflußkochen des Azidderivates in einem chlorierten Kohlenwasserstoff führt zum korrespondierenden 3'-Aminoorthochinon der allgemeinen Formel XIX. Ein Verfahren zur Umwandlung eines azidosubstituierten Benzohydrochinons in ein aminosubstituiertes Benzochinon ist in H. W. Moore und H. R. Shelden, „J. Org. Chem.“, 1968, 33:4019–24, beschrieben.

Schema 1



worin A und Y jeweils der oben angegebenen Definition entsprechen.

Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden in einem in vitro Cytotoxizitätstest gegen Human- und Mäusetumorzelllinien auf ihre Antitumoraktivität getestet. Außerdem wurden in vivo-Experimente gegen transplantierbare Mäuse-P388-Leukämie durchgeführt.

P388-Leukämie

Weiblichen CDF₁-Mäusen wurde intraperitoneal ein Tumorknötchen mit 10⁶ P388-Mäuseleukämie-Asciteszellen implantiert. Anschließend wurden sie mit unterschiedlichen Dosen einer Testverbindung behandelt. An jeweils vier Mäusen wurde eine bestimmte Dosis getestet und zehn Mäuse wurden zur Kontrolle mit Saline behandelt. Die Verbindungen wurden am Tag 5 und 8 durch intraperitoneale Injektion verabreicht (Tag 1 entspricht dem Tag der Tumorentstehung). Die Antitumoraktivität wurde in % T/C-Werten berechnet; diese entsprechen dem Verhältnis der mittleren Überlebenszeit (MST, median survival time) der mit der Testsubstanz behandelten Gruppe zur MST der salinebehandelten Kontrollgruppe. Eine Verbindung mit einem % T/C-Wert größer als 125 wurde allgemein als signifikant antitumoraktiv im P388-Test eingestuft. Am Ende der Versuchsdauer von 31 Tagen wurde die Anzahl überlebender Mäuse notiert. Tabelle I beinhaltet die Ergebnisse der oben beschriebenen Bestimmung; hierin wurden jeweils nur die maximalen % T/C-Werte und diejenigen Dosen aufgeführt, welche einen maximalen Effekt zeigten.

Tabelle I
Antitumoraktivität gegen Mäuse-P388-Leukämie

Verbindung aus Beispiel	Dosis (mg/kg/inj)*	Max % T/C*
1	100	200 (444)
2	50	242
3	60	228 (444)
4	140 (80)	170 (275)
7	70 (80)	135 (275)
10	≥ 160 (80)	110 (275)
11	≥ 160 (60)	110 (280)
12	140 (60)	150 (280)
13	> 200 (80)	230 (275)
17	≥ 140 (60)	195 (280)
18	≥ 120 (60)	200 (280)
19	≥ 200 (60)	230 (280)
20	70-140 (80)	175 (275)
21	> 200 (60)	225 (280)
22	> 200 (80)	235 (275)
24	140 (25)	> 140 (> 140)
25	> 200 (80)	240 (275)
27	≥ 120 (60)	165 (280)
28	160 (25)	125 (> 140)
29	≥ 200 (80)	135 (275)

* Die Zahlenangaben in Klammern entsprechen den Werten für Etoposid, welches als positive Kontrolle im gleichen Experiment eingesetzt wurde.

Der in vitro Cytotoxizitätstest beinhaltet die Züchtung verschiedener Säugertumorzellen, einschließlich menschlicher Tumorzellen, auf Mikrotiterplatten unter Verwendung konventioneller Zellkulturtechniken. Die für jede Verbindung erforderliche Konzentration, welche eine 50%ige Inhibition (IC_{50}) des Zellwachstums bewirkt, wurde mit Hilfe der vierfachen Reihenverdünnungsmethode bestimmt. Die Relevanz dieser Methode wird durch einen Bericht in „Proceedings of the American Association for Cancer Research“, 1984, 25:1891 (Abst. No. 328) bekräftigt. An folgenden Tumorzelltypen wurde jede Substanz getestet:

B16-F10 Mäusemelanom; Moser menschlicher Dickdarm; SW900 menschliche Lunge; sowie drei menschliche Dickdarmtumorzelllinien, nämlich HCT-116, HCT-VM und HCT-VP, wobei die beiden letzten resistent gegen Teniposid (VM) bzw. Etoposid (VP) sind. IC_{50} -Werte geringer als 500 µg/ml gelten als positiver Indikator für Antitumoraktivität. Tabelle II zeigt IC_{50} -Werte für verschiedene Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei Versuchen mit oben genannten Zelllinien.

Tabelle II
In vitro Cytotoxizitätstest IC_{50} -Werte (µg/ml)*

	B-16-F10	HCT-116	HCT/VM 34	HCT/VP 35	MOSER	SW 900
Beispiel 4						
	13,9	16,2	23	40	56	63
	17,9	15,7	33	47	49	63
Beispiel 7						
	54	60	63	90	> 188	78
	63	63	65	83	82	> 188
Beispiel 10						
	57	71	81	92	121	116
	87	78	100	106	> 250	> 250
Beispiel 11						
	44	58	24	30	89	74
	40	98	26	31	93	84
Beispiel 12						
	61	54	59	88	90	> 188
	54	62	> 188	132	> 188	> 188
Beispiel 13						
	5,5	3,6	2,7	3,4	12,3	11,0
	8,7	4,1	3,9	3,3	12,1	8,6
Beispiel 17						
	6,7	12,3	23	31	45	22
	8,4	10,1	24	44	45	44
Beispiel 18						
	12,5	29	37	55	40	4,1
	15,3	18,4	> 125	> 125	37	40

Tabelle II Fortsetzung:

	B-16-F10	HCT-116	HCT/VM34	HCT/VP35	MOSER	SW900
Beispiel 19						
	16,9	13,9	21	71	38	42
	16,4	12,7	19,3	> 188	32	28
Beispiel 20						
	13,3	9,6	92	35	74	> 188
	19,8	5,6	> 188	61	> 188	78
Beispiel 21						
	5,3	10,0	14	26	25	76
	4,3	39	10,6	15,6	27	33
Beispiel 22						
	10,9	17,0	21	36	> 250	> 250
	14,1	13,3	16,2	43	> 250	> 250
Beispiel 24						
	41	43	56	> 188	92	66
	50	53	82	92	84	90
Beispiel 25						
	29	24	38	78	> 250	76
	25	38	43	102	120	> 250
Beispiel 27						
	5,3	10,0	14	26	25	76
	4,3	39	10,6	15,6	27	33
Beispiel 28						
	72	66	58	84	87	80
	81	68	64	70	71	> 188
Beispiel 29						
	39	53	55	77	71	> 188
	38	46	53	70	77	> 188

* Die Werte für Etoposid im gleichen Ansatz (außer Beispiele 24 und 28) sind 2,7, 1,9 (B16-F10); 2,1, 2,7 (HCT-116); 6,1, 3,1 (HCT-VM34); 30, 41 (HCT/VP35); 38, 39 (MOSER) und 67, 12,5 (SW900).

1 Die Werte für Etoposid im gleichen Ansatz sind 7,0, 4,6 (B16-F10); 9,6, 10,2 (HCT-116); 31, 33 (HCT/VM34); 92, 51 (HCT/VP35); 126, 112 (MOSER) und 25, 65 (SW900).

Den oben gezeigten Ergebnissen der Tierversuche ist zu entnehmen, daß Verbindungen der allgemeinen Formel IV eine inhibitorische Wirkung gegen Säugertumorzellen aufweisen. Die Erfindung betrifft folglich auch eine Methode zur Inhibierung von Säugertumoren, welche die Verabreichung einer wirksamen tumorinhibierenden Menge eines Antitumormittels der allgemeinen Formel IV an dem jeweiligen Tumorträger umfaßt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind außerdem pharmazeutische Mittel, welche eine wirksame tumorinhibierende Menge eines Antitumormittels der allgemeinen Formel IV sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen. Diese Mittel können in unterschiedlicher pharmazeutischer Form verabreicht werden. Beispiele für solche Mittel beinhalten feste Mittel zur oralen Verabreichung, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver und Granulate, flüssige Mittel zur oralen Verabreichung, wie Lösungen, Suspensionen, Sirups oder Elixire und Präparate zur parenteralen Verabreichung, wie sterile Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Diese Mittel können auch in Form steriler Feststoffe vorliegen, welche unmittelbar vor dem Gebrauch in sterilem Wasser, physiologischer Saline oder in irgendeinem anderen sterilen injizierbaren Medium gelöst werden. Optimale Dosierungen und Bedingungen für das jeweilige Säugetier können von einem Fachmann rasch bestimmt werden. Hierbei ist natürlich zu berücksichtigen, daß die aktuelle Dosis je nach Formulierung des Mittels, je nach verwendeter Verbindung, sowie in Abhängigkeit von der Applikationstechnik und dem jeweiligen Situs, sowie je nach Patient und der behandelten Erkrankung variiert. Hierzu ist eine ganze Reihe von Faktoren, welche die Wirkung des Mittels beeinflussen, zu berücksichtigen. Diese beinhalten: Alter, Gewicht, Geschlecht, Ernährung, Zeitpunkt der Verabreichung, Form der Verabreichung, Ausscheidungsrate, Zustand des Patienten, Medikamentenkombinationen, Reaktionsempfindlichkeit und Stärke der Erkrankung.

Die folgenden Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung und sind als nicht limitierende Beispiele für die vorliegende Erfindung gedacht.

In den folgenden Beispielen erfolgen sämtliche Temperaturangaben in °C. Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden in einer Thomas-Hoover-Kapillarschmelzpunkt-Apparatur bestimmt. ¹H-NMR-Spektren wurden entweder auf einem Bruker WM360- oder einem Varian VX2 200-Spektrophotometer (unter Verwendung von CDCl₃ als interner Standard) aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in δ-Einheiten und Kopplungskonstanten in Hertz angegeben. Die Signalaufspaltung wird wie folgt angegeben: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplet; q, Quartett; m, Multiplet; bp, breiter Peak; und dd, Dublett eines Dubletts. Infrarotspektren wurden entweder auf einem Beckman Modell 4240 oder einem Perkin-Elmer 1800 Fourier Transform Infrarotspektrometer aufgenommen und sind in reziproken Zentimetern (cm⁻¹) angegeben. Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde auf vorbeschichteten Silikagelplatten (60F-254) durchgeführt und mit Hilfe von UV-Licht und/oder Joddämpfen sichtbar gemacht. Massenspektren hoher und niedriger Auflösung wurden auf einem KRATOS MS50- bzw. KRATOS MS 25RFA-Spektrophotometer aufgenommen. „Flashchromatographie“ bezieht sich auf das Verfahren von Still (W. C. Still et al. „J. Org. Chem.“, 1978, 43:2923) und wurde entweder unter Verwendung von E. Merck-Silikagel (200–400 mesh) oder von Woelm-Silikagel (32–63 µm) durchgeführt. Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck abgedampft.

Beispiel 1**Etoposid-ortho-chinon-3'-O-methyloxim**(IVa; A = R¹ = Methyl; Y = H)

Eine Lösung von Etoposid-ortho-chinon IIIa (350 mg, 0,611 mMol) in Pyridin (20 ml) wird mit einer Lösung von Methoxylamin-hydrochlorid (350 mg, 4,19 mMol) in Pyridin (10 ml) behandelt. Die resultierende orange Lösung wird 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und das Pyridin im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst und mit Wasser (20 ml) und 1 N HCl (10 ml) partitioniert. Die wäßrige Phase wird nochmals mit CH₂Cl₂ (25 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft, wobei ein dunkel oranges Öl entsteht. Flashchromatographie über Silikagel (14 g) mit 5% CH₃OH in CH₂Cl₂ ergibt 243 mg (66%) der Titelverbindung als orangen Feststoff. Verreiben mit Et₂O liefert die analytische Probe. Für große Ansätze wurde dieses Oxim im allgemeinen nicht gereinigt, sondern direkt zum Amin Va mit einer Ausbeute von etwa 70% hydrogeniert.

IR (KBr) 3480, 1775, 1670, 1625, 1488, 1237, 1040 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,76 (q, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,38-3,30 (m, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

Analyse für C₂₈H₃₁NO₁₃:

	C	H	N
ber.:	57,90	5,19	2,33
gef.:	56,01	5,04	2,41

Beispiel 2**Etoposid-ortho-chinon-3'-O-benzyloxim**(IVa; A = Methyl; Y = H; R¹ = Benzyl)

Hierzu wird die allgemeine Methode von Beispiel 1 angewendet, wobei O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid anstelle von Methoxylamin-hydrochlorid unter Bildung der Titelverbindung eingesetzt wird.

Beispiel 3**3'-Amino-3'-desmethoxy-etoposid (Va)**

Das ungereinigte Oxim, welches aus Etoposid-ortho-chinon (IIIa) (4,1 g, 7,2 mMol) und Methoxylamin-hydrochlorid (4,1 g, 49 mMol) mit Hilfe des Verfahrens nach Beispiel 1 erhalten wird, wird in Alkohol (275 ml) gelöst und mit 20% Palladiumhydroxid auf Kohle (290 mg) und 10% Palladium auf Kohle (1,6 g) behandelt. Das Gemisch wird bei 40-50 psi H₂ hydrogeniert. Nach 16 h wird das Gemisch über Celite filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie auf 300 g E. Merck 230-400 mesh Silikagel unter Verwendung von 8:2 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei 2,89 g (insgesamt 70%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten werden. Die analytische Probe wird in Ethanol umkristallisiert.

IR (KBr) 3455, 1775, 1615, 1490, 1235, 1070, 1030, 1000, 930 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,76 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,96 (ABq, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,73 (q, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,21 (dd, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 1,37 (d, 3H).

Analyse für C₂₈H₃₁NO₁₂:

	C	H	N
ber.:	58,63	5,45	2,44
gef.:	57,85	5,76	2,35

Beispiel 4**3'-Desmethoxy-3'-methylamin-etoposid**(VI; A = R⁵ = Methyl; Y = R³ = R⁴ = H)

Eine Lösung von 40% wäßrigem Methylamin (1 ml, 12,80 mMol) in MeOH (4 ml) wird innerhalb von 3 min zu einer Lösung von Etoposid-ortho-chinon (IIIa) (0,25 g, 0,437 mMol) in MeOH (50 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelrote Lösung wird dabei dunkelbraun. Nach 30 min wird die Lösung konzentriert und durch präparative Chromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 5% MeOH in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel gereinigt. Die Isolierung der beiden intensivsten UV-aktiven Banden ergibt die beiden Hauptprodukte des komplexen Gemisches. Die obere isolierte Bande ergibt die Titelverbindung (45 mg; 18%) als weißlichen Feststoff.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,82 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,94 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,95 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,70-4,32 (m, 3H), 4,21 (m, 2H), 4,78 (s, 3H), 4,75-2,85 (m, 7H), 2,2 (s, 3H), 1,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

Die untere isolierte Bande (51 mg; 20%) ergibt die Verbindung aus Beispiel 3.

Beispiel 5**3'-Butylamino-3'-desmethoxy-etoposid**(VI; A = Methyl; Y = R³ = R⁴ = H; R⁵ = Butyl)

Die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 4 wird wiederholt, wobei n-Butylamin verwendet wird und die Titelverbindung sowie die Verbindung aus Beispiel 3 entsteht.

MS (EI) M/e⁺ = 630 (m + 1)⁺

Partielles ¹H-Spektrum (CDCl₃): δ 6,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,14 (bs, 1H), 5,94 (d, 2H), 5,78 (bs, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 0,89 (t, 3H).

Beispiel 6**3'-Desmethoxy-3'-formylamino-etoposid**(VI; A = Methyl; R³ = R⁴ Y = H; R⁵ = Formyl)

Eine Lösung eines gemischten Anhydrids von Essigsäure und Ameisensäure wird durch Zugabe von Ameisensäure (98%, 0,60 ml, 16 mMol) zu Essigsäureanhydrid (1,23 ml, 13 mMol) und gleichzeitigem Rühren bei Raumtemperatur und unter Stickstoff hergestellt. Die Lösung wird 1,5 h lang bei 55°C gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Ein Teil dieses Reagens (0,45 ml) wird anschließend zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,28 g, 0,454 mMol) in trockenem THF (4 ml) tropfenweise hinzugegeben, wobei bei 2°C und unter Stickstoff gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird 2 h lang bei 2°C weitergerührt und innerhalb 1 h auf 10°C aufgewärmt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser (50 ml) gegeben und mit 60 ml CH₂Cl₂, gefolgt von 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum getrocknet. Flashchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 3% und anschließend 4% MeOH in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel und Isolierung der Verbindung mit einem TLC-R_f-Wert etwas niedriger als der R_f-Wert des Amina Ausgangsproduktes in 10% MeOH in CH₂Cl₂ ergibt 0,213 g (78%) eines schwach pinkfarbenen Feststoffes; Fp = 216–220°C.

IR (KBr) 3430 (b), 2940, 1780, 1690 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,46 (bs, 1H), 8,45, 8,19 (Singulett-Paar, 1H, Formyl H), 7,80 (bm, 2H), 6,95, 6,85, 6,71, 6,58, 6,53, 6,15, (Singulets, total integ. 4H), 5,98 (bs, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,69–4,40 (m, 3H), 4,38–4,10 (m, 2H), 3,86, 3,83 (s, 1H), 3,80–3,51 (m, 2H), 3,60–3,30 (m, 4H), 3,02 (bm, 1H), 1,39 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

FAB MS m/e (relative Intensität) 602 (MH⁺).**Beispiel 7****3'-Acetylamino-3'-desmethoxy-etoposid**(VI; A = Methyl; Y = R³ = R⁴ = H; R⁵ = Acetyl)

Essigsäureanhydrid (0,065 ml, 0,69 mMol) wird tropfenweise zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,420 g, 0,70 mMol) in 14 ml trockenem CH₂Cl₂ hinzugegeben, wobei bei 2°C unter Stickstoff gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird 5 h lang bei 2°C gerührt und anschließend mit weiteren 0,01 ml (0,11 mMol) Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei 2°C gerührt und anschließend in eine Lösung von 25 ml H₂O und 25 ml gesättigten wässrigen NaHCO₃ überführt. Das Gemisch wird dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Aufkonzentrieren und Flashchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 3% und anschließend 4% MeOH in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel ergeben 19,3 mg eines nicht-identifizierten Nebenproduktes (TLC R_f = 0,17; 5% MeOH in CH₂Cl₂) und 0,328 g (73%) der Titelverbindung als weißliches Pulver: TLC R_f = 0,14; 5% MeOH in CH₂Cl₂; Fp = 225–227°C.

IR (KBr) 3350–3080, 2960, 1770 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (bs, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,30–4,15 (m, 3H), 4,15–4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,6–3,4 (m, 2H), 3,4–3,25 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

Beispiel 8**3'-Desmethoxy-3'-trifluoracetyl-amino-etoposid**(VI; A = Methyl; Y = R³ = R⁴ = H; R⁵ = Trifluoracetyl)

Trifluoressigsäure-anhydrid (76 mg, 0,362 mMol) wird innerhalb 1 min tropfenweise zu einer Lösung von 3'-Aminoetoposid (Va) (200 mg, 0,349 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (10 ml) und Pyridin (50 µl) hinzugegeben, wobei bei 0°C unter Stickstoff gerührt wird. Das Gemisch wird bei 0°C 30 min lang und bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Das Gemisch wird mit Phosphatpuffer pH 7 (75 ml) und CH₂Cl₂ (75 ml) partitioniert. Die organische Phase wird mit Brine (75 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung im Vakuum eingedampft. Präparative TLC auf Silikagel (5% CH₃OH in CH₂Cl₂) ergibt 149,7 mg (64,1%) der reinen Titelverbindung als weißen Feststoff; Fp = 209–212°C.

IR (KBr) 3420, 1775, 1735, 1625, 1510, 1490, 1237, 1165, 1082, 1045, 1010, 940, 878, 702 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,03 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,00 (br s, 2H), 4,97 (d, 1H), 4,74 (q, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,30–4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,49–3,17 (m, 4H), 3,09–2,92 (m, 1H), 1,38 (d, 3H).

Analyse für C₃₀H₃₀F₃NO₁₃:

	C	H	N
ber.:	53,82	4,52	2,09
gef.:	53,62	4,44	1,96

Beispiel 9**3'-Desmethoxy-3'-[[[2,2,2-trichlorethyl]-oxy]-carbonyl]-amino-etoposid**(IVb; A = Methyl; Y = R³ = R⁴ = H; R⁵ = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)

Trichlorethylchlorformiat (0,10 ml, 0,73 mMol) wird über eine Spritze tropfenweise zu einer Lösung von 3'-Aminoetoposid (Va) (0,40 g, 0,70 mMol) und Pyridin (90 µl, 1,11 mMol) in 5 ml CH₂Cl₂ hinzugegeben, wobei bei 2°C unter Stickstoff gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird 5 h lang bei Temperaturen zwischen 2 und 10°C gerührt und anschließend mit weiteren 10 µl Trichlorethylchlorformiat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Wasser gegossen und dreimal mit jeweils 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und anschließend durch Flashchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 3% MeOH in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel gereinigt. Eine Isolierung des weniger polaren Hauptproduktes ergibt 0,32 g (62%) eines gelben Feststoffes; Fp = Zersetzung über 220°C.

IR (KBr) 3440, 2910, 1780 (b), 1625, 1552 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,12 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,94 (d, $J = 3,28\text{ Hz}$, 1H), 4,80–4,60 (m, 4H), 4,54 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,23–4,05 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,23 (dd, $J = 14,2, 5,4\text{ Hz}$, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,38 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 3H).
MS (FAB) m/e 748 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Beispiel 10

3'-[(2-Chlorethylamino)-carbonyl]-amino-3'-desmethoxy-etoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = 2\text{-Chlorethylaminocarbonyl}$)

Zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,40 g, 0,69 mmol) wird in 4 ml trockenem CH_2Cl_2 bei gleichzeitigem Rühren bei 20°C und unter Stickstoff, 2-Chlorethylisocyanat (62 μl 0,76 mmol) tropfenweise über eine Spritze zugefügt. Auf die Zugabe folgt unmittelbar die Bildung eines weißen Niederschlages. Das Reaktionsgemisch wird 4 h lang bei 20°C und anschließend 15 min lang bei 0°C gerührt. Absaugen über einen Filter und Vakuumtrocknung ergibt 0,32 g (68%) eines weißlichen amorphen Feststoffes; $\text{Fp} = 195\text{--}197^\circ\text{C}$.

IR (KBr) 3400 (b), 2920, 1770, 1660 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) δ 8,97 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,54 (t, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,78 (ABQ, $J_{\text{AB}} = 5,5\text{ Hz}$, 2H), 4,79 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,51–4,24 (m, 4H), 4,06–3,98 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,45–3,33 (m, 6H), 3,24–3,12 (m, 4H), 2,80–2,76 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 2,71\text{ Hz}$, 1H).

MH^+ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{O}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$: 678,1828

gef.: 678,1826.

Beispiel 11

3'-Desmethoxy-3'-[[[phenylmethyl]-amino]-carbonyl]-aminoetoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = \text{Benzylaminocarbonyl}$)

Triethylamin (0,25 ml), gefolgt von Benzylisocyanat (50 μl , 0,40 mmol) wird langsam zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (200 mg, 0,349 mmol) in 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ hinzugefügt. Nach 20 min wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit kaltem EtOAc gewaschen und getrocknet, wobei 150 ml (61%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33–7,18 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (d, 2H), 5,22 (d, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,59 (d, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 4,49 (d, 1H, $J = 5,5\text{ Hz}$), 4,31–4,07 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,49–2,95 (m, 7H), 1,37 (d, 3H).

Beispiel 12

3'-Desmethoxy-3'-methansulfonamido-etoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = \text{Methansulfonyl}$)

Methansulfonylchlorid (31 μl , 0,384 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,22 g, 0,384 mmol) und Pyridin (0,10 ml, 1,24 mmol) in 9 ml trockenem CH_2Cl_2 hinzugegeben, während bei -20°C unter Stickstoff gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird 3 h lang bei -20°C gerührt und anschließend innerhalb von 1 h sowie unter Rühren auf 20°C aufgewärmt. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Wasser gegossen und einmal mit 50 ml und zweimal mit 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert.

Flashchromatographie unter Verwendung von 3% und anschließend 4% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel ergeben 0,139 g (56%) eines weißlichen Feststoffes; $\text{Fp} = 208\text{--}211^\circ\text{C}$ (weißer Feststoff zu pinkfarbigem Schaum).

IR (KBr) 3460 (b), 2925, 1779, 1620, 1340, 1163 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) δ 7,04 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 1,7\text{ Hz}$, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 1,7\text{ Hz}$, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,89 (d, $J = 3,4\text{ Hz}$, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 3,39–3,28 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 5,0\text{ Hz}$, 3H).

FAB MS m/e (relative Intensität) 652 (MH^+).

Beispiel 13

3'-Desmethoxy-3'-[(N-succinimido)-methyl]-amino-etoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = (\text{N-Succinimido})\text{-methyl}$)

Eine Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,30 g, 0,52 mmol) und Succinimid (0,052 g, 0,52 mmol) in 4 ml wasserfreiem absolutem Ethanol wird unter Stickstoff auf Rückflußtemperatur gebracht und mit 0,040 ml (0,52 mmol) einer 37%igen wäßrigen Formaldehydlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h lang rückflußgekocht, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, über einen Filter abgesaugt und der Rückstand mit 5 ml kaltem EtOH gewaschen, wobei 0,272 g (76%) eines weißlichen Feststoffes erhalten werden; $\text{Fp} = 210\text{--}212^\circ\text{C}$.

IR (KBr) 3435 (b), 2920, 1780, 1705, 1620 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) δ 6,81 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,80 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,04–4,97 (m, 2H) (1 austauschbar), 4,73–4,67 (m, 3H), 4,51 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,14 (t, $J = 8,3\text{ Hz}$, 2H), 3,97 (d, $J = 2,9\text{ Hz}$, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1H), 3,53 (t, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 3,36–3,25 (m, 4H), 2,99 (bm, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 3H).

MH^+ berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_{14}\text{N}_2$: 684,2167

gef.: 684,2151.

Beispiel 14

3'-Desmethoxy-3'-[N-(3-octylthio)-succinimido]-methylamino-etoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = [\text{N-(3-Octylthio)-succinimido}]\text{-methyl}$)

Formalin (26 μl , 0,35 mmol) wird zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,20 g, 0,35 mmol) und 3-Octylthiosuccinimid (0,085 g, 0,35 mmol) in 6 ml EtOH bei gleichzeitigem Rühren und Rückflußkochen hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h lang rückflußgekocht und dann 14 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Es werden nochmals 5 mg Succinimid und 5 μl Formalin

hinzugefügt, nochmals 1 h lang rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Ethanol wird im Vakuum entfernt und anschließend wird eine Flashchromatographie auf Silikagel durchgeführt, wobei 4 % MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel verwendet werden und ein weißes pulveriges Produkt (0,111 g, 38 %) entsteht. Schmelzpunkt: Eine HPLC-Analyse ergab das Vorliegen zweier Diastereomere (1:1).

IR (KBr) 3480, 2962, 2925, 1781, 1707, 1621, 1520, 1490 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,83, 6,81 (s, 1H), 6,49, 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,84, 5,81 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,80–4,70 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,62–2,30 (m, 4H), 1,80–1,40 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 3H), 0,36 (t, $J = 6,3\text{ Hz}$, 3H).

Beispiel 15

3'-Desmethoxy-3'-[(N-maleimido)-methyl]-amino-etoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; R^5 = Maleimidomethyl)

Die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 14 wird wiederholt, wobei 3-Octylthiosuccinimid durch Maleimid ersetzt wird und nach Chromatographie in 68%iger Ausbeute ein schwach gelbliches Pulver entsteht.

IR (KBr) 3440, 2918, 1775, 1710, 1616, 1505, 1486 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 3,3\text{ Hz}$, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,78–4,66 (m, 3H), 4,47 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,20 (dd, $J = 7,0, 5,26\text{ Hz}$, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,38 (d, $J = 4,9\text{ Hz}$, 3H).

MS (FAB) m/e 682 M^+ .

Beispiel 16

3'-Desmethoxy-3'-[N-(2-pyridyl)-thio]-succinimido]-methylamino-etoposid

(VI; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; R^5 [N-(3-(2-Pyridyl)-thio)-succinimido]-methyl)

Die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 14 wird wiederholt, wobei 3-Octylthiosuccinimid durch 3-(2-Pyridyl)-thiosuccinimid ersetzt wird und sich ein chremefarbener Feststoff bildet; Schmelzpunkt: langsame Zersetzung oberhalb 185°C.

Beispiel 17

3'-Desmethoxy-3'-[(3-thienyl)-methylen]-amino-etoposid

(VII; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$; R^5 = 3-Thienyl)

Eine Mischung aus 3'-Amino-etoposid (Va) (222 mg, 0,38 mmol), wasserfreiem MgSO_4 (2,0 g), aktivierten 4A-Molekularsieben (2,7 g) und p-Toluolsulfonsäure-monohydrat (11 mg) wird unter Stickstoff mit trockenem CH_2Cl_2 (30 ml) behandelt und anschließend über eine Spritze mit 3-Thiophencarboxaldehyd (3,37 g, 30,1 mmol) versetzt. Das Gemisch wird im Dunkeln 7 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und der dabei erhaltene Feststoff mit CH_2Cl_2 (10 ml) und EtOAc (25 ml) gewaschen. Das Filtrat wird auf etwa 15 ml konzentriert und auf eine 3-cm-Säule gefüllt mit 4-1/2" Woelm neutralem Aluminiumoxid aufgetragen. Elution mit CH_2Cl_2 (250 ml), gefolgt von 5% CH_3OH in CH_2Cl_2 ergibt 95,0 mg (37%) der Titelverbindung als gelbbraunen Feststoff; $\text{Fp} = 190\text{--}195^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR (KBr) 3445, 1775, 1630, 1605, 1510, 1495, 1290, 1240, 1165, 1085, 1045, 1008, 940, 875, 805, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 2,9\text{ Hz}$), 7,64 (d, 1H, $J = 5,2\text{ Hz}$), 7,35 (dd, 1H, $J = 2,9$ und $5,2\text{ Hz}$), 6,81 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, $J = 1,6\text{ Hz}$), 6,54 (s, 1H), 6,40 (d, 1H, $J = 1,6\text{ Hz}$), 5,97 (d, 2H), 4,91 (d, 1H, $J = 3,5\text{ Hz}$), 4,75 (q, 1H, $J = 5,0\text{ Hz}$), 4,65 (d, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 4,61 (d, 1H, $J = 5,3\text{ Hz}$), 4,41 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,34–3,31 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, $J = 5,3$ und $14,0\text{ Hz}$), 2,94–2,88 (m, 1H), 1,38 (d, 3H, $J = 5,0\text{ Hz}$).

Beispiel 18

3'-Desmethoxy-3'-[(2-furyl)-methylen]-amino-etoposid

(VII; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$; R^5 = 2-Furyl)

Die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 19 wird hierzu verwendet, wobei 3'-Amino-etoposid (Va) (213 mg, 0,371 mmol), wasserfreier MgSO_4 (2,0 g), aktiviertes 4A Molekularsieb (2,5 g), p-Toluolsulfonsäure-monohydrat (13 mg), 2-Furancarboxaldehyd (3,39 g, 35,2 mmol) und CH_2Cl_2 (30 ml) eingesetzt werden. Nach 72 h bei Raumtemperatur wird das Gemisch wie in Beispiel 19 beschrieben weiterverarbeitet und gereinigt. 79,0 mg (33%) der Titelverbindung werden als gelb-oranger Feststoff ausgebeutet.

IR (KBr) 3440, 1775, 1630, 1603, 1508, 1488, 1285, 1235, 1162, 1080, 1023, 935, 893, 765, 705 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, $J = 1,5\text{ Hz}$), 6,95 (d, 1H, $J = 3,5\text{ Hz}$), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 1,5\text{ Hz}$), 6,53 (s, 1H), 6,34 (d, 1H, $J = 1,5\text{ Hz}$), 5,97 (d, 2H), 4,89 (d, 1H, $J = 3,4\text{ Hz}$), 4,73 (q, 1H, $J = 5,0\text{ Hz}$), 4,65 (d, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 4,60 (d, 1H, $J = 5,3\text{ Hz}$), 4,41 (dd, 1H), 4,23–4,13 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,34–3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H, $J = 5,3$ und $14,1\text{ Hz}$), 2,93–2,88 (m, 1H), 1,38 (d, 3H, $J = 5,0\text{ Hz}$).

Beispiel 19

3'-Desmethoxy-3'-[(4-pyridyl)-methylen]-amino-etoposid

(VII; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$; R^5 = 4-Pyridyl)

Ein Gemisch von 3'-Amino-etoposid (Va) (215 mg, 0,375 mmol), aktiviertem 4A Molekularsieb (2,1 g) und 4-Pyridincarboxyaldehyd (3,8 g, 35,5 mmol) werden bei Raumtemperatur 7 Tage lang gerührt und anschließend auf eine 2-cm-Säule, gefüllt mit 6-1/2" Woelm neutralem Aluminiumoxid aufgetragen. Durch Elution mit CH_2Cl_2 (250 ml), gefolgt von 1:1 EtOAc in CH_2Cl_2 (250 ml) wird der überschüssige Aldehyd entfernt; eine weitere Elution mit 5–6% CH_3OH in CH_2Cl_2 ergibt 114,2 mg (46%) der Titelverbindung als gelb-oranger Feststoff; $\text{Fp} = 198\text{--}204^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR (KBr) 3440, 1775, 1608, 1490, 1388, 1292, 1238, 1165, 1085, 1040, 1010, 940, 705 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,72 (d, 2H, $J = 4,5\text{ Hz}$), 8,49 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, $J = 4,5\text{ Hz}$), 6,82 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, $J = 1,7\text{ Hz}$), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, $J = 1,7\text{ Hz}$), 5,98 (d, 2H), 4,92 (d, 1H, $J = 3,5\text{ Hz}$), 4,73 (q, 1H, $J = 5,0\text{ Hz}$), 4,66 (d, 1H, $J = 7,6\text{ Hz}$), 4,62 (d, 1H, $J = 5,3\text{ Hz}$), 4,42 (dd, 1H), 4,25–4,15 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,34–3,20 (m, 3H), 2,91–2,87 (m, 1H), 1,38 (d, 3H, $J = 5,0\text{ Hz}$).

Beispiel 20

3'-Desmethoxy-3'-[[4-methoxy-phenyl]-methylene]-amino-etoposid

(VII; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^6 = \text{p-Methoxyphenyl}$)

Eine Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (260 mg, 0,453 mmol), p-Anisaldehyd (4,1 g, 30,1 mmol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (7,0 mg) in trockenem CH_2Cl_2 (70 ml) wird in einem Kolben 6 h lang rückflußgekocht, wobei der Kolben mit einem Soxhlet-Extraktor, gefüllt mit 4,8 g aktiviertem 4A Molekularsieb, ausgerüstet ist. Das Gemisch wird anschließend mit 0,31 g aktiviertem 4A Molekularsieb behandelt und bei Raumtemperatur 13 Tage lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt auf eine 2-cm-Säule, gefüllt mit 20,5 g Woelm Elution mit CH_2Cl_2 (400–500 ml), gefolgt von 2% CH_3OH in CH_2Cl_2 ergibt 175 mg (56%) der Titelverbindung in Form eines analytisch reinen schwach-gelben Feststoffes; Fp = 173–178°C (Zersetzung).

IR (KBr) 3450, 1775, 1605, 1390, 1260, 1235, 1163, 1080, 1040, 940, 840, 705 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,97 (d, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (q, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,23–4,13 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,34–3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 2,84–2,87 (m, 1H), 1,37 (d, 3H).

Analyse für $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_{13}$:

	C	H	N
ber.:	62,51	5,39	2,01
gef.:	62,48	5,67	2,11

Beispiel 21

3'-Desmethoxy-3'-[[3,4,5-trimethoxy-phenyl]-methylene]-amino-etoposid

(VII; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^6 = 3,4,5\text{-Trimethoxyphenyl}$)

Ein Gemisch von 3'-Amino-etoposid (Va) (145 mg, 0,253 mmol), 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (829 mg, 4,23 mmol), p-Toluolsulfonsäure-monohydrat (2 mg) und wässrigem MgSO_4 in CH_2Cl_2 (15 ml) wird 11 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert und mit frischem CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Woelm neutralem Aluminiumoxid (2-cm-Säule) chromatographiert. Elution mit 30% EtOAc in Hexan, gefolgt von 3% CH_3OH in CH_2Cl_2 ergibt 155,5 mg (82%) der Titelverbindung in Form eines hellgelben Feststoffes; Fp. = 192–196°C (Zersetzung).

IR (KBr) 3445, 1776, 1585, 1490, 1460, 1380, 1330, 1235, 1128, 1038, 1005, 940, 760, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,53–6,49 (m, 2H), 5,97 (d, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (q, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,24–4,08 (m, 2H), 3,91 (br s, 9H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,32–3,17 (m, 3H), 2,94–2,88 (m, 1H), 1,37 (d, 3H).

Beispiel 22

3'-Desmethoxy-3'-[[3-nitro-phenyl]-methylene]-amino-etoposid

(VII; A = Methyl; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^6 = 3\text{-Nitrophenyl}$)

Eine Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (200 mg, 0,349 mmol) und m-Nitrobenzaldehyd (83 mg, 0,55 mmol) in EtOH (10 ml) wird mit p-Toluolsulfonsäure-monohydrat (3 mg) behandelt. Nach 15 min wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit kaltem CH_3OH gewaschen, wobei 20 mg eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten werden. Das Filtrat wird eingedampft und nach Kristallisation des Rückstandes erhält man 150 g der Titelverbindung als gelben Feststoff (zusammen 69%).

IR (KBr) 3445, 1775, 1605, 1535, 1505, 1485, 1355, 1235, 1095, 1075, 1040, 1005, 935, 890, 870, 815, 735, 680 cm^{-1} .

Teilweises $^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 8,79 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 8,34–8,30 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, $J = 1,3\text{ Hz}$), 6,53 (s, 1H), 6,26 (d, 1H, $J = 1,3\text{ Hz}$), 6,00 (s, 2H), 5,25–5,22 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 4,73 (q, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,29–4,26 (m, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,23 (d, 3H, $J = 5\text{ Hz}$).

Beispiel 23

3'-Desmethoxy-3'-[[N,N-dimethylamino]-methylene]-amino-etoposid

(IX; A = $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{Methyl}$; Y = $\text{R}^3 = \text{H}$)

Zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,26 g, 0,454 mmol) wird unter Stickstoff und Rühren bei 20°C in CHCl_3 (4 ml) N,N-Dimethyl-dimethylformamidacetal (80 μl , 0,60 mmol) hinzugefügt. Nach 20 min zeigt eine Dünnschichtchromatographie das Produkt (TLC $R_f = 0,18$; 10% MeOH in CH_2Cl_2) sowie kein Ausgangsmaterial (TLCR $_f = 0,25$). Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt. Flashchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 80% EtOAc in Hexan und anschließend EtOAc als Elutionsmittel ergibt 171 mg eines hellbraunen Feststoffes, der auf Silikagel unter Verwendung von 10%, 20% und anschließend 30% Aceton in EtOAc rechromatographiert wird, wobei 85 mg (30%) eines weißlichen Feststoffes erhalten werden; Fp. = 198–200°C.

IR (KBr) 3440 (b), 2925, 1780, 1645, 1615 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 4,4\text{ Hz}$, 2H), 4,91 (d, $J = 3,4\text{ Hz}$, 1H), 4,76 (q, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 4,66 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 4,58 (d, $J = 4,6\text{ Hz}$, 1H), 4,42 (t, $J = 9,6\text{ Hz}$, 1H), 4,22 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 3,49–3,21 (m, 5H), 3,03 (s, 6H), 2,95 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,0\text{ Hz}$, 3H).

FAB MS m/e (relative Intensität) 829 (MH^+).

Beispiel 24

3'-Desmethoxy-3'-nitro-etoposid

(XII; A = Methyl; Y = R³ = H)

Eine Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (100mg, 0,174mMol) in CH₂Cl₂ (5ml) wird 3min lang mit m-CPBA (Aldrich 80–85%, 114mg, 0,542mMol) behandelt und 6 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung (75ml) und CH₂Cl₂ (75ml) partitioniert. Die wäßrige Phase wird anschließend mit Phosphatpuffer pH7 (70ml) und Brine (50ml) verdünnt und nochmals mit CH₂Cl₂ (20ml) und EtOAc (100ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird auf Silikagel unter Verwendung von 2–5% CH₃OH in CH₂Cl₂ flashchromatographiert, wobei 83,7mg (82%) der reinen Titelverbindung erhalten werden.

IR (KBr) 3460, 1775, 1630, 1550, 1492, 1455, 1393, 1340, 1275, 1240, 1160, 1100, 1080, 1040, 935, 890, 760, 705cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,42 (d, 1H, J = 1,6Hz), 6,83 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 1,6Hz), 6,44 (s, 1H), 5,99 (d, 2H), 4,93 (d, 1H, J = 3,2Hz), 4,72 (q, 1H, J = 5Hz), 4,62 (d, 1H, J = 7,6Hz), 4,59 (d, 1H, J = 5,4Hz), 4,42 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,37–3,27 (m, 3H), 2,81–2,73 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, J = 5Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 174,6, 149,3, 149,1, 147,6, 145,6, 133,2, 131,0 (2C's), 128,5, 121,3, 116,3, 110,2, 109,2, 102,0, 101,7, 99,7, 79,6, 74,4, 73,5, 73,0, 60,0, 67,9, 66,4, 56,7, 43,0, 40,7, 37,3, 20,1.

Beispiel 25

3'-Desmethoxy-3'-diazonium-etoposid-hydroxid-inneres Salz

(Xa; A = Methyl; Y = H)

Eisessig (3,0ml, 26,2mMol) gefolgt von NaNO₂ (0,15g, 2,17mMol) wird zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (0,22g, 0,384mMol) in trockenem THF (17ml) unter Rühren bei 0°C sowie unter Stickstoff hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3,4h bei 0°C gerührt und in 150ml CH₂Cl₂ gegossen. Die dunkelrote organische Phase wird mit 100ml wäßrigem NaHCO₃ gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 100ml gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 0,177g (79%) eines rötlich-orangen Feststoffs erhalten werden; Schmelzpunkt: langsame Zersetzung 150°C.

IR (KBr) 3440 (b), 2930, 2160, 2120, 1779cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,78 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,97 (d, J = 8,3Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,86 (d, J = 2,2Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,54 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,43 (t, J = 9,0Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,1Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,3Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (t, J = 9,7Hz, 1H), 3,40 (t, J = 8,1Hz, 1H), 3,3 (bm, 4H), 3,02 (m, 1H), 1,35 (d, J = 4,9Hz, 3H).

Beispiel 26

3'-Desmethoxy-3'-azido-etoposid

(XI; A = Methyl; Y = R³ = H)

Zu einer Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (210mg, 0,366mMol) in trockenem THF (10ml), welche auf 0°C gekühlt ist und sich unter Stickstoff befindet, wird Eisessig (2ml) gefolgt von festem Natriumnitrit (149mg, 2,16mMol) hinzugefügt. Das Gemisch wird bei 0°C 2h lang und bei Raumtemperatur 1h lang gerührt. Eine Lösung von Natriumazid (110mg, 1,69mMol) in H₂O (1ml) wird anschließend hinzugefügt und nach 15min mit weiteren 200mg festem Natriumazid versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 30min lang gerührt und anschließend mit CH₂Cl₂ (100ml), gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (30ml) Wasser (100ml) partitioniert. Die wäßrige Phase wird nochmals mit CH₂Cl₂ (2 × 40ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (65ml) und Brine (75ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Eindampfen am Rotationsverdampfer, gefolgt von einer Chromatographie auf E. Merck 230–400mesh Silikagel (0,45g) unter Verwendung von CH₂Cl₂, mit anschließend 2% CH₃OH in CH₂Cl₂ als Eluenten erhält man 210mg (96%) der reinen Titelverbindung als goldgelben Feststoff.

IR (KBr) 3460, 2120, 1775, 1612, 1510, 1490, 1240, 1165, 1080, 1045, 1006, 935, 700cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,80 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,99 (ABq, 2H), 5,79 (d, 1H, J = 1,6Hz), 4,88 (d, 1H, J = 3,5Hz), 4,73 (q, 1H, J = 5Hz), 4,62 (d, 1H, J = 7,5Hz), 4,54 (d, 1H, J = 5,3Hz), 4,38 (dd, 1H), 4,23–4,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,33–3,30 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H), 2,89–2,83 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, J = 5Hz).

Beispiel 27

Etoposid-benzoxazol-Derivat

(VIII; A = Methyl; Y = R¹⁴ = H)

Eine Lösung von 3'-Amino-etoposid (Va) (240mg, 0,419mMol) in 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH wird mit Trimethylorthoformiat (1ml) und 1–2 Tropfen 60%iger Perchlorsäure behandelt. Das Gemisch wird 18h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch präparative Silikagelchromatographie (9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) gereinigt, wobei 80mg (33%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (br s, 2H), 5,97 (m, 2H), 4,90 (d, 2H, J = 3,4Hz), 4,75–4,71 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, J = 7,5Hz), 4,41 (dd, 1H), 4,20–4,15 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,76–3,72 (m, 1H), 3,58–3,54 (m, 1H), 3,45–3,41 (m, 1H), 3,37–3,32 (m, 3H), 2,95–2,90 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, J = 5Hz).

Beispiel 28

5'-Desmethoxy-5'-acetylamino-etoposid-3',4'-orthoquinon

(XIV; A = Methyl; R¹¹ = Acetyl; Y = H)

Essigsäure (1,5ml, 26,2mMol) wird gefolgt von Natriumnitrit (34mg, 0,49mMol) zu einer Lösung von 3'-Acetamidoetoposid (0,150g, 0,244mMol) in 20ml trockenem THF unter Stickstoff und gleichzeitigem Rühren bei 2°C hinzugegeben. Die klare Lösung verfärbt sich langsam rot und verdunkelt allmählich mit zunehmendem Verlauf der Reaktion. Das Reaktionsgemisch wird 3,5h bei 2°C gerührt, in 100ml 50% ETOAc in Et₂O gegossen und zweimal mit 50ml einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung sowie einmal mit 50ml einer gesättigten Brinelösung gewaschen. Die organische Phase wird über

MgSO₄ getrocknet, im Vakuum konzentriert und über Silikagel unter Verwendung von 5% MeOH in CH₂Cl₂ als Eluenten flashchromatographiert, wobei 91 mg (62%) eines dunkelroten Feststoffes erhalten werden; Fp = 240–250°C, TLC R_F (5% MeOH in CH₂Cl₂).

IR (KBr) 3450 (b), 2925, 1779, 1669 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,78 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,89 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 4,74 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,34–3,29 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (bs, 1H), 2,50 (bs, 1H), 1,37 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

Beispiel 29

5'-Desmethoxy-5'-[[[(2-chlorethyl)-amino]-carbonyl]-amino-etoposid-3',4'-ortho-chinon

(XIV; A = Methyl; R¹¹ = 2-[(Chlorethyl)-amino]-carbonyl)

Die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 28 wird wiederholt, wobei das Produkt aus Beispiel 10 anstelle von 3'-Acetylamino-etoposid unter Bildung der Titelverbindung eingesetzt wird; Fp = 195–197°C (Zersetzung).

IR (KBr) 3400 (b), 2940, 1780 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (bt, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,98 (bs, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,58–4,30 (m, 3H), 4,28–4,13 (m, 2H), 3,80–3,60 (bm, 7H), 3,60–3,25 (bm, 3H), 2,98 (m, 1H), 1,41 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

FAB MS m/e (relative Intensität) 665 (MH⁺).

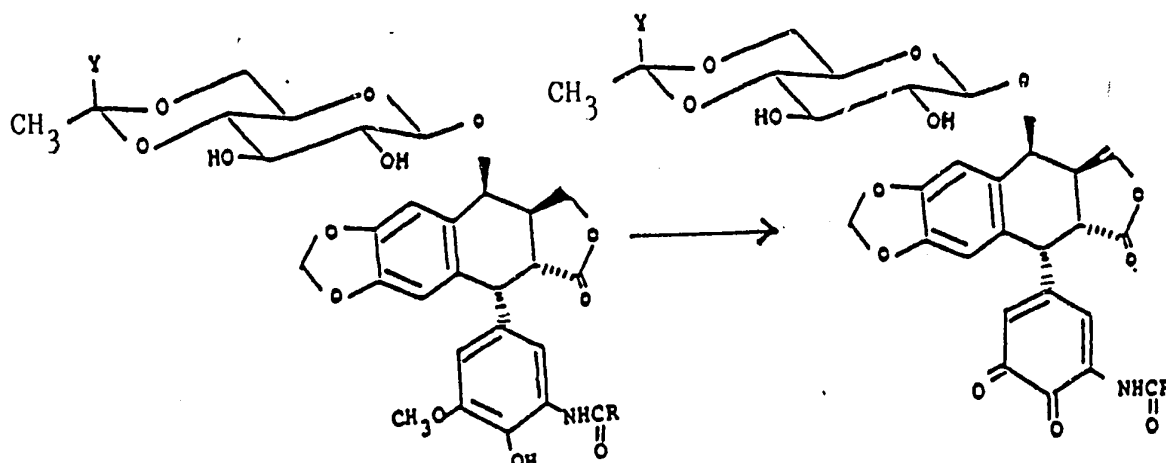
Beispiel 30

5'-Desmethoxy-5'-[[[(2,2,2-trichlorethyl)-oxy]-carbonyl]-amino-etoposid-3',4'-ortho-chinon

(XIV; A = Methyl; R¹¹ = 2,2,2-[(Trichlorethyl)-oxy]-carbonyl)

Die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 28 wird wiederholt, wobei das Produkt aus Beispiel 9 anstelle von 3'-Acetylamino-etoposid unter Bildung der Titelverbindung eingesetzt wird.

Beispiele 31 bis 33



Man wiederholt die allgemeine Versuchsvorschrift von Beispiel 28, wobei man die nachfolgend angegebenen 3'-Acetylaminoetoposidedukte einsetzt. Man erhält die entsprechenden o-Chinonderivate.

Beispiel	Etoposid Edukt
31	R = H (Beispiel 6)
32	R = CF ₃ (Beispiel 8)
33	R = -NHCH ₂ Ph (Beispiel 11)

Beispiel 34

3'-Desmethoxy-5'-demethyl-3'-acetylamino-etoposid

(XV; A = Methyl; Y = H; R¹¹ = Acetyl)

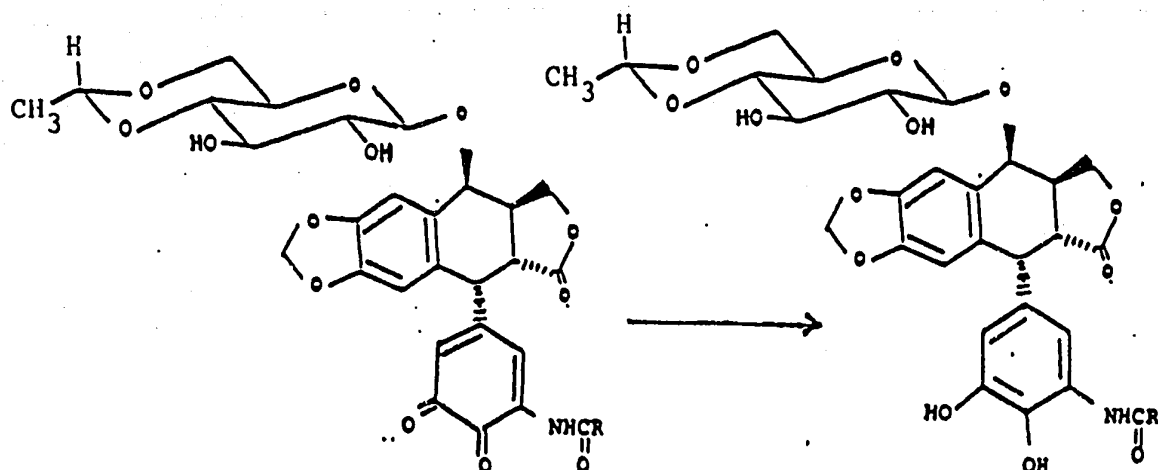
Das Verfahren von Beispiel 7 wird unter Verwendung von 65,4 µl (0,69 mmol) Essigsäureanhydrid und 0,38 g (0,66 mmol) 3'-Amino-etoposid (Va) in 10 ml CH₂Cl₂ wiederholt. Das dabei entstandene Produkt wird nach Trocknen über MgSO₄ und Vakuumkonzentration in 10 ml wasserfreiem THF gelöst und mit 1,5 ml (26,2 mmol) Essigsäure, gefolgt von 0,182 g (2,64 mmol) Natriumnitrit der Beschreibung von Beispiel 30 folgend, umgesetzt. Nach Flashchromatographie erhält man einen dunkelroten Feststoff, welcher in 100 ml EtOAc gelöst wird. Gesättigtes wässriges Natriummetabisulfit (60 ml) wird hinzugegeben, und das Gemisch geschüttelt (weniger als 1 min), bis sich die dunkelrote Farbe zurückbildet und eine schwach pinkfarbene organische Phase zurückbleibt, welche über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert wird. Flashchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 4% MeOH in CH₂Cl₂ ergibt 73 mg (18%) des hellbraunen festen Produktes; Fp = 210–220°C (Zersetzung).

IR (KBr) 3440 (b), 2945, 1775 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,49 (bs, 2H), 6,97 (bs, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,75 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 4,55–4,39 (m, 3H), 4,30–4,16 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,43–3,29 (m, 4H), 2,98 (bm, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

FAB MS (m/e) 602 (MH⁺).

Beispiele 35 bis 37



Eine Reduktion mit Natriummetabisulfit wie in Beispiel 34 beschrieben wird auf folgende ortho-Chinone zur Herstellung der entsprechenden Hydrochinone angewendet.

Beispiele	R
35	NHCH ₂ CH ₂ Cl (Beispiel 29)
36	H (Beispiel 31)
37	-NHCH ₂ Ph (Beispiel 33)

Beispiel 38

3'-Desmethoxy-5'-demethyl-3'-[[[2,2,2-trichlor-ethyl]-oxy]-carbonyl]-amino-etoposid
(XV; A = Methyl; Y = H; R¹¹ = 2,2,2-[[Trichlor-ethyl]-oxycarbonyl])

Natriumnitrit (0,200 g, 2,90 mmol) wird zu einer Lösung von Etoposid-5'-trichlorethylcarbammat (Produkt aus Beispiel 11, 0,354 g, 0,473 mmol) und Essigsäure (3 ml) in THF (10 ml) unter Stickstoff u. d. Rühren bei 2°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h lang gerührt und die gebildete rote Lösung in gesättigtes wäßriges NaHCO₃ (80 ml) gegossen und anschließend mit 80 ml EtOAc, gefolgt von 2 × 25 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wäßriger NaCl (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein roter Feststoff anfällt, welcher in 7 ml THF gelöst wird. Wasser (1 ml) und Eisessig (1 ml) werden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eiswasserbad gekühlt, anschließend wird aktiviertes Zink (0,20 g, 3,06 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird aus dem Eisbad entfernt. Die rote Farbe verbleibt schnell und nach 15 min wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und durch Flashchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 5% MeOH in CH₂Cl₂ als Eluenten gereinigt, wobei 0,2052 g (58%) eines weißlichen Feststoffes erhalten werden; Fp

IR (KBr) 3440, 2930, 1772 (b), 1623 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,12 (bs, 1 H), 7,79 (bs, 1 H), 7,64 (bs, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 6,73 (m, 2 H), 4,75 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 4,76-4,43 (m, 4 H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,24-4,15 (m, 2 H), 4,02-3,95 (m, 2 H), 3,43-3,33 (m, 2 H), 3,20-3,05 (m, 4 H), 2,86-2,78 (m, 1 H), 1,16 (d, J = 5,0 Hz, 3 H).

MS (FAB) m/e 734 (M + H)⁺.

Beispiel 39

3'-Desmethoxy-5'-demethyl-3'-amino-etoposid

(XVI; A = Methyl; Y = H)

Aktivierter Zinkstaub (0,40 g, 6,11 mmol) wird zu einer Lösung von Etoposid-dihydroxy-trichlorethylcarbammat (0,205 g, 0,273 mmol) in 5 ml THF, 0,5 ml H₂O und 0,5 ml Eisessig unter Rühren bei Raumtemperatur hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wird 90 min lang in ein Ultraschallbad gehalten. TLC-Analyse (5% MeOH in CH₂Cl₂ auf Silikagel) zeigt die Bildung eines Produktes mit einem geringeren R_F-Wert als das Ausgangsmaterial. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und durch Flashchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 5% MeOH in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel gereinigt, wobei 29 mg (19%) eines dunkelgrauen metallisch-glänzenden Feststoffes erhalten werden. Schmelzpunkt.

IR (KBr) 3434, 2923, 1767, 1734, 1486 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃/DMSO) δ 7,75 (bs, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 5,71 (m, 2 H), 5,67 (s, 1 H), 4,70 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,45 (bs, 1 H), 4,28 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,22-4,13 (m, 2 H), 3,996 (m, 2 H), 3,50 (bm, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 3,15-3,0 (m, 3 H), 2,80-2,75 (m, 1 H), 1,15 (d, J = 4,9 Hz, 3 H).

MS (FAB) m/e 560 (M + H)⁺.

Beispiel 40

3'-Desmethoxy-3'-methyltriazenyl-etoposid
(XIII; A = R⁹ = Methyl; Y = R³ = H)

Das Produkt aus Beispiel 9 wird in CH₂Cl₂ mit Pyridin, gefolgt von 2-Trimethylsilylethoxy-methylchlorid behandelt, wobei das Silylethoxymethylacetal-phenoigeschütztes Derivat entsteht. Aktivierter Zinkstaub wird zu der Lösung der phenolgeschützten Verbindung in THF/H₂O/ACOH hinzugegeben. Das so erhaltene 3'-Aminoprodukt wird mit HCl/NaNO₂ diazotiert. Eine Umsetzung der Diazoniumverbindung mit Methylamin und anschließender Entfernung der SEM-Etherschutzgruppe unter Verwendung von Bu₄ NF liefert die Titelverbindung.

Beispiel 41

3'-Desmethoxy-3'-amino-etoposid-ortho-chinon
(XIX; A = Methyl; Y = H)

Das Produkt aus Beispiel 39 wird diazotiert und anschließend mit Natriumazid entsprechend der allgemeinen Versuchsvorschrift von Beispiel 26 behandelt. Rückflußkochen der resultierenden Azidoverbindung in Chloroform liefert die Titelverbindung.