



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 29 203 T2 2006.08.31**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 095 042 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 29 203.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB99/02267**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 933 043.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/004024**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.01.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 493/18 (2006.01)**

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

98305596 14.07.1998 EP

(73) Patentinhaber:

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HAYNES, Kingston, Richard, Kowloon, Hong
Kong, CN; CHAN, Ho-Wai, Ma On Shan, Hong
Kong, CN; LAM, Wai-Lun, Kowloon, Hong Kong,
CN; TSANG, Hing-Wo, New Territories, Hong
Kong, CN; CHEUNG, Man-Ki, Cha Kwo Ling, Hong
Kong, CN; GREIF, Gisela, D-53424
Remagen-Rolandswerth, DE; SCHMUCK,
Gabriele, D-42327 Wuppertal, DE; VOERSTE,
Arnd, D-50677 Köln, DE**

(54) Bezeichnung: **ANTIPARASITISCHE ARTEMISININ DERIVATE (ENDOPEROXIDE)**

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 die Verwendung bestimmter C-10-substituierter Derivate von Artemisinin zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch eine Infektion mit einem Parasit verursacht sind, die Erfindung betrifft auch bestimmte neue C-10-substituierte Derivate des Artemisinins, Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche C-10-substituierte Derivate enthalten.

[0002] Malaria ist die wichtigste menschliche parasitische Krankheit in der Welt von heute. Ca. 270 Millionen Menschen in der ganzen Welt sind mit Malaria infiziert, bei ca. 2 Millionen Todesfällen pro Jahr. Die Fähigkeit von Parasiten, einen komplexen Überlebensmechanismus durch Expressieren einer Antigenvariante auf der Oberfläche von infizierten Erythrozyten zu erzeugen, ermöglicht es für die Parasiten, der Zerstörungswirkung der gegen diese Antigene gerichteten Immunreaktion des Wirts zu entgehen. Außerdem ist die steigende Rate von Malaria-Infektionen durch die Ausbreitung von Chlorochin-resistenten Stämmen von *Plasmodium falciparum* sowie weiterer Mehrfach-Arznei-resistenter Stämme begründet.

[0003] Auf dem Gesundheitsgebiet von Lebewesen stellen parasitische Krankheiten ein größeres Problem dar, besondere jene Krankheiten, die funktionell mit Malaria zusammenhängen. Beispielsweise ist Neosporose ein Begriff, der zur Beschreibung von Krankheiten verwendet wird, die durch Parasiten der Spezies *Neospora*, insbesondere von *Neospora caninum*, in Lebewesen verursacht werden. *Neospora*-Infektionen sind dafür bekannt, dass sie in Hunden, Vieh, Schafen, Ziegen und Pferden auftreten.

[0004] Der endgültige Wirt für *Neospora* spp., einschließlich *Neospora caninum*, ist unbekannt, und außerdem ist der vollständige Entwicklungszyklus des Parasit nicht verstanden. Die asexuellen Reproduktionsphasen, die als Schizogonie bekannt sind, sowie das Verhalten der einzelligen Tachyzoit/Bradyzoit-Stufe sind allerdings aufgeklärt worden. Tachyzoiten sind infektiöse einzellige Parasit-Stufen mit einer Größe von ca. 3 bis 7×1 bis 5 μm , die nach intrazellulärer Reproduktion, bezeichnet als Endodyogenie, gebildet werden. Die Reproduktion über Tachyzoiten erfolgt vorrangig in Organellen wie Muskel- oder Nervenzellen. Pathologische Symptome, die nach einer Infektion hervorgerufen werden, treten hauptsächlich in den entsprechenden Geweben auf. Einige 5 bis 6 Wochen nach einer natürlichen Infektion in einem Hund sind die Krankheitssymptome eine Überempfindlichkeit, die durch eine Entzündung neuronaler Zellen verursacht wird, sowie eine steigende Tendenz zu einer Hyperextension (Überverlängerung) der Hinterbeine. Histopathologische Verletzungen erscheinen im Nervensystem, vorrangig im Gehirn und Rückenmark. Ausufernde non-suppurative Entzündungen, Stützgewebewucherungen (zwischen Nervenzellen und Blutgefäßen) und perivaskuläre Infiltrationen einkerniger Zellen (von Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen) sind vorherrschend und erscheinen auch teilweise in Eosinophilen und Neutrophilen. Im Muskelsystem treten makroskopisch beobachtbare Nekrosen und Entartungen auf. Neben einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Atrophie werden lange blasige Längsstreifen sichtbar.

[0005] In Kalifornien und Australien scheinen Infektionen durch *Neospora caninum* die Hauptursache für Abgänge beim Rind zu sein. Krankheitssymptome beim Rind sind ähnlich denen beim Hund. Ataxie tritt auf, Gelenkreflexe werden geschwächt, und Paresen an den Hinterbeinen, teilweise auch in allen 4 Beinen, sind beobachtbar. Die histologische Abbildung ist ähnlich der beim Hund, hauptsächlich non-suppurative Meningitis und Myelitis.

[0006] Daten der in vivo-Aktivität von Verbindungen, die sich gegen Neosporose eignen, sind rar, weil adäquate in vivo-Testsysteme erst entwickelt werden müssen. Sulfadiazin (verabreicht über das Trinkwasser) ist wirkungsvoll in experimentell infizierten Mäusen, allerdings nur wenn die Behandlung prophylaktisch war, d.h., nur wenn mit ihr vor der Infektion begonnen wurde. Bei Hunden ist eine Behandlung mit Sulfadiazin und Clindamycin nur erfolgreich, wenn mit ihr früh genug begonnen wird, d.h. beim Auftreten erster klinischer Symptome als Ergebnis einer neuronalen Entzündung.

[0007] Coccidiose, eine Infektion des Dünndarms, wird relativ selten beim Menschen diagnostiziert, wo sie durch *Isospora belli* verursacht wird. Allerdings ist der Mensch auch der endgültige Wirt von mindestens 2 Zystenbildenden coccidialen Spezies (*Sarcocystis suis hominis* und *S. bovis hominis*). Der Verzehr von rohem oder unzulänglich gekochtem Schweine- oder Rindfleisch, das solche Zysten enthält, kann zu ernsthafter Diarrhoe führen, deren Ursache wahrscheinlich selten korrekt diagnostiziert wird. *Coccidia* (phylum Apicomplexa, Unterordnung von Eimeriina) stellen eine der erfolgreichsten Gruppen parasitischer Protozoen dar, die ganz eigentlich jede Klasse von Metazoen erobert haben. Diejenigen, die von ganz besonderer Wichtigkeit für den Menschen sind, stellen die 60 bis 100 Spezies dar, die Haustiere parasitär befallen und in einigen Fällen sehr

gravierende Verluste, besonders bei Geflügel, obwohl auch bei Lamm, Kalb, Spanferkel, Kaninchen und weiteren Tieren (siehe Tabelle A) verursachen können.

Tabelle A: Verursachungen von Darm-Coccidiose in Haustieren

Tier	Anzahl von Eimeria- und/oder Isospora-Spezies *)	häufigste pathogene und/oder sehr übliche Spezies (E=Eimeria, I=Isospora)
Huhn (Gallus gallus)	7	E.tenella, E.necatrix, E.maxima E.acervulina
Truthahn (Meleagris gallopavo)	7	E.meleagris, E.adenoides
Gans (Anser anser)	6	E.anseris, E.truncata, E.nocens E.kotlani
Ente (Anas platyrynchos)	3	Tyzzeria pernicioosa, E.anatis
Schwein (Columba livia)	2	E.columbarum, E.labbeana
Kaninchen (Oryctolagus cuniculus)	11 (12)	E.intestinalis, E.flavescens, E.stiedai, E.magna, E.perforans
Schaf (Ovis aries)	11 (16)	E.ovinoidalis, E.ashata, E.ovina
Ziege (Capra hircus)	12 (15)	E.ninakhlyakimovae, E.arloingi
Rind (Bos taurus)	12 (15)	E.zuernii, E.bovis, E.auburnensis
Schwein (Sus scrofa)	7 (14)	I.suis, E.debliecki E.scabra
Hund (Canis familiaris)	5	I.canis, I.(Cystisospira) burrowsi
Katze (Felis catus)	2 bis 6	I.felis, I.rivolta als End-Wirt: Sarcocystis bovifelis, S.ovifelis, S.fusiformis, S.muris, S.cuniculi, Toxoplasma gondii

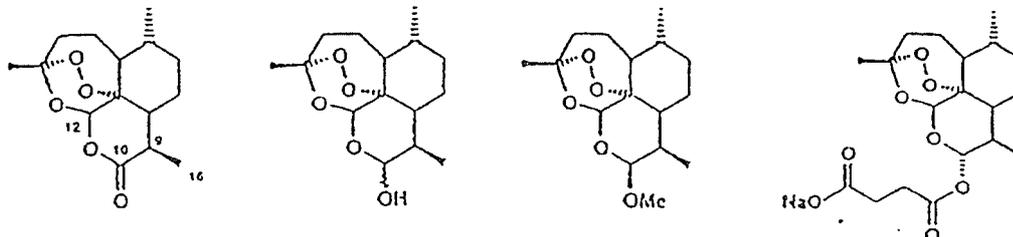
*) Gemäß Pellerdy (1979), Eckert et al. (1995), Levine und Ivens (1970) und Mehlhorn (1988)

[0008] Die meisten der pathogenen Spezies sind strikt Wirt-spezifisch. Sie haben einen komplexen Lebensverlauf mit 2 asexuellen Reproduktionsphasen (Schizogonie oder Merogonie und Sporogonie) und eine sexuelle Entwicklungsphase (Gametogonie). Im Hinblick auf die größere Wichtigkeit der Coccidiose ist eine zahlreiche Übersichtsliteratur verfügbar, z.B. von Davies et al. (1963), Hammond und Long (1973), Long (1982, 1990) und Pellerdy (1974). Die wirtschaftlich wichtigen Spezies unterscheiden sich manchmal sehr deutlich bei ihrer Empfindlichkeit gegenüber medizinischen Wirkbestandteilen. Die Empfindlichkeit der unterschiedlichen Entwicklungsstufen gegenüber medizinischen Mitteln schwankt ebenfalls enorm.

[0009] Was die Verwendung von Arzneimitteln betrifft, stellt die Prophylaxe den hauptsächlichen Lösungsansatz bei Geflügel dar, wobei Symptome bis zur Phase erhöhter Sterblichkeit nicht auftreten, und eine Therapie stellt die prinzipielle Strategie bei Säugetieren dar (McDougald 1982). Polyether-Antibiotika und Sulfonamide werden derzeit, unter den weiteren Arzneimitteln, für eine solche Behandlung und Prophylaxe verwendet. Allerdings sind Arznei-resistente Stämme von Eimeria aufgetaucht, und die Arzneiresistenz ist nun ein ernsthaftes Problem. Neue Arzneien werden daher dringend benötigt. Bei der gegebenen Vielfältigkeit der Pathogene und Wirte gibt es kein "Idealmodell" zum Identifizieren und Testen anticoccidialer Mittel. Beispielsweise sind die meisten der vielen Substanzen, die zur Vorbeugung von Coccidiose in Geflügel angewendet werden, unzureichend wirkungsvoll oder sogar vollkommen unwirksam gegen Säugetier-Coccidie (Haberkorn und Mundt, 1989; Haberkorn, 1996). Zahlreiche Arbeiten und Instruktionen zum Testen von Wirkbestandteilen in Lebewe-

sen bezüglich des anticoccidialen Wirkvermögens zur Immunisierung usw. sind veröffentlicht worden. Ein besonders wichtiges und zusammenfassendes Beispiel ist die Übersichtsliteratur derzeitiger Verfahren, veröffentlicht von Eckert et al. (1995).

[0010] Die Verbindung Artemisinin, die auch als Qinghaosu (1) bekannt ist, ist ein tetracyclisches 1,2,4-Trioxan, das in *Artemisia annua* vorkommt. Artemisinin und seine Derivate Dihydroartemisinin (2), Artemether (3) und Natriumartesunat (4) sind zur Behandlung von Malaria verwendet worden:



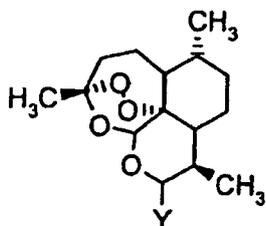
Artemisinin 1 Dihydroartemisinin 2 Artemether 3 Natriumartesunat 4

[0011] Unterschiedliche Wirkarten sind durch verschiedene Gruppen vorgeschlagen worden, um der Wirkung von Artemisinin und seinen Derivaten zur Behandlung von Malaria Rechnung zu tragen (Psoner et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 3537; Posner et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5885; Posner et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2273). Allerdings weisen alle derzeitigen Derivate, unabhängig vom tatsächlichen Wirkmodus, das Merkmal einer nur geringen oralen Bioverfügbarkeit und geringen Stabilität auf (Meshnick et al., Parasitology Today 1996, 12, 79), insbesondere die "Erstgeneration"-Ether- und -Ester Artemether und Natriumaresunat, erhalten aus Dihydroartemisinin. Umfängliche an Artemisinin und seinen Derivaten durchgeführte chemische Studien zeigen an, dass der Grund für die Instabilität die leichte Öffnung der Trioxan-Einheit in Artemisinin selbst oder in einem Metabolit davon ist, welche allen derzeit verwendeten Derivatverbindungen Artemether, Arteether und Artesunat, insbesondere Dihydroartemisinin, gemeinsam ist. Die Ringöffnung ergibt das freie Hydroperoxid, das für eine Reduktion empfänglich ist. Die Entfernung dieser Gruppe führt zur Zerstörung der Arzneiaktivität, wobei die Reduktionsprodukte in Desoxo-Metabolite überführt werden. Um eine Ringöffnung zu erschweren, kann das Sauerstoffatom an C-10 entweder entfernt werden, um 10-Deoxydihydroartemisinin zu ergeben, oder es kann durch andere Gruppen ersetzt werden, was die Basis für die so- genannten "Zweitgeneration"-Verbindungen ergeben hat, die ganz allgemein 10-Deoxyartemisinin-derivate sind. Außerdem sind Artemisinin-derivate auch mit einer Vielzahl von Substituenten an C-9 hergestellt worden.

[0012] Es sind auch Artemisinin-derivate bekannt, bei denen das Sauerstoffatom am C-10 durch eine Amin- gruppe ersetzt worden ist. Beispielsweise synthetisierten Yang et al. (Biorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 1791–1794) 10 neue Artemisinin-derivate, in denen das Sauerstoffatom am C-10 durch eine -NHAr-Gruppe ersetzt wurde, worin Ar eine Phenyl-, 3-Chlor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Brom-, 4-Jod-, 4-Methyl-, 4-Methoxy-, 3-Carboxy- oder eine 4-Carboxyphenylgruppe darstellt. Diese Verbindungen wurden bezüglich ihrer in vivo-Aktivität gegen den K173-Stamm von *Plasmodium berghei* getestet und als wirksam festgestellt. Ferner offenbart CN-A-1 122 806 (22. Mai 1996) bestimmte Artemisinin-derivate, die am C-10 mit ungesättigten heterocyclischen Gruppen substituiert sind.

[0013] Zwar sind die derzeitigen Artemisinin-derivate durchaus erfolgreich, es gibt aber noch Probleme mit der Stabilität, Bioverfügbarkeit und der potenziellen Neurotoxizität. Es besteht auch Bedarf für Artemisinin-derivate, die ein breites Aktivitätsspektrum gegen eine Vielfalt von Parasiten zeigen und ergeben.

[0014] Es ist nun herausgefunden worden, dass bestimmte C-10-substituierte Artemisinin-derivate wirkungsvoll bei der Behandlung von Krankheiten sind, die durch Infektion mit einem Parasit verursacht sind. Diese Verbindungen sind besonders wirkungsvoll zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine Infektion mit einem Parasit der Genera *Plasmodium*, *Neospora* oder *Eimeria*, besonders mit *Plasmodium falciparum*, *Neospora caninum* und mit *Eimeria tenella*, hervorgerufen werden, welche Malaria, Neosporose bzw. Coccidiose verursachen. Gemäß der vorliegenden Offenbarung werden daher Verbindungen der allgemeinen Formel I:



(I)

oder eines Salzes davon,
worin

Y ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkyl-, Aryl-, C-gebundene Heteroaryl- oder Heterocyclalkylgruppe oder eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe und R^2 eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe oder eine aus einem gegebenenfalls substituierten Aminosäureester abgeleitete Aminogruppe darstellen,

zur Verwendung in der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit bereitgestellt, die durch Infektion mit einem Parasit verursacht wird, der sich von einem Organismus des Genus Plasmodium unterscheidet.

[0015] Geeignete Salze schließen Säureadditionssalze ein, und diese können durch Reaktion mit einer geeigneten Verbindung der Formel I mit einer geeigneten Säure, wie einer organischen Säure oder einer Mineralsäure, gebildet werden. Säureadditionssalze, die durch Reaktion mit einer Mineralsäure gebildet werden, sind besonders bevorzugt, und zwar ganz besonders Salze, die durch Reaktion mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure gebildet sind. Die Verbindungen der Formel I, worin Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, eignen sich ganz besonders zur Bildung solcher Säureadditionssalze.

[0016] Die Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe kann, wenn nichts Anderes spezifisch ausgesagt ist, linear oder verzweigt sein und bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 und insbesondere bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl. Es ist bevorzugt, dass die Alkenyl- oder Alkinylgruppe keine Alk-1-enyl- oder Alk-1-ynylgruppe ist. In anderen Worten, sollten vorzugsweise mindestens 1 Methylengruppe $-CH_2-$ oder ein ähnliches sp^3 -hybridisiertes Zentrum zwischen dem Kohlenstoffatom der C-C-Doppel- oder -Dreifachbindung und dem Stickstoffatom vorliegen, an das die Gruppe gebunden ist. Bevorzugte Alkenyl- und Alkinylgruppen schließen Propenyl-, Butenyl-, Propinyl- und Butinylgruppen ein. Bildet ein Alkylrest den Teil einer weiteren Gruppe, z.B. den Alkylrest einer Aralkylgruppe, ist es bevorzugt, dass diese bis zu 6 und insbesondere bis zu 4 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl und Ethyl.

[0017] Die Arylgruppe kann eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe sein und 6 bis 24, vorzugsweise 6 bis 18, bevorzugter 6 bis 16 und ganz besonders 6 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Arylgruppen schließen Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl- und Pyrylgruppen, besonders eine Phenyl- oder Naphthyl- und insbesondere eine Phenylgruppe ein. Bildet ein Arylrest den Teil einer weiteren Gruppe, z.B. den Arylrest einer Aralkylgruppe, ist es bevorzugt, dass dieser ein Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl- oder Pyrylrest, besonders ein Phenyl- oder Naphthyl- und insbesondere ein Phenylrest ist.

[0018] Die Aralkylgruppe kann eine mit einer Arylgruppe substituierte Alkylgruppe sein. Die bevorzugte Aralkylgruppe enthält 7 bis 30, insbesondere 7 bis 24 und ganz besonders 7 bis 18 Kohlenstoffatome, und besonders bevorzugte Aralkylgruppen sind Benzyl-, Naphthylmethyl-, Anthrylmethyl-, Phenanthrylmethyl- und Pyrylmethylgruppen. Eine besonders bevorzugte Aralkylgruppe ist die Benzylgruppe.

[0019] Die Cycloalkylgruppe kann eine gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffgruppe sein und 3 bis 12, vorzugsweise 3 bis 8 und ganz besonders 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen.

[0020] Die Heteroarylgruppe kann ein aromatisches mono- oder polycyclisches Ringsystem sein, das mindestens 1 Heteroatom enthält. Bevorzugt ist die Heteroarylgruppe ein 5- bis 18-, insbesondere ein 5- bis 14- und ganz besonders ein 5- bis 10-gliedriges aromatisches Ringsystem, das mindestens 1 Heteroatom enthält, das aus Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatomen ausgewählt ist. Bevorzugte Heteroarylgruppen schließen Pyridyl-, Pyrylium-, Thiopyrylium-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Indolinyll-, Isoindolinyll-, Indolizinyll-, Imidazolyl-, Pyridonyll-, Pyronyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Purinyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chino-

xaliny-, Pyridaziny-, Benzofuranyl-, Benzoxazolyl- und Acridinygruppen ein. Die C-gebundene Heteroarylgruppe ist somit auch eine oben definierte Heteroarylgruppe, die an den tetracyclischen 1,2,4-Trioxanrest einer Verbindung der allgemeinen Formel I über ein Kohlenstoffatom im heteroaromatischen Ringsystem gebunden ist.

[0021] Die heterocyclische Gruppe kann ein monocyclisches oder polycyclisches Ringsystem sein, das mindestens ein Heteroatom enthält und ungesättigt oder teilweise oder völlig gesättigt sein kann. Der Begriff "heterocyclisch" schließt somit Heteroarylgruppen sowie nicht-aromatische heterocyclische Gruppen ein. Vorzugsweise ist die heterocyclische Gruppe ein 3- bis 18-, insbesondere ein 3- bis 14- und ganz besonders ein 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, enthaltend mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatomen. Bevorzugte heterocyclische Gruppen schließen spezifische Heteroarylgruppen wie Pyranyl-, Piperidiny-, Pyrrolidiny-, Dioxanyl-, Piperaziny-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Morpholinosulfonyl-, Tetrahydroisochinolinyl- und Tetrahydrofuranylgruppen ein.

[0022] Die Heterocyclalkylgruppe kann eine mit einer heterocyclischen Gruppe substituierte Alkylgruppe sein. Bevorzugt ist der heterocyclische Rest eine oben definierte 3- bis 18-, insbesondere eine 3- bis 14- und ganz besonders eine 5- bis 10-gliedrige heterocyclische Gruppe, und der Alkylrest ist eine C₁₋₆- und vorzugsweise eine C₁₋₄-Alkylgruppe und ganz besonders eine Methylgruppe.

[0023] Die Aminosäure kann eine α -Aminosäure, wie Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin, Cystein, Cystin, Methionin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Glutamin, Lysin, Hydroxylysin, Arginin, Histidin, Phenylalanin, Tyrosin, Thryptophan, Prolin, Hydroxprolin oder Phenylglyin, sein und schließt sowohl die D- als auch die L-Konfigurationen ein. Der Aminosäureester kann ein Ester einer solchen Aminosäure sein, wobei Alkylester und insbesondere C₁₋₄-Alkylester besonders bevorzugt sind.

[0024] Wird einer der Substituenten als ein gegebenenfalls substituierter bezeichnet, können die Substituentengruppen, die gegebenenfalls vorliegen, ein oder mehrere derjenigen Substituenten sein, die gewöhnlich zur Entwicklung pharmazeutischer Verbindungen und/oder zur Modifikation solcher Verbindungen angewandt werden, um deren Struktur/Aktivität, Stabilität, Bioverfügbarkeit oder weitere Eigenschaften zu beeinflussen. Spezifische Beispiele solcher Substituenten schließen z.B. Halogenatome, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-, Cycloalkyl-, Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Formyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxyl-, Alkanoyl-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonato-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonato-, Carbamoyl-, Alkylamido-, Aryl-, Aralkyl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, heterocyclische und Alkyl- oder Aryl-substituierte heterocyclische Gruppen ein. Stellt einer der vorgenannten Substituenten eine Alkyl- oder Alkenylsubstituierte Gruppe dar oder enthält eine solche, kann diese linear oder verzweigt sein und bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 und ganz besonders bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten. Die Cycloalkylgruppe kann 3 bis 8 und vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Arylgruppe oder der entsprechende Rest können 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Phenylgruppen besonders bevorzugt sind. Die heterocyclische Gruppe oder der entsprechende Rest können ein oben definiertes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem sein. Das Halogenatom kann ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sein, und jede Gruppe, die einen Halo-Rest, wie eine Haloalkylgruppe, enthält, kann somit ein oder mehrere dieser Halogenatome enthalten.

[0025] In einer Ausführungsform ist es bevorzugt, dass Y ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Brom und ganz besonders ein Fluoratom darstellt.

[0026] In einer weiteren Ausführungsform kann Y eine C₃₋₈-Cycloalkyl-, eine C₆₋₁₈-Aryl-, eine 5- bis 10-gliedrige C-gebundene Heteroaryl- oder eine 5- bis 10-gliedrige Heterocycl-C₁₋₆-alkylgruppe darstellen, wobei jede Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₁₋₄-Haloalkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di(C₁₋₄-alkyl)amino-, Carboxyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, 5- bis 10-gliedrigen heterocyclischen und aus C₁₋₄-Alkyl- oder Phenylsubstituierten 5- bis 10-gliedrigen heterocyclischen Gruppen. Bevorzugt stellt Y eine C₆₋₁₈-Arylgruppe dar, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₁₋₄-Haloalkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Haloalkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di(C₁₋₄-alkyl)amino- und aus Carboxylgruppen. Insbesondere kann Y eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl- oder eine Phenanthrylgruppe darstellen, wobei jede Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen und aus Hydroxyl-, Methyl-, Vinyl-, C₁₋₄-Alkoxy- und aus Carboxylgruppen.

[0027] In einer besonders bevorzugten Untergruppe von Verbindungen stellt Y eine Phenyl-, Fluorphenyl-, Chlorphenyl-, Bromphenyl-, Trimethylphenyl-, Vinylphenyl-, Methoxyphenyl-, Dimethoxyphenyl-, Trimethoxy-

phenyl-, Carboxylphenyl-, Naphthyl-, Hydroxynaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Anthryl- oder eine Phenanthrylgruppe dar. Verbindungen, in denen Y eine Phenyl- oder Trimethoxyphenylgruppe darstellt, sind besonders bevorzugt.

[0028] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellen, worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe und R^2 eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-8} -Cycloalkyl-, C_{6-10} -Aryl- oder eine C_{7-16} -Aralkylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine 5- bis 10-gliedrige heterocyclische oder eine Aminogruppe darstellen, die aus einem C_{1-6} -Alkylester einer Aminosäure abgeleitet ist, wobei jede Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Haloalkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-, Halophenyl-, C_{1-4} -Alkylphenyl-, C_{1-4} -Haloalkylphenyl-, C_{1-4} -Alkoxyphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- und aus Pyrimidinylgruppen. Insbesondere kann Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellen, worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und R^2 eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder eine Benzylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine 6- bis 10-gliedrige heterocyclische Gruppe oder eine Aminogruppe darstellen, die aus einem C_{1-4} -Alkylester einer Aminosäure abgeleitet ist, wobei jede Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, C_{1-4} -Haloalkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-, Halophenyl-, C_{1-4} -Alkylphenyl-, C_{1-4} -Haloalkylphenyl-, C_{1-4} -Alkoxyphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- und aus Pyrimidinylgruppen.

[0029] In einer besonders bevorzugten Untergruppe dieser Verbindungen stellt Y Propylamino-, Cyclopentylamino-, Cyclohexylamino-, Phenylamino-, Fluorphenylamino-, Chlorphenylamino-, Bromphenylamino-, Jodphenylamino-, Methoxycarbonylphenylamino-, Biphenylamino-, Benzylamino-, Fluorbenzylamino-, Bis(trifluormethyl)benzylamino-, Phenylethylamino-, Phenylmethoxycarbonylmethylamino-, Diethylamino-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Morpholinosulfonyl-, Indolinyl-, Tetrahydroisochinolinyl-, Phenylpiperazinyl-, Fluorphenylpiperazinyl-, Chlorphenylpiperazinyl-, Methylphenylpiperazinyl-, Trifluormethylphenylpiperazinyl-, Methoxyphenylpiperazinyl-, Benzylpiperazinyl-, Pyridylpiperazinyl- und eine Pyrimidinylpiperazinylgruppe dar. Verbindungen, in denen Y eine Propylamino-, Phenylamino-, Bromphenylamino-, Jodphenylamino-, Biphenylamino-, Benzylamino-, Bis(trifluormethyl)benzylamino-, Phenylethylamino-, Phenylmethoxycarbonylmethylamino- oder eine Morpholinylgruppe darstellt, sind besonders bevorzugt.

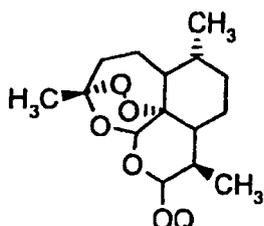
[0030] Vorzugsweise ist der Parasit ein Organismus des Genus Neospora oder des Genus Eimeria.

[0031] Bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neu, und durch die Erfindung wird daher eine Verbindung der in den Ansprüchen definierten allgemeinen Formel I bereitgestellt.

[0032] Es sollte anerkannt sein, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I befähigt sind, als unterschiedliche geometrische und optische Isomere vorzuliegen. Die vorliegende Erfindung schließt somit sowohl die individuellen Isomeren als auch die Mischungen aus solchen Isomeren ein.

[0033] Durch die vorliegende Erfindung wird auch die Verwendung der in den Ansprüchen definierten allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit angegeben, die durch Infektion mit einem Parasit verursacht wird, der sich von einem Organismus des Genus Plasmodium unterscheidet. Vorzugsweise ist der Parasit ein Organismus des Genus Neospora oder des Genus Eimeria.

[0034] Durch die vorliegende Erfindung wird auch das Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der im vorstehenden Abschnitt definierten allgemeinen Formel I angegeben und zur Verfügung gestellt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



(II),

worin Q ein Wasserstoffatom oder eine Trimethylsilylgruppe darstellt, mit einem geeigneten Halogenierungsmittel umgesetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel I zu bilden, worin Y ein Halogenatom darstellt, und man die so gebildete Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^1R^2 umgesetzt, worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, um eine Verbindung der allgemeinen Formel I zu bilden, worin

Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, in der R^1 und R^2 wie oben definiert sind.

[0035] Geeignete Halogenierungsmittel zur Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y ein Halogenatom darstellt, schließen Diethylaminoschwefeltrifluorid, Chlor-, Brom- und Jodtrimethylsilan ein. Insbesondere können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt, durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q eine Trimethylsilylgruppe darstellt, mit einem geeigneten Chlorierungs-, Bromierungs- bzw. Jodierungsmittel, wie mit Chlor-, Brom- bzw. mit Jodtrimethylsilan, hergestellt werden. Diese Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel schließen halogenierte, insbesondere chlorierte, Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, ein. Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur von -30 bis $+10$ und insbesondere von -5 bis $+5^\circ\text{C}$ durchgeführt, wobei 0°C besonders bevorzugt ist.

[0036] Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y ein Fluoratom darstellt, können zweckmäßig durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q ein Wasserstoffatom darstellt, mit einem geeigneten Fluorierungsmittel, wie mit Diethylaminoschwefeltrifluorid, hergestellt werden. Diese Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden, wobei die geeigneten Lösungsmittel halogenierte, insbesondere chlorierte, Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, einschließen. Vorzugsweise wird die Reaktion bei -5°C bis Raumtemperatur, d.h. von -5 bis $+35$ und bevorzugt von 0 bis 30°C , durchgeführt. Die Reaktion kann auch unter einer Inert-Atmosphäre, wie Stickstoff, durchgeführt werden.

[0037] Die Reaktion einesamins mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Y ein Halogenatom, vorzugsweise ein Bromatom, darstellt, zur Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel schließen halogenierte, insbesondere chlorierte, Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, und Ether, wie Tetrahydrofuran, ein. Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur von -5 bis $+5^\circ\text{C}$ durchgeführt, wobei 0°C besonders bevorzugt ist.

[0038] Wird die Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Y ein Bromatom darstellt, weiter mit einem Amin zur Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Reaktion gebracht, worin Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, ist es bevorzugt, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Y das Bromatom darstellt, in situ durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q eine Trimethylsilylgruppe darstellt, mit Bromtrimethylsilan erzeugt wird.

[0039] Die Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q die Trimethylsilylgruppe darstellt, kann durch Reaktion von Dihydroartemisinin, d.h. der Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q ein Wasserstoffatom darstellt, mit Chlortrimethylsilan in der Gegenwart einer Base, wie von Pyridin oder Triethylamin, hergestellt werden. Vorzugsweise wird die Reaktion bei Raumtemperatur, d.h. bei 15 bis 35 und vorzugsweise bei 20 bis 30°C , durchgeführt.

[0040] Dihydroartemisinin, d.h. die Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q das Wasserstoffatom darstellt, ist eine bekannte Verbindung und kann mit bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0041] Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkyl-, Aryl-, C-gebundene Heteroaryl- oder eine Heterocyclalkylgruppe darstellt, können durch Reaktion von 9,10-Anhydroartemisinin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Y-H, worin Y wie oben definiert ist, in der Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure hergestellt werden. Mit diesem Verfahren wird eine Mischung von Isomeren im Endprodukt erzeugt.

[0042] Geeignete Lewis-Säuren schließen Bortrifluorid-Dietherat und Trifluormethansulfonsäure ein. Die Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel schließen halogenierte, insbesondere chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, ein. Vorzugsweise wird die Reaktion unter einer Inertatmosphäre, wie aus Stickstoff, bei Raumtemperatur, d.h. von 15 bis 35 und vorzugsweise von 20 bis 30°C , durchgeführt.

[0043] 9,10-Anhydroartemisinin kann zweckmäßig durch Reaktion von Dihydroartemisinin mit Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt werden. Die Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels, vorzugsweise eines halogenierten und insbesondere eines fluorierten Kohlenwasserstoffs, wie von Dichlormethan, durchgeführt werden. Jedenfalls ist es bevorzugt, dass die Reaktion in der Gegenwart einer Base, wie von Pyridin oder einem Derivat davon, z. B. von Dimethylaminopyridin, durchgeführt wird. Vorzugsweise wird die Reaktion unter einer Inert-Atmosphäre, wie aus Stickstoff, bei einer Temperatur von -5 bis $+5$ und vorzugs-

weise bei 0°C durchgeführt, wobei die Reaktionsmischung anschließend auf Raumtemperatur, d.h. auf 15 bis 35 und vorzugsweise auf 20 bis 30°C, erwärmt wird.

[0044] Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder C-gebundene Heteroarylgruppe darstellt, können auch durch Reaktion von 10-Trichloracetimidoyl-10-deoxoartemisinin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Y-H, worin Y wie oben definiert ist, in der Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure, wie von Bortrifluorid-Diethyletherat, hergestellt werden. Dabei ist es bevorzugt, dass das 10-Trichloracetimidoyl-10-deoxoartemisinin in situ durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q ein Wasserstoffatom darstellt, mit Trichloracetonitril in der Gegenwart einer geeigneten Base, wie von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecan, erzeugt wird. Vorzugsweise wird die Reaktion zur Bildung des 10-Trichloracetimidoyl-10-deoxoartemisinin bei Raumtemperatur, d.h. bei 15 bis 35 und vorzugsweise bei 20 bis 30°C, durchgeführt. Die Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel schließen halogenierte, insbesondere chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, ein. Vorzugsweise wird der Rest der Reaktion unter einer Inert-Atmosphäre, wie aus Stickstoff, durchgeführt. Vorzugsweise wird der Rest der Reaktion bei einer Temperatur von -60 bis -20, insbesondere von -55 bis -30 und ganz besonders von -40 bis -50°C durchgeführt.

[0045] Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder C-gebundene Heteroarylgruppe darstellt, können auch durch Reaktion einer 10-Acyloxyartemisininverbindung, worin die Acyloxygruppe die Formel: A(C=O)-O- darstellt, worin A eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, hetero- oder polycyclische Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Y-H, worin Y wie oben definiert ist, in der Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure hergestellt werden. Geeignete Lewis-Säuren schließen Bortrifluorid-Diethyletherat, Zinn(IV)chlorid, Kupfer(II)trifluormethansulfonat und Trifluormethansulfonsäure ein. Dabei ist es bevorzugt, dass die Lewis-Säure Bortrifluorid-Diethyletherat ist.

[0046] Stellt A eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe dar, kann diese, sofern nichts Anderes spezifisch ausgesagt ist, linear oder verzweigt sein und bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 und ganz besonders bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Alkylgruppen sind somit Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl.

[0047] Stellt A eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe dar, kann diese eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe sein und 6 bis 24, vorzugsweise 6 bis 18, bevorzugter 6 bis 16 und ganz besonders 6 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Arylgruppen schließen Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl- und Pyrylgruppen und insbesondere Phenyl-, Naphthyl- und Anthrylgruppen ein. Bildet ein Arylrest den Teil einer weiteren Gruppe, z.B. den Arylrest einer Aralkylgruppe, ist es bevorzugt, dass dieser ein Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl- oder Pyryl-, besonders ein Phenyl- oder Naphthyl- und insbesondere ein Phenylrest ist.

[0048] Stellt A eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe dar, kann diese eine mit einer Arylgruppe substituierte Alkylgruppe sein. Die bevorzugte Aralkylgruppe enthält 7 bis 30, insbesondere 7 bis 24, noch bevorzugter 7 bis 18 und ganz besonders bevorzugt 7 bis 10 Kohlenstoffatome, wobei die besonders bevorzugten Aralkylgruppen Benzyl-, Naphthylmethyl-, Anthrylmethyl-, Phenanthrylmethyl- und Pyrylmethylgruppen sind, und die Benzylgruppe ist ganz besonders bevorzugt.

[0049] Stellt A eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe dar, kann diese eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffgruppe sein und 3 bis 12, vorzugsweise 3 bis 8 und ganz besonders 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen.

[0050] Stellt A eine gegebenenfalls substituierte polycyclische Gruppe dar, kann diese eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe sein, die mehr als 1 Ringsystem enthält. Solche Ringsysteme können "kondensiert", d.h., benachbarte Ringe weisen 2 benachbarte Kohlenstoffatome gemeinsam auf, "verbrückt", d.h. die Ringe sind durch mindestens 2 gemeinsame Kohlenstoffatome (Brückenköpfe) und mindestens 3 acyclische Ketten (Brücken), die die gemeinsamen Kohlenstoffatome verbinden, definiert, oder "Spiro"-Verbindungen sein, d.h., benachbarte Ringe sind durch ein einzelnes gemeinsames Kohlenstoffatom verbunden. Ebenfalls eingeschlossen sind polycyclische Gruppen, die mehr als einen dieser Ringsystem-Typen aufweisen können. Die polycyclischen Gruppen enthalten vorzugsweise 4 bis 30, insbesondere 4 bis 26 und ganz besonders 6 bis 18 Kohlenstoffatome. Bicyclische, tricyclische und tetracyclische Gruppen sind besonders bevorzugt. Die bevorzugten bicyclischen Gruppen enthalten 4 bis 14 und insbesondere 6 bis 10 Kohlenstoffatome. Die bevorzugten tricyclischen Gruppen enthalten 5 bis 20 und insbesondere 6 bis 14 Kohlenstoffatome, wobei Anthrachinongruppen besonders bevorzugt sind. Die bevorzugten tetracyclischen Gruppen enthalten 6 bis 26 und insbesondere 6 bis 18 Kohlenstoffatome.

[0051] Die gegebenenfalls vorhandenen Substituenten für den Substituent A können diejenigen sein, die vorher als geeignete in diesem Zusammenhang genannt worden sind.

[0052] Die Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel schließen halogenierte, insbesondere chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, ein. Bevorzugt wird die Reaktion unter einer Inert-Atmosphäre, wie aus Stickstoff, durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur von -60 bis -20 , insbesondere von -55 bis -30 und ganz besonders von -40 bis -50°C durchgeführt.

[0053] Verbindungen der Formel I, worin Y eine substituierte Arylgruppe darstellt, worin mindestens einer der Substituenten eine Hydroxylgruppe ist, können auch durch Umlagerung des entsprechenden C-10-Ether-gebundenen Artemisininderivats hergestellt werden, und zwar so, dass das Sauerstoffatom der Ether-Bindung zum Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe in der substituierten Arylgruppe des gewünschten Produkts wird. Eine derartige Umlagerung kann durch Reaktion des entsprechenden C-10-Ether-gebundenen Artemisininderivats mit einer Lewis-Säure, wie mit Bortrifluorid-Dietherat, bewerkstelligt werden. Die Reaktion wird zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels wie von Dichlormethan bei einer Temperatur von -5 bis $+5$ und vorzugsweise bei 0°C durchgeführt.

[0054] Bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch durch Umsetzung einer weiteren Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt werden. Beispielsweise kann 10-(4-Vinylphenyl)dihydroartemisinin in 10-(4-Carboxyphenyl)dihydroartemisinin durch Reaktion mit einem oxidierenden Mittel, wie mit Kaliumpermanganat, überführt werden. Auch können Verbindungen der allgemeinen Formel I, die einen heterocyclischen Rest mit mindestens 1 Schwefelatom im Ringsystem enthalten, oxidiert werden, um Verbindungen der allgemeinen Formel I zu bilden, in denen das oder jedes Schwefelatom in eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe durch Reaktion mit einem geeigneten oxidierenden Mittel überführt worden sind. Geeignete oxidierende Mittel schließen 4-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Tetrapropylammoniumper Ruthenat (TPAP) und Mischungen davon ein. Die Reaktion kann zweckmäßig in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden, wobei geeignete Lösungsmittel halogenierte, insbesondere chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, einschließen. Vorzugsweise wird die Reaktion bei Raumtemperatur, d.h. bei 15 bis 35 und vorzugsweise bei 20 bis 30°C , durchgeführt. Die Reaktion kann unter einer Inert-Atmosphäre, wie aus Stickstoff, durchgeführt werden.

[0055] Die Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die einen Träger und, als Wirkbestandteil, eine neue Verbindung der oben definierten allgemeinen Formel I umfasst.

[0056] Ein pharmazeutisch geeigneter Träger kann ein Material sein, mit dem der Wirkbestandteil zubereitet und formuliert wird, um die Verabreichung zu erleichtern. Der Träger kann fest oder flüssig sein, einschließlich eines Materials, das im Normalfall gasförmig ist, aber zur Bildung einer Flüssigkeit kondensiert worden ist, und jeder Träger, der im Normalfall zur Zubereitung pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendet wird, kann herangezogen werden. Vorzugsweise enthalten die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung $0,5$ bis 95 Gew.-% Wirkbestandteil.

[0057] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können z. B. als Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen formuliert werden. Diese Formulierungen können mit bekannten Verfahren mit herkömmlichen festen Trägern, wie z. B. mit Lactose, Stärke oder Talkum oder mit flüssigen Trägern, wie z. B. mit Wasser, Fettölen oder flüssigen Paraffinen, erzeugt werden. Weitere Träger, die verwendet werden können, schließen Materialien aus tierischen oder pflanzlichen Proteinen, wie auch Gelatinen, Dextrinen und aus Soja-, Weizen- und Psylliumsamens-Proteinen, Gummiprodukte wie Akazie, Guar, Agar und Xanthan, Polysaccharide, Alginate, Carboxymethylcellulosen, Carrageenane, Dextrane, Pektine, synthetische Polymere wie Polyvinylpyrrolidon, Polypeptid/Protein- oder Polysaccharid-Komplexe wie Gelatine-Akazie-Komplexe, Zucker wie Mannit, Dextrose, Galactose und Trehalose, cyclische Zucker wie Cyclodextrin, anorganische Salze wie Natriumphosphat, Natriumchlorid und Aluminiumsilikate, und Aminosäuren mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie Glycin, L-Alanin, L-Asparaginsäure, L-Glutaminsäure, L-Hydroxyprolin, L-Isoleucin, L-Leucin und L-Phenylalanin, ein.

[0058] Hilfskomponenten wie Tabletten-Zerfallförderungsmittel, Solubilisierungsmittel, Konservierungsstoffe, Antioxidanzien, oberflächenaktive Mittel, Viskositätssteigerungsmittel, Färbungsmittel, Geschmacksmittel, pH-Modifizierungsmittel, Süßungsmittel oder Geschmack-Maskierungsmittel können ebenfalls in die Zusammensetzung eingebracht werden. Geeignete Färbungsmittel schließen rote, schwarze und gelbe Eisenoxide und FD & C-Farbstoffe wie FD & C-Blau Nr. 2 und FD & C-Rot Nr. 40, erhältlich von Ellis & Everard, ein. Geeignete Geschmacksmittel schließen den Geschmack von Minze, Himbeere, Lakritze, Orange, Zitrone, Pampelmuse, Karamel, Va-

nille, Kirsche und Traube und Kombinationen davon ein. Geeignete pH-Modifiziermittel schließen Zitronen-, Wein-, Phosphor-, Salz- und Maleinsäure ein. Geeignete Süßungsmittel bzw. Süßstoffe schließen Aspartam, Acesulfam K und Thaumatin ein. Geeignete Geschmack-Maskierungsmittel schließen Natriumbicarbonat, Ion-Austauschharze, Cyclodextrin-Einschlussverbindungen, Adsorbate oder mikroverkapselte Wirkstoffe ein.

[0059] Zur Behandlung von und Prophylaxe gegen Coccidiose und verwandter Parasiten z.B. in Geflügel, besonders in Hühnern, Enten, Gänsen und Truthähnen, können 0,1 bis 100 und vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm der Wirkverbindung in ein geeignetes, essbares Material, wie Nahrungsfutter, eingemischt werden. Gegebenenfalls können die angewandten Mengen erhöht werden, insbesondere wenn die Wirkverbindung vom Empfänger gut toleriert wird. Demgemäß kann die Wirkverbindung auch mit dem Tränkwasser angewandt und verabreicht werden.

[0060] Zur Behandlung eines einzelnen Lebewesens, z.B. zur Behandlung von Coccidiose in Säugetieren oder von Toxoplasmose, werden vorzugsweise Mengen der Wirkverbindung von 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. Dennoch kann es von Zeit zu Zeit notwendig sein, von den oben genannten Mengen abzuweichen, abhängig vom Körpergewicht des Versuchstieres, dem Anwendungsverfahren, der Tier-Spezies und seiner individuellen Reaktion auf die Arznei oder die Art der Formulierung oder auf den Zeitpunkt oder das Intervall, zu denen die Arznei verabreicht wird. In besonderen Fällen kann es hinreichen, weniger als die oben angegebene Minimalmenge anzuwenden, wogegen es in anderen Fällen sein kann, dass die Maximaldosis überschritten werden muss. Für größere Dosismengen kann es ratsam sein, die Dosis in mehrere kleinere Einzeldosismengen aufzuteilen.

[0061] Die Erfindung schließt auch eine neue Verbindung der oben definierten allgemeinen Formel I zur Verwendung in der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit, die durch Infektion mit einem Parasit des Genus Plasmodium verursacht wird, sowie die Verwendung einer neuen Verbindung der oben definierten allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit ein, die durch Infektion mit einem Parasit des Genus Plasmodium verursacht wird. Bevorzugte Verbindungen schließen diesbezüglich Verbindungen der allgemeinen Formel I ein, worin Y ein Fluoratom, eine Phenyl-, Dimethoxyphenyl- oder eine Trimethoxyphenylgruppe oder eine Propylamino-, Fluorphenylamino-, Biphenylamino-, Benzylamino-, Phenylethylamino-, Phenylmethoxycarbonylmethylamino- oder eine Diethylaminogruppe darstellt.

[0062] Durch die Erfindung wird auch ein Verfahren zur Behandlung einer Krankheit angegeben und zur Verfügung gestellt, die durch Infektion mit einem Parasit verursacht wird, der sich von einem Organismus des Genus Plasmodium unterscheidet, wobei man einem Wirt, der einer solchen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirkungsvolle Menge einer Verbindung der oben zuerst definierten allgemeinen Formel I verabreicht. Bevorzugt ist der Parasit ein Organismus des Genus Neospora oder des Genus Eimeria. Ein Verfahren zur Behandlung einer durch Infektion mit einem Parasit des Genus Plasmodium verursachten Krankheit wird ebenfalls angegeben und zur Verfügung gestellt, wobei man einem Wirt, der einer solchen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirkungsvolle Menge einer neuen Verbindung der oben definierten Formel I verabreicht.

[0063] Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele noch weiter erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von 10 β -Fluor-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 β -Fluor-10-deoxodihydroartemisinin) (Formel I: Y = F)

[0064] Eine Lösung von Dihydroartemisinin (1,136 g, 4 mmol) in Dichlormethan (24 mL) wurde auf 0°C unter Stickstoff abgekühlt, und es wurde Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) (0,6 mL, 4,8 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dann unter Stickstoff 24 h lang gerührt. Die Lösung wurde erneut auf 0°C abgekühlt, Na₂CO₃-Lösung (5%ig, 20 mL) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die 2 Phasen getrennt und die organische Schicht mit 1 molarer HCl, 5%igem NaHCO₃ und mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Unmittelbar nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand 2 Mal durch Blitz-Säulenchromatografie (10 % Ethylacetat/Hexan) gereinigt und dann aus Hexan umkristallisiert (289 mg, 50,5 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0,97 (d, J_{6-Me,6} = 6,1 Hz, 3H, 6-CH₃), 1,00 (d, J_{9-Me,9} = 7,4 Hz, 3H, 9-CH₃), 1,13–1,47 (m, 3H), 1,44 (s, 3H, 3-CH₃), 1,47–1,72 (m, 4H), 1,82–1,96 (m, 2H), 2,05 (ddd, J = 14, 6 Hz, J = 4,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 2,39 (td, J = 13,5 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,64 (dm, J_{9,F} = 36,1 Hz, 1H, H-9), 5,60 (dd, J_{10,F} = 54,4 Hz, J_{10,9} = 2,4 Hz, 1H, H-10), 5,56 (d, J = 1,83 Hz, 1H, H-12); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = –136,43 (dd, J_{F,10} = 54,1

Hz, $J_{F,9} = 36,0$ Hz;

MS (Cl, NH₃): m/z (%) = 304 [M⁺ + NH₄⁺] (18), 286 [M⁺], 284 [304-HF] (100), 267 (64), 256 (28), 239 (16), 221 (12), 163 (8), 52 (28)

Bezugsbeispiel 2

Herstellung von 10 β -Phenyl-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 β -(Phenyl)dihydroartemisinin) Formel I: Y = Phenyl)

(a) Herstellung von 10-(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin (Formel II: Q = -Si(CH₃)₃)

Verfahren 1:

[0065] In eine Lösung von Dihydroartemisinin (1,51 g, 5,32 mmol) in Pyridin (20 mL) wurde bei 0°C unter Stickstoff Chlortrimethylsilan (5,20 mL, mmol) getropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang weiter gerührt und in eine Eiswasser-Mischung gegossen. Die Lösung wurde mit Diethylether (3 × 15 mL) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie gereinigt (SiO₂; 5 % Ethylacetat/Hexane), um 10-(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin als weißen Feststoff zu ergeben (1,47 g, 78 %). $\delta_H = 5,49$ (1H, s, H-12), 5,19 (1H, d, J = 3,05 Hz, H-10), 2,52–2,62 (1H, m, H-9), 2,39 (1H, ddd, J = 17,5, 13,4, 4,01 Hz), 2,04 (1H, ddd, J = 19,5, 4,84, 3,05 Hz), 1,20–1,97 (9H, m), 1,45 (3H, s, H-14), 0,97 (3H, d, J = 6,24 Hz, H-16), 0,87 (3H, d, J = 7,29 Hz, H-15), 0,17 (9H, s, (CH₃)₃Si)

Verfahren 2:

Herstellung von 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin (Formel II: Q = Si(CH₃)₃)

[0066] In eine Lösung von Dihydroartemisinin (1,51 g, 5,32 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wurden bei 0°C unter Stickstoff Triethylamin (0,94 mL, 6,65 mmol) und Chlortrimethylsilan (0,84 mL, 6,65 mmol) getropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang weiter gerührt und in eine Eiswasser-Mischung gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie gereinigt (SiO₂; 5 % Ethylacetat/Hexane), um 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin als weißen Feststoff zu ergeben (1,48 g, 78 %). $\delta_H = 5,32$ (1H, s, H-12), 4,76 (1H, d, J = 9,00 Hz, H-10), 2,25–2,45 (2H, m, H-8, H-9), 2,01 (1H, m, H-4), 1,89 (1H, m, H-5), 1,18–1,79 (8H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1,31 (3H, s, 1-CH₃), 0,95 (3H, d, J = 5,88 Hz, 9-CH₃), 0,86 (3H, d, J = 7,14 Hz, 5-CH₃), 0,20 (9H, s, Me₃Si) ppm

(b) Herstellung von 10-Brom-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10-Bromartemisinin) (Formel I: Y = Br)

[0067] In eine Lösung von 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin (372 mg, 1,04 mmol), hergestellt wie oben beschrieben in (a) Verfahren 2, in Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0°C Bromtrimethylsilan (140 μ L, 1,06 mmol) getropft. Die Mischung wurde bei 0°C 30 min lang weiter gerührt, um 10-Bromartemisinin in situ zu erzeugen.

(c) Herstellung von 10 β -Phenyl-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 β -Phenyl)dihydroartemisinin (Formel I: Y = Phenyl)

[0068] Die oben unter (b) hergestellte Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether (5 mL) aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde Phenylmagnesiumbromid (1,40 mL, 2,38 mmol, 1,7 M) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Die Mischung wurde dann bei 0°C gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde dann mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgeschreckt, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie (SiO₂; 8 % Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um 10 β -Phenyl-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 β -(Phenyl)dihydroartemisinin (159 mg, 45 %) als weißen Feststoff zu ergeben. Umkristallisation aus einer Ether/Hexan-Mischung ergab farblose rechteckige Kristalle.

F.: 122°C; $[\alpha]_D^{20} = -36,0$ (c = 0,47/CHCl₃); v_{max} (Film); 2938, 2874, 1494, 1452, 1376, 1208, 1112, 1076, 1058, 1038, 1010, 954, 944, 904, 882, 852, 820, 740, 700

$\delta_H = 7,19$ –7,34 (5H, m, Ar-H), 5,75 (1H, d, J = 6,70 Hz, H-10), 5,60 (1H, s, H-12), 2,71–2,89 (1H, m, H-9), 2,31–2,42 (1H, m), 1,65–2,12 (5H, m), 1,28–1,60 (5H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 1,01 (1H, d, J = 5,77 Hz, H-16), 0,54 (1H, d, J = 7,68 Hz, H-15)

$\delta_C = 141,03, 127,67, 126,24, 126,09, 102,22, 90,82, 81,10, 72,99, 51,46, 43,45, 37,46, 36,64, 34,16, 32,08, 25,68, 24,88, 24,71, 19,85, 13,62$

m/z (Cl, CH₄) 345 (M⁺ + 1, 14 %), 327, (14), 299 (100)

Anal., ber. für C₂₁H₂₈O₄: C, 73,26; H, 8,14;

gefunden: C, 73,58; H, 8,32

nOe-Differenzversuch: Bestrahlung des Dublett-Signals von H-10 bei $\delta = 5,75$ ergab eine 10 %ige Verstärkung im Multiplett-Signal von H-9 bei $\delta = 2,75$; dies zeigte, dass die Stereochemie von H-10 und H-9 syn zu einander vorliegt.

Bezugsbeispiel 3

Herstellung von 10 α -(4'-Fluorbenzylamino)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 α -(4'-Fluorbenzylamino)dihydroartemisinin) (Formel I: Y = -NR¹R²; R¹ = H; R² = 4-F-Benzyl)

(a) Herstellung von 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin (Formel II: Q = -Si(CH₃)₃)

[0069] In eine Lösung von Dihydroartemisinin (1,51 g, 5,32 mmol) in Dichlormethan (90 mL) wurden bei 0°C unter Stickstoff Triethylamin (0,94 mL, 6,65 mmol) und Chlortrimethylsilan (0,84 mL, 6,65 mmol) getropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang weiter gerührt und in eine Eiswasser-Mischung gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie gereinigt (SiO₂; 5 % Ethylacetat/Hexane), um 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin als weißen Feststoff zu ergeben (1,48 g, 78 %). δ_{H} = 5,32 (1H, s, H-12), 4,76 (1H, d, J = 9,00 Hz, H-10), 2,25–2,45 (2H, m, H-8, H-9), 2,01 (1H, m, H-4), 1,89 (1H, m, H-5), 1,18–1,79 (8H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1,31 (3H, s, 1-CH₃), 0,95 (3H, d, J = 5,88 Hz, 9-CH₃), 0,86 (3H, d, J = 7,14 Hz, 5-CH₃), 0,20 (9H, s, Me₃Si) ppm

(b) Herstellung von 10 α -(4'-Fluorbenzylamino)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 α -(4'-Fluorbenzylamino)dihydroartemisinin) (Formel I: Y = -NR¹R²; R¹ = H; R² = 4-F-Benzyl)

[0070] In eine Lösung von 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin (214 mg, 0,600 mmol), hergestellt wie oben in (a) beschrieben, in Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0°C Bromtrimethylsilan (80 μ L, 0,600 mmol) getropft. Die Mischung wurde bei 0°C 30 min lang weiter gerührt, worauf sie mit einer Kanüle in eine Lösung von 4-Fluorbenzylamin (140 μ L, 1,20 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) bei 0°C überführt wurde. Die Mischung wurde bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur über Nacht erwärmt. Die Suspension wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie gereinigt (SiO₂; 15 % Ethylacetat/Hexane), um 10 α -(4'-Fluorbenzylamino)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 α -(4'-Fluorbenzylamino)dihydroartemisinin) (76,9 mg, 33 %) und 9,10-Anhydro-10-deoxoartemisinin (9,10-Anhydrodehydroartemisinin) (84,7 mg, 53 %) beide als weiße Feststoffe zu ergeben. F. = 45,2–46,3°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,2^{\circ}$ (c = 0,055, CHCl₃); δ_{H} = 7,32–7,37 (2H, m, Ar-H), 6,95–7,02 (2H, m, Ar-H), 5,29 (1H, s, H-12), 4,10 (1H, d, J = 13,8 Hz, H-1'), 4,08 (1H, d, J = 9,76 Hz, H-10), 3,91 (1H, d, J = 13,8 Hz, H-1'), 2,33–2,42 (2H, m), 1,85–2,07 (3H, m), 1,65–1,77 (2H, m), 1,03–1,75 (5H, m), 1,96 (3H, s, H-14), 0,96 (3H, d, J = 6,02 Hz, H-16), 0,93 (3H, d, J = 7,19 Hz, H-15); δ_{C} = 136,42 (d, J = 3,10 Hz), 129,30 (d, J = 7,97 Hz), 119,75 (d, J = 21,1 Hz), 103,90, 91,35, 85,47, 80,60, 51,66, 47,50, 45,82, 37,23, 36,26, 34,03, 32,72, 26,03, 24,61, 21,70, 20,15, 14,06; δ_{F} = -118; m/z (Cl, CH₄) 392 (M⁺ + 1, 90 %), 374 (54), 346 (100), 328 (20), 267 (16), 209 (16), 165 (26), 109 (18), Anal. ber. für C₂₂H₃₀NO₄F: C, 67,50; H, 7,72; N, 3,58; gefunden: C, 67,51; H, 7,77; N, 3,49

Bezugsbeispiel 4

Herstellung von 10-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10-(2',4'-Dimethoxyphenyl)dihydroartemisinin) (Formel I: Y = 2,4-Dimethoxyphenyl)

(a) Herstellung von 9,10-Anhydro-10-deoxoartemisinin (9,10-Anhydroartemisinin)

[0071] Zu einer Lösung von Dihydroartemisinin (500 mg, 1,86 mmol) in Dichlormethan (28 mL), wurden bei 0°C unter Stickstoff 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (37 mg) und Trifluoressigsäureanhydrid (0,79 mL, 5,58 mmol) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie (SiO₂; Ether:Hexan von 0,5:9,5 bis 1,5:8,5) gereinigt, um 9,10-Anhydro-10-deoxoartemisinin (9,10-Anhydroartemisinin) (180 mg, 25 %) als weißen Feststoff zu ergeben. F.: 100°C;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20,5} = +155,74^{\circ}$ (c = 0,0101 in CHCl₃)

v_{max} (Film): 2948, 2922, 2862, 2850, 1684, 1432, 1372, 1334, 1198, 1178, 1158, 1142, 1114, 1078, 1028, 1016,

992, 954, 944, 904, 880, 828, 812 δ_{H} = 6, 18 (1H, s, H-10), 5, 54 (1H, s, H-12), 2, 40 (1H, ddd, J = 17,1, 13,2, 4,14 Hz, H-9), 2,00–2,09 (2H, m), 1,88–1,95 (1H, m), 1,07–1,73 (8H, m), 1,58 (3H, d, J = 1, 37 Hz, H-16), 1, 42 (3H, s, H-14), 0,98 (3H, d, J = 5,98 Hz, H-15)
 m/z (EI): 380 (M^+); Anal., ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 67,67; H, 8,27;
 gefunden: C, 67,63; H, 8,51

(b) Herstellung von 10-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10-(2',4'-Dimethoxyphenyl)dihydroartemisinin (Formel I: Y = 2,4-Dimethoxyphenyl)

[0072] Zu einer Lösung von 9,10-Anhydro-10-deoxoartemisinin (9,10-Anhydroartemisinin) (191 mg, 0,71 mmol), hergestellt wie oben unter (a) beschrieben, und von 1,3-Dimethoxybenzol (130 μL , 1,00 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff Bortrifluorid-Diethyletherat (2 Tropfen) gegeben. Die Lösung wurde 1 h lang gerührt und dann mit 20 %iger Salzsäure-Lösung (5 mL) abgeschreckt. Die Mischung wurde mit Diethylether (3 \times 20 mL) extrahiert, und die Ether-Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie (SiO_2 ; 15 % Ethylacetat/Hexane) gereinigt, um 10-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10-(2',4'-Dimethoxyphenyl)dihydroartemisinin) (89,5, 44 %) als weißen Feststoff zu ergeben.

δ_{H} = 7,56 (1H, breit, J = 8,4 Hz, 'Ar-H), 6,40–6,58 (2H, m, Ar-H), 5,43 (1H, s, H-12), 5,42 (1H, s, H-12'), 5,16 (1H, d, J = 10,8 Hz, H-10), 4,96 (1H, d, J = 10,3 Hz, H-10'), 3,82, 3,78 (OMe)
 2,37–2,48 (2H, m), 1,05–2,07 (10H, m), 1,63 (3H, s, H-14), 1,34 (3H, s, H-19'), 1,00 (3H, d, J = 6,22 Hz, H-16'), 0,90–0,93 (3H, m, H-15 & H-16), 0,59 (3H, d, J = 7,22 Hz, H-15')
 m/z (CI, NH_3) 422 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 26 %), 406 (84), 405 ($\text{M}^+ + 1$, 54), 389 (80), 359 (100), 330 (30), 317 (40), 300 (14)
 Anal., berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C, 68,29; H, 7,97;
 gefunden: C, 68,34; H, 8,09

Bezugsbeispiel 5

Herstellung von 10 α -(2'-Hydroxy-1'-naphthyl)dihydroartemisinin Formel I: Y = 2-OH-Naphthyl)

(a) Herstellung von 10 β -(2'-Naphthoxy)dihydroartemisinin

[0073] Zu einer Lösung von Dihydroartemisinin (568 mg, 2,00 mmol) und von 2-Naphthol (288 mg, 2,00 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurden Triphenylphosphin (524 mg, 4,00 mmol) und Diethylazodicarboxylat (330 μL , 2,00 mmol) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die gelbe Lösung wurde dann im Vakuum eingeengt, worauf der Rückstand durch Blitzchromatografie (SiO_2 ; 5 % Ethylacetat/Hexane) gereinigt wurde, um 10 β -(2'-Naphthoxy)dihydroartemisinin (185 mg, 23 %) als weißen Feststoff zu ergeben.

(b) Herstellung von 10 α -(2'-Hydroxy-1'-naphthyl)dihydroartemisinin

[0074] Zu einer Lösung von 10 β -(2'-Naphthoxy)dihydroartemisinin (232 mg, 0,564 mmol), hergestellt wie oben unter (a) beschrieben, in Dichlormethan (10 mL) wurde Bortrifluorid-Dietherat (200 μl) bei 0°C gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min lang gerührt. Die Lösung wurde mit 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 \times 5 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde dann durch Blitzchromatografie (SiO_2 ; 10 % Ethylacetat/Hexane) gereinigt, um 10 α -(2'-Hydroxy-1'-naphthyl)dihydroartemisinin als weißen Feststoff (72,7 mg) zu ergeben.

δ_{H} = 8,91 (1H, s, OH), 7,28–7,91 (6H, m, Ar-H), 5,57 (1H, s, H-12), 3,11–3,19 (1H, m), 1,28–2,55 (11H, m), 1,51 (3H, s, H-14), 1,04 (3H, d, J = 5,96 Hz, H-16), 0,63 (3H, d, J = 7,23 Hz, H-16)

Beispiel 6

Herstellung von 10 α -(4'-Thiomorpholino-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 α -(Thiomorpholino)dihydroartemisinin) (Formel I: Y = Thiomorpholino)

[0075] Die Reaktion des Bromids, hergestellt aus 10 α -(Trimethylsiloxy)dihydroartemisinin (356 mg, 1,00 mmol), wie oben in Beispiel 3(b) beschrieben, mit Thiomorpholin (300 μL , 3,00 mmol) ergab 10 α -(Thiomorpholino)dihydroartemisinin (243 mg, 66 %) als weißen Feststoff nach Blitzchromatografie (8 % Ethylacetat/Hexane). F. = 147,0–147,6°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17^\circ$ (c = 0,021/ CHCl_3); v_{max} (Film) 2924, 2872, 1454, 1418, 1376, 1326, 1278, 1226, 1198, 1184, 1154, 1130, 1100, 1056, 1038, 1018, 988, 940, 926, 880, 850, 828, 756; δ_{H} = 5,23 (1H, s, H-12), 3,93 (1H, d, J = 10,21 Hz, H-10), 3,20–3,28 (2H, m), 2,85–2,93 (2H, m), 2,53–2,68 (5H, m), 2,25–2,36

(1H, m), 1,93–2,01 (1H, m), 1,78–1,86 (1H, m), 1,63–1,70 (2H, m), 1,14–1,52 (5H, m), 1,36 (3H, s, H-14), 0,90–1,04 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 6, 14 Hz, H-16), 0,76 (3H, d, J = 7, 18 Hz, H-15); δ_{C} = 103,70, 92,28, 91,42, 80,11, 51,54, 50,39, 45,66, 37,19, 36,14, 34,12, 28,15, 25,84, 24,59, 21,44, 20,15, 13,41; m/z (Cl, NH₃) 370 (M⁺ + 1, 100), 324 (70), 310 (10); Anal. ber. für C₁₉H₃₁NO₄S: C, 61,76; H, 8,46; N, 3,79 % gefunden: C, 62,04; H, 8,39; N, 3,65 %

Beispiel 7

Herstellung von 10 α -(4'-(S,S-Dioxothiomorpholin-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 α -(4'-Morpholinosulfonyl)dihydroartemisinin) (Formel I: Y = 4'-(S,S-Dioxothiomorpholin-1'-yl) (4-Morpholinosulfonyl)

[0076] Zu einer Lösung von 10 α -(4'-Thiomorpholino)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (10 α -(Thiomorpholino)dihydroartemisinin) (388 mg, 1,05 mmol), hergestellt wie oben in Beispiel 6 beschrieben, in Dichlormethan (10 mL) wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoff NMO (369 mg, 3,15 mmol), gepulvertes Molekularsieb (525 mg, 4 Å) und TPAP (18,5 mg, Kat.) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, worauf sie durch eine SiO₂-Schicht filtriert wurde, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat (3 × 15 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde dann durch Blitzchromatografie gereinigt (SiO₂; 35 % Ethylacetat/Hexane), um 10 α -Dihydroartemisinin (10 α -(4'-Morpholinosulfonyl)dihydroartemisinin) als weißen Feststoff zu ergeben (421 mg, 100 %). F. = 152,3–152,7°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 13° (c = 0,035/CHCl₃); ν_{max} (Film) 2928, 2872, 1454, 1378, 1308, 1270, 1228, 1198, 1124, 1040, 1018, 976, 940, 878, 896, 826, 752, 704, 666; δ_{H} = 5,27 (1H, s, H-12), 4,21 (1H, d, J = 10,30 Hz, H-10), 3,18–3,46 (8H, m), 2,54–2,62 (1H, m), 2,28–2,36 (1H, m), 1,20–2,02 (9H, m), 1,35 (3H, s, H-14), 0,92–1,06 (1H, m), 0,93 (3H, d, J = 5,99 Hz, H-15), 0,78 (3H, J = 7,13 Hz, H-16); δ_{C} = 174,20, 104,09, 91,92, 90,84, 90,04, 51,74, 51,27, 46,88, 45,46, 37,29, 36,02, 34,04, 28,91, 25,76, 24,66, 21,45, 20,10, 13,31; m/z (Cl, NH₃) 402 (M⁺ + 1, 100), 373 (30), 356 (64), 342 (16), 356 (20); Anal. ber. für C₁₉H₃₁NO₆S: C, 56,84; H, 7,78; N, 3,49; gefunden: C, 56,83; H, 7,82; N, 3,37

Beispiel 8

Herstellung von 10 α -(4'-Benzylpiperazin-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (Formel I: Y = 4'-Benzyl-1'-piperazinyl)

[0077] Die Reaktion des Bromids, hergestellt aus 10 β -(Trimethylsiloxydihydroartemisinin (356 mg, 1,00 mmol), wie beschrieben in Beispiel 3(b), mit 1-Benzylpiperazin (212,1 μ L, 1,22 mmol) ergab 10 α -(4'-Benzylpiperazin-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (144,3 mg, 40 %) als weißen Feststoff nach Blitzchromatografie (40 % Ethylacetat/Hexan). F. = 105–106°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 10,3° (c = 0,909/CHCl₃); ν_{max} (Film) 2954, 2920, 2860, 2802, 1494, 1454, 1376, 1344, 1294, 1270, 1204, 1132, 1114, 1062, 1042, 1016, 986, 942, 924, 880, 852, 824, 738, 694 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 7,43–7,30 (5H, m, Ar-H), 5,35 (1H, s, H-12), 4,10 (1H, d, J = 10,2 Hz, H-10), 3,62 (1H, d, J = 13,1 Hz, Benzyl-H), 3,55 (1H, d, J = 13,1 Hz, Benzyl-H), 3,11–3,06 (2H, m), 2,80–2,70 (2H, m), 2,70–2,30 (7H, m), 2,15–2,02 (1H, m), 2,02–1,85 (1H, m), 1,85–1,70 (2H, m), 1,70–1,20 (9H, m), 1,20–1,00 (4H, m), 0,88 (3H, d, J = 7,2 Hz, 6-Methyl) ppm; ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_{C} = 138,3, 129,13, 128,1, 126,9, 103,8, 91,6, 90,4, 80,3, 63,1, 53,5, 51,7, 45,9, 37,4, 36,3, 34,3, 28,5, 26,0, 24,8, 21,6, 20,3, 13,4 ppm; MS (Cl, CH₄) m/e 443 (M⁺ + 1, 10). Anal. ber. für C₂₆H₃₈N₂O₄: C, 70,56, H, 8,65, N, 6,33; gefunden: C, 70,24, H, 8,67, N, 6,28

Bezugsbeispiel 9

Herstellung von 10 α -(2'-Furyl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (Formel I: Y = 2-Furyl)

Verfahren 1:

[0078] Zu einer Lösung von Dihydroartemisinin (284 mg, 1,0 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurden bei 20°C Trichloracetonitril (2,0 mL, 20,0 mmol) und 1 Tropfen 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undecan gegeben. Die Mischung wurde bei 20°C 2 h lang gerührt, worauf sie im Vakuum bei 20°C eingengt wurde. Der Rückstand wurde dann in Dichlormethan (10 mL) bei 0°C aufgenommen und auf -40°C abgekühlt. Die Lösung wurde der Reihe nach mit Furan (1,09 mL, 15,0 mmol) und mit Bortrifluorid-Diethyletherat (123 μ L, 1,0 mmol) behandelt, und die entstandene Mischung wurde bei -40°C weitere 30 min lang gerührt. Die Mischung wurde dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung abgeschreckt und mit Dichlormethan (2 × 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie (SiO₂; 15 % Ethylacetat/Hexane) gereinigt, um die zurückgehaltene Verbindung (11,0 mg, 3,3 %) als farbloses Öl zu erge-

ben.

[0079] Die analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Hexanen erhalten.

Verfahren 2:

(a) Herstellung von 10 β -Benzoyloxy-10-dihydroartemisinin (10 β -Dihydroartemisinylbenzoat)

[0080] Zu einer Lösung von Dihydroartemisinin (568 mg, 2,00 mmol) und von Benzoesäure (244 mg, 2,00 mmol) in Tetrahydrofuran wurden bei 0°C unter Stickstoff Triphenylphosphin (524 mg, 2,00 mmol) und Diethylazodicarboxylat (mL) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt. Blitzchromatografie (SiO₂ 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab 10 β -Dihydroartemisinylbenzoat als weißen Feststoff (419 mg, 53 %).

F. = 151,45–153,0°C;

$[\alpha]_D^{20} = +119^\circ$ (c = 0,19/CHCl₃)

ν_{\max} (Film): 2942, 2872, 1724, 1452, 1378, 1268, 1176, 1114, 1064, 1024, 976, 902, 858, 832, 754, 712

$\delta_H = 7,43$ – $8,03$ (5H, m, Ar-H), $6,52$ (1H, d, J = 3,43, H-10), $5,58$ (1H, s, H-12), $2,91$ – $3,01$ (1H, m, H-9), $2,42$ (1H, ddd, J = 17,4, 13,3, 3,91 Hz), $1,33$ – $2,10$ (10H, m), $1,45$ (3H, s, H-14), $1,02$ (3H, d, J = 6,11 Hz, H-15), $0,98$ (3H, d, J = 7,35 Hz, H-14)

$\delta_C = 165,31$, $133,03$, $129,96$, $129,48$, $128,39$, $104,30$, $95,29$, $88,66$, $88,63$, $80,42$, $52,27$, $43,84$, $37,44$, $36,10$, $34,43$, $29,98$, $25,78$, $24,50$, $24,25$, $20,14$, $12,50$

m/z (EI) = 388 (M⁺)

(b) Herstellung von 10 α -(2'-Furyl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (Formel I: Y = 2-Furyl)

[0081] Eine Lösung von 10 β -Benzoyloxy-10-dihydroartemisinin (193 mg, 0,50 mmol) in Dichlormethan (5 mL) wurde bei –45°C der Reihe nach mit Furan (542 μ L, 7,5 mmol) und mit Bortrifluorid-Diethyletherat (123 μ L, 1,0 mmol) behandelt. Die entstandene Mischung wurde bei –45°C 1 h lang gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung abgeschreckt und mit Dichlormethan (3 \times 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie (SiO₂; 15 % Ethylacetat/Hexane) gereinigt, um die zurückgehaltene Verbindung (53,7 mg, 32 %) als farbloses Öl zu ergeben. F. = 96–97°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7,38$ (1H, m, H-5'), $6,34$ – $6,30$ (2H, m, H-3' & H-4'), $5,38$ (1H, s, H-12), $4,46$ (1H, d, J = 10,9 Hz, H-10), $2,84$ (1H, m), $2,60$ – $2,20$ (2H, m), $2,20$ – $1,20$ (9H, m), $1,20$ – $0,80$ (6H, m), $0,62$ (3H, d, J = 7,2 Hz, 6-Methyl) ppm

¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) $\delta_C = 153,2$, $142,0$, $110,0$, $108,3$, $104,2$, $92,2$, $80,4$, $76,6$, $71,1$, $52,0$, $45,7$, $37,4$, $36,3$, $34,1$, $31,5$, $26,1$, $24,7$, $21,3$, $20,3$, $13,7$ ppm

MS (CI, CH₄) m/e = 335 (M⁺ + 1,43)

Bezugsbeispiel 10

Herstellung von 10 α -(Pyrrol-2'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (Formel I: Y = 2-Pyrrolyl)

[0082] Eine Lösung von 10 β -Benzoyloxy-10-deoxoartemisinin (700,8 mg, 1,80 mmol), hergestellt wie in Beispiel 9, Verfahren 2(a), beschrieben, in Dichlormethan (30 mL) wurde –50°C der Reihe nach mit Pyrrol (624 μ L, 9,00 mmol) und mit Bortrifluorid-Diethyletherat (332 μ L, 2,70 mmol) behandelt und dann bei –50°C 1 h lang gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung abgeschreckt und mit Dichlormethan (3 \times 10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatografie (SiO₂; 30 % Diethylether/Hexane) gereinigt, um die zurückgehaltene Verbindung (486,6 mg, 81 %) als farbloses Öl zu ergeben.

$[\alpha]_D^{20} = +198,7^\circ$ (c = 0,105, CHCl₃)

ν_{\max} (Film): 2924, 2854, 1460, 1376, 1066, 1024, 722 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 8,80$ (1H, br s, NH), $6,71$ (1H, m, H-5'), $6,04$ (2H, m, H-3' & H-4'), $5,39$ (1H, s, H-12), $4,47$ (1H, d, J = 10,8 Hz), $2,58$ (1H, m), $2,50$ – $2,10$ (2H, m), $2,10$ – $1,95$ (1H, m), $1,93$ (1H, m), $1,80$ – $1,68$ (2H, m), $1,68$ – $1,15$ (7H, m), $1,15$ – $0,80$ (4H, m), $0,93$ (3H, d, J = 7,1 Hz, 6-Methyl) ppm

¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) $\delta_C = 129,9$, $117,6$, $107,2$, $106,7$, $104,1$, $91,9$, $80,5$, $71,9$, $60,2$, $51,8$, $45,7$, $37,2$, $36,2$, $34,0$, $32,9$, $25,9$, $24,6$, $21,2$, $20,1$, $14,0$, $13,9$ ppm

MS (CI, Butan) m/e 334 (M⁺ + 1, 100)

Anal., ber. für C₁₉H₂₇NO₄: C, 68,44, H, 8,16, N, 4,20;

gefunden: C, 68,77, H, 8,56, N, 3,85

Beispiel 11

Herstellung von 10 α -(4'-Benzyl-4'-methylpiperazinium-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin-Jodidsalz

Formel I: Y = 4'-Benzyl-4'-methylpiperazinium-1'-yl)

[0083] In eine Lösung von 10 α -(4'-Benzylpiperazin-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin (272 mg, 0,62 mmol), hergestellt wie in obigem Beispiel 8 beschrieben, in einer Mischung aus Dichlormethan (1,8 mL) und Diethylether (5,4 mL) wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei 0°C Jodmethan (36,7 μ L, 0,59 mmol) getropft. Die Mischung wurde gerührt und stufenweise über Nacht auf 20°C erwärmt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Diethylether (2 \times 5 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Er wurde ferner aus Methanol/Diethylether durch Umkristallisation gereinigt, um rechteckige plattenförmige Kristalle zu ergeben (87 mg, 24 %). F. = 159–161°C; $[\alpha]_D^{20} = + 18,4^\circ$ (c = 0,436, CHCl₃); ν_{\max} (Film): 3448, 2928, 2196, 1457, 1378, 1210, 1133, 1099, 1041, 982, 918, 880, 852, 828, 766, 732, 642 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 8,00$ – $7,60$ (2H, d, J = 6,2 Hz, H-2" & H-6"), 7,60–7,35 (3H, m, Ar-H), 5,32 (1H, s, H-12), 5,25–5,05 (2H, m, Benzyl-H), 4,13 (1H, d, J = 10,2 Hz, H-10), 3,95–3,55 (4H, m), 3,55–2,90 (9H, m), 2,65–2,20 (2H, m), 2,20–1,15 (14H, m), 1,15–0,87 (4H, m), 0,80 (3H, d, J = 6,9 Hz, 6-Methyl) ppm; ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) $\delta_C = 133,4$, 130,6, 129,1, 126,5, 104,0, 91,5, 90,1, 80,1, 67,4, 59,5, 59,3, 51,5, 45,5, 37,2, 36,1, 34,0, 28,4, 25,9, 24,5, 21,5, 20,1, 13,3 ppm

Beispiele 12 bis 61

[0084] Mit Verfahren ähnlich den in obigen Beispielen 1 bis 11 beschriebenen wurden weitere Verbindungen gemäß der Offenbarung hergestellt, die detailliert in der folgenden Tabelle I beschrieben sind. In dieser Tabelle sind die Verbindungen unter Bezug auf Formel I angegeben:

Tabelle I

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
12	2,4,6-(-OCH ₃) ₃ Phenyl (Gemisch der Isomeren)	-	-	Weißer Schaum. $[\alpha]_D^{20,5} +49,51^\circ$ (c=0,053 in CHCl ₃); V_{max} (rein): 2936, 2872, 1608, 1496, 1456, 1420, 1374, 1330, 1278, 1224, 1204, 1152, 1120, 1050, 1040, 974, 954, 930, 902, 880, 856, 834, 814, 734, 702, cm^{-1} : δ_H 6,10-6,18 (2H, m, Ar-H), 5,46 (1H, s, H12), 5,38 (1H, s, H-12'), 5,31 (1H, d, J=10,4 Hz, H-10), 5,07 (1H, d, J=10,9 Hz, H-10'), 3,88, 3,81, 3,80, 3,76 (OMe), 3,36-3,42 (1H, m), 2,35-2,41 (1H, m), 1,05-2,15 (10H, m), 1,63 (3H, s, H-14), 1,39 (3H, s, H-14'), 0,99 (3H, d, J=6,27 Hz, H-16'), 0,88-0,93 (3H, m, H-15 & H-16), 0,58 (3H, d, J=7,26 Hz, H-15'); m/z (CI, NH ₃), 452 (M+NH ₄ ⁺ , 4%), 436 (16), 435 (M ⁺ +1, 12), 419 (100), 389 (74), 347 (28), Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₄ O ₇ : C, 66,36; H, 7,83; gefunden: C, 66,42; H, 7,89
13	2-Naphthyl (10 β -Isomer)	-	-	Weißer Feststoff. F.=145-146°C; $[\alpha]_D^{20}$: -67,8° (c=0,027/CHCl ₃); V_{max} (Film) 2950, 2874, 1510, 1452, 1376, 1208, 1106, 1074, 1040, 1010, 954, 936, 886, 854, 824, 786, 750; δ_H 7,80-7,85 (5H, m, Ar-H), 7,42-7,51 (3H, m, Ar-H), 5,93 (1H, d, J=6,59 Hz, H-10), 5,67 (1H, s, H-12), 2,81-2,94 (1H, m, H-9), 2,33-2,48 (1H, m), 0,86-2,13 (10H, m), 1,42 (3H, s, H-14), 1,02 (1H, d, J=6,09 Hz, H-16), 0,55 (1H, d, J=7,66 Hz, H-15); δ_c 134,85, 127,82, 127,42, 127,12, 125,65, 125,17, 124,84, 124,26, 90,92, 73,04, 51,48, 43,44, 37,48, 36,64, 34,15, 32,10, 25,69, 24,89, 24,77, 19,85, 13,65; m/z (CI, CH ₄) 395 (M ⁺ +1, 16%), 394 (m+, 32), 362 (44), 349 (84), 331 (16), 304 (20), 291 (26), 182 (100), 168 (60). Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₀ O ₄ : C, 76,11; H, 7,66; gefunden: C, 76,24; H, 7,69

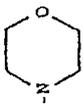
Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
14	2-OCH ₃ Phenyl (10β-Isomer)	-	-	Farbloses Öl. δ _H = 6,83-7,50 (4H, m, Ar-H), 5,94 (1H, d, J = 6,65 Hz, H-10), 5,58 (1H, m, H-9), 2,30-2,40 (1H, m), 1,19-2,11 (10H, m), 1,39 (3H, s, H-14), 1,01 (1H, d, J = 5,77 Hz, H-16), 0,43 (1H, d, J = 7,64 Hz, H-15); δ _C = 134,85, 127,00, 126,37, 120,02, 109,19, 90,86, 68,63, 55,19, 51,30, 43,39, 37,53, 36,72, 34,21, 29,87, 25,68, 24,97, 24,75, 19,83, 13,45; m/z (CI, CH ₄) 375 (M ⁺ +1, 12%), 374 (M ⁺ , 16), 342 (100), 329 (48), 311 (14), 284 (28), 182 (56), 148 (76), 137 (60), 121 (48), 182 (56), 148 (76), 137 (60), 121 (48). Anal., ber. für C ₂₂ H ₃₀ O ₅ : C, 70,56; H, 8,07; gef. C, 70,78; H, 8,28
15	-NR ¹ R ² (10α-Isomer)	-H	Phenyl	Weißer Feststoff, F. = 159-160°C; [α] _D ²⁰ -51,4° (c 0,35/CHCl ₃); ν _{max} (Film) 3348, 2924, 2872; 1604, 1502, 1444, 1376, 1314, 1270, 1196, 1152, 1116, 1098, 1040, 1012, 994, 944, 926, 878, 856, 826, 748, 690; δ _H 7,17-7,22 (2H, m, Ar-H), 6,75-6,87 (3H, m, Ar-H), 5,45 (1H, s, H-12), 4,85 (1H, dd, J = 9,86, 9,81 Hz, H-10), 4,32 (1H, d, J = 9,81 Hz, NH), 2,49-2,61 (1H, m, H-9), 2,35-2,45 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 1,74-1,92 (4H, m), 1,26-1,65 (7H, m), 1,42 (3H, s, H-14), 1,05-1,10 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,18 Hz, H-16), 0,95 (3H, d, J = 7,18 Hz, H-15); δ _C = 128,99, 118,56, 114,02, 91,08, 80,70, 80,39, 51,71, 45,75, 37,18, 36,26, 34,03, 32,71, 25,97, 24,60, 21,79, 20,17, 13,80; m/z (CI, CH ₄) 360 (M ⁺ +1), 359 (M ⁺ , 56), 342 (98), 324 (20), 314 (100), 296 (98), 267 (50), 249 (22), 221 (80), 163 (40), 133 (100), 94 (38). Anal. ber. für C ₂₁ H ₂₉ NO ₄ : C, 70,17; H, 8,13; N, 3,90; gef.: C, 70,25; H, 8,24; N, 3,73

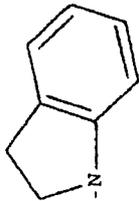
Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
16	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	4-F Phenyl	<p>Weißer Feststoff. F.: 170,1°C; ν_{\max} (Nujol): 3358 (ν_{NH}), 2924, 2854, 1512, 1460, 1378, 1264, 1216, 1194, 1116, 1099, 1046, 1022, 942, 924, 880, 846, 832, 810, 780 cm^{-1}, δ_{H} 6,66-6,92 (4H, m, Ar-H), 5,44 (1H, s, H-12), 4,76 (1H, dd, J=10,0, 10,0 Hz, H-10), 4,32 (1H, d, J = 10,0 Hz, NH), 2,49-2,61 (1H, m, H-9), 2,40 (1H, ddd, J = 17,3, 13,4, 3,93 Hz), 2,05 (1H, ddd, J = 14,6, 4,79, 3,07 Hz), 1,05-1,97 (9H, m), 1,42 (3H, s, H-14), 1,00 (3H, d, J = 6,11 Hz, H-16), 0,95 (3H, d, J=7,18 Hz, H-15); δ_{C} = 141,95, 115,34 (d, J=17,7 Hz), 115,15 (d, J = 2,69 Hz), 104,13, 91,10 (d, J = 2,22 Hz), 81,41, 80,41, 51,69, 45,73, 37,29, 36,25, 34,01, 32,60, 25,94, 24,60, 21,79, 20,17, 13,81; m/z (CI, CH₄) 378 (M⁺+1, 44 %), 377 (M⁺, 100), 358 (70), 314 (14), 267 (26), 221 (18), 163 (34), 151 (42), 111 (6). Anal., ber. für C₂₁H₂₈FNO₄: C, 66,82; H, 7,48; N, 3,71; gef.: C, 67,06; H, 7,60; N, 3,51</p>
17	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	4-Cl Phenyl	<p>Weißer Feststoff. F. = 179,0°C [α]_D²⁰ -63,5° (c=0,20/CHCl₃); ν_{\max} (Film): 3346, 2926, 2874, 1604, 1514, 1494, 1454, 1378, 1268, 1196, 1152, 1094, 1040, 1012, 992, 944, 926, 878, 818, 756; δ_{H} 7,09-7,14 (2H, m, Ar-H), 6,66-6,71 (2H, m, Ar-H), 5,44 (1H, s, H-12), 4,78 (1H, brs, H-10), 4,42 (1H, br s, NH), 2,49-2,61 (1H, m, H-9), 2,40 (1H, ddd, J=17,4, 13,5, 3,98 Hz), 2,05 (1H, ddd, J=14,6, 4,78, 3,12 Hz), 1,05-1,97 (9H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 1,00 (3H, d, J=6,12 Hz, H-16), 0,94 (3H, d, J=7,18 Hz, H-15); δ_{C}=144,31, 128,76, 123,20, 115,28, 104,15, 91,09, 80,76, 80,38, 51,66, 45,67, 37,28, 36,23, 33,99, 32,56, 25,93, 24,59, 21,78, 20,16, 13,73; m/z (CI, CH₄) 393 (M⁺+1, 16%), 376 (8), 347 (20), 330 (16), 267 (10), 221 (16), 167 (100), 127 (8). Anal., ber. für</p>

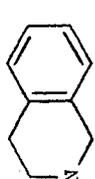
Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
18	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	4-Br Phenyl	<p>C₂₁H₂₈ClNO₄: C, 64,03; H, 7,16; N, 3,55; gefunden: C, 64,16; H, 7,40; N, 3,45</p> <p>Weißer Feststoff. F.=183,1°C; [α]_D²⁰ -60,0° (c=0,23/CHCl₃); V_{max} (Film) 3346, 2924, 2872, 1598, 1514, 1492, 1452, 1378, 1268, 1196, 1152, 1122, 1094, 1040, 1012, 992, 926, 878, 816, 756; dH 7,20-7,25 (2H, m, Ar-H), 6,61-6,66 (2H, m, Ar-H), 5,44 (1H, s, H-12), 4,78 (1H, dd, J=10,0, 9,95 Hz, H-10), 4,48 (1H, d, J = 10,0 Hz, NH), 2,49-2,61 (1H, m, H-9), 2,40 (1H, ddd, J=14,0, 13,7, 3,87 Hz), 1,05-2,08 (10H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 1,00 (3H, d, J=6,07 Hz, H-16), 0,94 (3H, d, J=7,15 Hz, H-15); δ_c = 144,79, 131,61, 115,76, 110,32, 104,17, 91,09, 80,65, 80,39, 51,67, 45,67, 37,29, 36,24, 33,99, 32,54, 25,92, 24,60, 21,78, 20,17, 13,71; m/z (CI, CH₄) 439 (M⁺+1, 12%), 422 (814), 392 (100), 376 (36), 267 (14), 221 (50), 154 (34)</p> <p>Anal., ber. für C₂₁H₂₈BrNO₄: C, 57,54; H, 6,44; N, 3,19; gefunden: C, 57,81; H, 6,64; N, 3,14</p>
19	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	4-I Phenyl	<p>Weißer Feststoff. [α]_D²⁰ -68,8° (c=0,16/CHCl₃); V_{max} (Film) 3346, 2924, 1592, 1510, 1454, 1378, 1268, 1196, 1040, 994, 926, 878, 818, 754; δ_H 7,36-7,41 (2H, m, Ar-H), 6,51-6,56 (2H, m, Ar-H), 5,43 (1H, s, H-12), 4,78 (1H, dd, J = 10,0, 9,97 Hz, H-10), 4,56 (1H, d, H = 10,0 Hz, NH), 2,34-2,56 (2H, m, H-9), 1,05-2,08 (10H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 1,00 (3H, d, J=6,04 Hz, H-16), 0,93 (3H, d, J=7,13 Hz, H-15); δ_c 145,46, 137,45, 116,35, 104,18, 91,09, 80,46, 79,59, 51,66, 45,66, 37,29, 36,25, 34,00, 32,50, 25,91, 24,61, 21,79, 20,19, 13,71; m/z (CI, CH₄) 486 (M⁺+1, 4%), 485 (m+, 6), 468 (12), 440 (100), 422 (34), 267 (6), 259 (20) 221 (20). Anal., ber. für C₂₁H₂₈JNO₄: C, 51,97; H, 5,81; N, 2,89; gefunden: C, 52,22; H, 5,83; N, 2,57</p>

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
20	-NR ¹ R ² (α -Isomer)	-H	4-Biphenyl	<p>Weißer Feststoff. $[\alpha]_D^{20}$ -76,5° (c=0,51/CHCl₃); v_{\max} (Film) 3348, 2924, 2872, 1614, 1528, 1488, 1446, 1378, 1268, 1268, 1196, 1152, 1128, 1040, 1012, 992, 926, 878, 826, 760, 698; δ_H 7,25-7,58 (7H, m, Ar-H), 6,82-6,87 (2H, m, Ar-H), 5,49 (1H, s, H-12), 4,90 (1H, dd, H=9,85, 9,85 Hz, H-10) 4,50 (1H, d, J = 9,85 Hz, NH), 2,36-2,62 (2H, m), 1,07-2,09 (10H, m), 1,44 (3H, s, H-14), 1,02 (3H, d, J=6,12 Hz, H-16), 0,98 (3H, d, J=7,17 Hz, H-15); δ_C 145,22, 141,16, 131,53, 128,45, 127,71, 126,29, 125,98, 114,30, 104,14, 9,114, 80,67, 80,42, 51,72, 45,76, 37,30, 36,27, 34,04, 21,68, 25,98, 24,62, 21,81, 20,19, 13,81; m/z (CI, CH₄): 436 (M⁺+1, 2%), 412 (100), 395 (42), 379 (8), 284 (2), 267 (2), 170 (2) Anal., ber. für C₂₇H₃₃NO₄: C, 74,45; H, 7,64; N, 3,22; gef.: C, 73,51; H, 7,67; N, 3,12</p>
21	-NR ¹ R ² (α -Isomer)	-H	Benzyl	<p>Weißer Feststoff. $[\alpha]_D^{20}$ -26,7° (c=0,15/CHCl₃); v_{\max} (Film) 3348, 2924, 2870, 1452, 1376, 1158, 1116, 1056, 1042, 1014, 992, 942, 926, 878, 828, 736, 700; δ_H 7,21-7,42 (5H, m, Ar-H), 5,32 (1H, s, H-12), 4,17 (1H, d, J=13,9 Hz, H-1'), 4,13 (1H, d, J=9,63 Hz, H-10), 3,97 (1H, d, J=13,9 Hz, H-1'), 2,29-2,45 (2H, m), 2,29 (1H, br s, NH), 2,01-2,09 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 1,44-1,59 (2H, m), 1,48 (3H, s, H-14), 1,22-1,40 (3H, m), 0,91-1,09 (1H, m), 0,97 (3H, d, J=5,94 Hz, H-16), 0,96 (3H, d, J=7,14 Hz, H-15); δ_C 140,82, 128,03, 127,84, 126,45, 103,91, 91,39, 85,68, 80,65, 51,69, 48,21, 45,86, 37,24, 36,29, 34,07, 32,77, 26,07, 24,63, 21,73, 30,19, 14,12; m/z (CI, CH₄) 374 (M⁺+1, 100%), 356 (54), 338 (42), 328 (38), 309 (12), 253 (16), 221 (10), 119 (16). Anal., ber. für C₂₂H₃₁NO₄: C, 70,75; H, 8,37; N, 3,75; gefunden: C, 70,78; H, 8,82; N, 3,75</p>

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
22	NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	2-F Benzyl	Weißer Feststoff. F. = 47,4-48,7°C [α] _D ²⁰ -16,9° (c=1,46/CHCl ₃); ν _{max} (Film) 3336, 2924, 2872, 1584, 1486, 1454, 1376, 1226, 1196, 1158, 1116, 1056, 1042, 1014, 994, 926, 878, 826, 756; δ _H 6,99-7,50 (4H, m, Ar-H, 5,34 (1H, s, H-12), 4,21 (1H, d, J=14,5 Hz, H-1'), 4,15 (1H, d, J=6,72 Hz, H-10), 3,99 (1H, d, J=14,5 Hz, H-1'), 2,35-2,45 (2H, m), 0,90-2,08 (10H, m), 1,47 (3H, s, H-14), 0,98 (3H, d, J=5,99 Hz, H-16), 0,94 (3H, d, J=7,16 Hz, H15); δ _C 129,63 (d, J=4,79 Hz), 127,94 (d, J=8,05 Hz), 123,64 (d, J=3,40 Hz), 114,89 (d, J=21,6 Hz), 103,90 91,35, 86,03, 80,59, 51,69, 45,86, 41,96 (d, J=3,53 Hz), 37,26, 36,28, 34,08, 32,66, 26,02, 24,62, 21,72, 20,17, 14,00; δ _F -120; m/z (CI, CH ₄) 392 (M ⁺ +1, 24%), 374 (46), 346 (100), 328 (34), 267 (2), 221 (4), 209 (6), 165 (82), 154 (50), 109 (42). Anal., ber. für C ₂₂ H ₃₀ NO ₄ F: C, 67,50; H, 7,72; N, 3,58; gef.: C, 67,75, H, 7,92; N, 3,49
23	NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	3,5-(CF ₃) ₂ Benzyl	Farbloses Öl. F. = 51,0-52,8°C; [α] _D ²⁰ -27° (c=0,027 CHCl ₃) δ _H 7,88 (2H, brs, Ar-H, 7,56 (1H, brs, Ar-H), 5,31 (1H, s, H-12), 4,24 (1H, d, J=15,1 Hz, H-1'), 4,12 (1H, d, J=15,1 Hz, H-1'), 4,06 (1H, d, J=9,82 Hz, H-10), 2,34-2,45 (2H, m), 0,90-2,09 (10H, m), 1,47 (3H, s, H-14), 0,98 (3H, d, J=7,26 Hz, H-15), 0,97 (3H, d, J=4,94 Hz, H16); δ _F -64,1; m/z (CI, CH ₄) 510 (M ⁺ +1, 48%), 490 (100), 464 (74), 441 (38), 283 (24), 267 (30), 244 (10), 221 (20), 163 (22). Anal., ber. für C ₂₄ H ₂₉ NO ₄ F ₆ : C, 56,58; H, 5,74; N, 2,75; gef.: C, 56,75; H, 5,76; N, 2,70

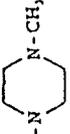
Bsp. Nr.	Y	R1	R2	Physikalische Daten
24	NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	-nC ₃ H ₇	Weißer Feststoff. F. = 96,1-97,3°C (Verfärbung vor dem Schmelzen); $[\alpha]_D^{20}$ +24,8° (C=0,33/CHCl ₃); ν_{max} (Film) 3304, 2952, 2924, 2870, 1492, 1454, 1378, 1208, 1160, 1118, 1042, 1012, 974, 942, 922, 878, 844, 828, 754; δ_{H} 5,31 (1H, s, H-12), 4,11 (1H, d, J=9,78 Hz, H-10), 2,95 (1H, ddd, J=11,4, 8,07, 6,55 Hz, CH ₂ NH), 2,61 (1H, ddd, J=11,4, 8,07, 6,55 Hz, CH ₂ NH), 2,61 (1H, ddd, J=11,4, 8,07, 6,45 Hz, CH ₂ NH), 2,26-2,43 (2H, m), 2,03 (1H, ddd, J=14,5, 4,54, 2,49 Hz), 1,84-1,93 (1H, m), 1,00-1,83 (10H, m), 1,44 (3H, s, H-14), 0,97 (3H, d, J=6,10 Hz, H-16), 0,92 (3H, t, J=7,36 Hz, CH ₃), 0,89 (3H, d, J=7,18 Hz, H-15); δ_{C} 103,82, 91,34, 86,17, 51,69, 46,27, 45,88, 37,27, 36,27, 34,10, 32,49, 26,04, 24,61, 23,49, 21,72, 20,19, 14,03, 11,62; m/z (CI, CH ₄) 326 (M ⁺ +1, 100%), 308 (56), 280 (48), 221 (16), 163 (18). Anal., ber. für C ₁₈ H ₁₃ NO ₄ : C, 66,43; H, 9,60; N, 4,36; gefunden: C, 66,17; H, 9,68; N, 4,20
25	Morpholino  (10 α -Isomer)			Weißer Feststoff; F. = 121,2°C; $[\alpha]_D^{20}$ +15,3° (C 0,30/CHCl ₃); ν_{max} (Film) 2924, 2850, 1450, 1376, 1294, 1258, 1202, 1158, 1110, 1056, 984, 930, 880, 846, 826, 744; δ_{H} 5,29 (1H, s, H-12), 3,99 (1H, d, J = 10,23 Hz, H-10), 3,63-3,76 (4H, m, O(CH ₂)), 2,96-3,03 (2H, m, CH ₂ NCH ₂), 2,64-2,71 (2H, m, CH ₂ NCH ₂), 2,53-2,61 (1H, m, H-9), 2,31-2,41 (1H, m), 1,00-2,06 (10H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 0,96 (3H, d, J = 6,14 Hz, H-16), 0,83 (3H, d, J = 7,18 Hz, H-15); δ_{C} 103,74, 91,48, 90,51, 60,16, 67,25, 51,57, 47,52, 45,66, 37,25, 36,16, 34,14, 28,04, 25,84, 24,62, 21,50, 20,14, 13,25; m/z (EI) 353 (M ⁺ , 6), 294 (4), 236 (4), 221 (16), 209 (12), 163 (14), 127 (32), 116 (100), 88 (24). Anal., ber. für C ₄ H ₉ NO: C, 64,56; H, 9,84; N, 3,96%; gefunden: C, 64,67; H, 9,10; N, 3,90.

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
26	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	Weißer Feststoff. δ_H 5,37 (1H, s, H-12), 4,76 (d, J=7,54 Hz, H-10), 2,80-3,03 (4H, m, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2,29-2,44 (1H, m, H-9), 0,94-1,89 (11H, m), 1,53 (3H, s, H-14), 1,14 (6H, dd, J=7,20, 7,12 Hz, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 1,04 (3H, d, J=7,23 Hz, H-15), 0,91 (3H, d, J = 5,72 Hz, H-16); δ_C 105,33, 96,11, 81,43, 51,68, 45,23, 41,48, 35,12, 34,52, 33,96, 29,56, 23,77, 22,24, 21,88, 18,52, 15,56, 11,50. m/z (CI, CH ₄): 340 (M ⁺ +1, 52%), 251 (100), 221 (26)
27	Indolinyl  (10 α -Isomer)	-	-	Weißer Feststoff. F. = 147,4-148,2°C [α] _D ²⁰ -11,6° (c=0,19/CHCl ₃); v_{max} (Film) 2926, 2872, 1606, 1488, 1462, 1376, 1258, 1200, 1158, 1126, 1040, 1010, 926, 880, 828, 746, 718; δ_H 7,03-7,09 (2H, m, Ar-H), 6,60-6,71 (2H, m, Ar-H), 5,44 (1H, s, H-12), 4,98 (1H, d, J=10,4 Hz, H-10), 3,79 (1H, auftretendes dt, J=10,4 Hz, 9,08 Hz, ArCH ₂), 3,56 (1H, auftretendes dt, J=9,08, 4,36 Hz, ArCH ₂), 2,94-3,12 (2H, m, NCH ₂), 2,67-2,79 (1H, m, H-9), 2,39 (1H, ddd, J=14,3, 13,3, 3,94 Hz), 2,03 (1H, ddd, H=14,5, 4,73, 2,97 Hz), 1,75-1,95 (4H, m), 1,06-1,69 (6H, m), 1,38 (3H, s, H-14), 1,00 (3H, d, J=6,17 Hz, H-16), 0,94 (3H, d, J=7,16 Hz, H-15); δ_C 150,51, 130,18, 126,92, 124,57, 118,19, 107,47, 103,90, 91,46, 81,53, 80,05, 51,58, 45,61, 44,83, 37,28, 36,20, 34,12, 29,75, 27,99, 25,83, 24,61, 21,51, 20,16, 13,30; m/z (CI, CH ₄) 386 (M ⁺ +1, 100), 340 (50), 326 (14), 267 (6). Anal., ber. für C ₂₃ H ₃₁ NO ₄ : C, 71,66; H, 8,10; N, 3,63; gefunden: C, 71,45; H, 8,07; N, 3,57

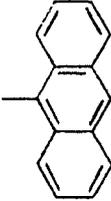
Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
28	1,2,3,4-Tetrahydro- isochinolinyl  (10 α -Isomer)	-	-	Weißer Feststoff. F.=125,3-126,6°C; $[\alpha]_D^{20}$ +14,7° (c 0,19/CHCl ₃); v_{max} (Film) 2924, 2870, 1452, 1376, 1278, 1200, 1154, 1130, 1100, 1040, 1014, 982, 926, 880, 826, 742; δ_s 7,07-7,15 (4H, m, Ar-H), 5,36 (1H, s, H-12), 4,26 (1H, d, J=10,2 Hz, H-10), 4,20 (1H, d, J = 15,2 Hz, ArCH ₂ N), 3,97 (1H, d, J=15,2 Hz, ArCH ₂ N), 3,26-3,36 (1H, m, ArCH ₂), 2,70-3,00 (4H, m, 3H-CH ₂ -CH ₂ N & 1H), 2,40 (1H, ddd, J=14,4, 13,6, 3,93 Hz), 2,00-2,07 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,19-1,65 (4H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 1,02-1,12 (1H, m), 0,99 (3H, d, J=6,09 Hz, H-16), 0,87 (3H, d, J=7,19 Hz, H-15); δ_c 135,74, 134,94, 128,55, 126,59, 125,45, 125,21, 103,76, 91,61, 90,60, 80,31, 51,64, 49,18, 45,82, 45,62, 37,29, 36,21, 34,20, 29,89, 28,66, 25,88, 24,67, 21,53, 20,19, 13,46; m/z (CI, CH ₄) 400 (M ⁺ +1, 100), 398 (22), 354 (54), 340 (20), 267 (4), 162 (44), 134 (14). Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ : C, 72,15; H, 8,33; N, 3,51; gefunden: C, 71,98; H, 8,36; N, 3,36
29	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	-CH(CH ₃) Phenyl	Weißer Feststoff. F.=55,4-57,5°C, δ_H 7,20-7,42 (5H, m, Ar-H), 5,13 (1H, s, H-12), 4,45 (1H, q, J=6,62 Hz, H-1'), 3,77 (1H, d, J=9,79 Hz, H-10), 2,23-2,43 (2H, m), 2,03 (1H, ddd, J=14,5, 4,73, 3,08 Hz), 0,96-1,88 (9H, m), 1,48 (3H, s, H-14), 1,31 (3H, d, J=6,62 Hz, CH ₃), 0,91 (3H, d, J=5,94 Hz, H-16), 0,91 (3H, d, J=7,14 Hz, H-15); δ_c 146,07, 128,01, 126,96, 126,39, 103,81, 91,38, 83,80, 80,70, 52,37, 51,71, 45,82, 37,08, 36,30, 33,95, 33,40, 26,11, 25,53, 24,57, 21,64, 20,14, 14,22; m/z (CI, CH ₄) 388 (M ⁺ +1, 100%), 370 (22), 342 (64), 267 (8), 221 (10). Anal., ber. für C ₂₃ H ₃₃ NO ₄ : C, 71,29; H, 8,58; N, 3,61; gefunden: C, 71,20; H, 8,72; N, 3,62

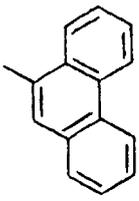
Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
30	-NR ¹ R ² (10α,1'R-Isomer)	-H	CH(CH ₃) Phenyl	Weißer Feststoff. δ _H 7,20-7,43 (5H, m, Ar-H), 5,36 (1H, s, H-12), 4,44 (1H, q, J=6,41 Hz, H-1'), 4,31 (1H, d, J=9,70 Hz, H-10), 2,21-2,40 (2H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 1,02-1,95 (9H, m), 1,45 (3H, s, H-14), 1,31 (3H, d, J=6,41 Hz, CH ₃), 0,99 (3H, d, J=6,18 Hz, H-16), 0,93 (3H, d, J=7,16 Hz, H-15); δ _C 147,01, 128,06, 127,01, 126,59, 103,85, 91,33, 83,03, 80,56, 51,72, 51,51, 45,92, 37,29, 36,28, 34,14, 33,09, 26,01, 24,66, 22,35, 21,83, 20,21, 14,22; m/z (CI, CH ₄) 388 (M ⁺ +1, 100%), 370 (56), 342 (42), 309 (30), 267 (18), 253 (32), 221 (20), 119 (34)
31	-NR ¹ R ² (10α,1'R-Isomer)	-H	-CH(CO-OCH ₃) Phenyl	Farbloses Öl. V _{max} (rein): 3342 (ν _{NH}), 2926, 2827, 1742 (ν _{C=O} , Ester), 1602, 1494, 1452, 1376, 1246, 1198, 1158, 1130, 1042, 1014, 928, 880, 844, 826, 736, 700 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ _H 7,21-7,50 (5H, m, Ar-H), 5,13 (1H, s, H-12), 4,94 (1H, s, H-2'), 3,85 (1H, d, J=9,81 Hz, H-10), 3,65 (3H, s, OMe), 2,74 (1H, br s, NH), 2,35 (1H, m, H-9), 1,05-2,07 (11H, m, H-2 x 2, H-3 x 2, H-4, H-5, H-6 x 2, H-7 x 2, H-8), 1,47 (3H, s, 1-CH ₃), 0,90 (6H, d x 2, überlappende Signale, 5-CH ₃ , 9-CH ₃) ppm; m/z (CI, CH ₄) 432 (M ⁺ +1, 96%), 386 (100), 372 (44), 312 (14), 267 (24), 221 (28), 166 (96). Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₃ NO ₆ : C, 66,80; H, 7,71; N, 3,24; gef.: C, 66,98; H, 7,53; N, 3,05
32	-NR ¹ R ² (10α,1'S-Isomer)	-H	-CH(CO-OCH ₃) Phenyl	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ _H 7,28-7,51 (5H, m, Ar-H), 5,22 (1H, s, H-12), 5,04 (1H, s, H-2'), 4,28 (1H, d, J 9,81 Hz, H-10), 3,68 (3H, s, OMe), 2,57 (1H, br s, NH), 2,29-2,44 (1H, m, H-9), 0,96-2,44 (1H, m, H-2 x 2, H-3 x 2, H-4, H-5, H-6 x 2, H-7 x 2, H-8), 1,43 (3H, s, 1-CH ₃), 0,97 (3H, d, J 6,11 Hz, H-15), 0,90 (3H, d, J 7,16 Hz, H-16) ppm; m/z (CI, CH ₄) 432 (M ⁺ +1, 90%), 386 (100), 372 (50)

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
33	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	4-(CO-OCH ₂) Phenyl	<p>Weißer Feststoff. F.: 117,7-118,5°C; $[\alpha]_D^{20}$ -84,1 (c 0,82/CHCl₃); v_{\max} (Film) 3344, 2948, 1710, 1608, 1528, 1434, 1378, 1270, 1178, 1110, 1040, 1012, 926, 878, 842, 768;</p> <p>δ_H 6,66-7,76 (4H, m, Ar-H), 5,46 (1H, s, H-12), 5,06 (1H, d, J=9,96 Hz, NH), 4,88 (1H, dd, J=8,89 Hz, H-10), 3,83 (3H, s, OMe), 2,56-2,60 (1H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 0,85-2,04 (10H, m), 1,39 (3H, s, H-14), 0,99 (3H, d, J=6,09 Hz, H-15), 0,92 (3H, d, J=7,11 Hz, H-16); δ_C = 167,06, 149,99, 131,04, 119,64, 113,01, 104,30, 91,21, 80,49, 80,02, 51,70, 51,40, 45,67, 37,34, 36,20, 34,04, 32,50, 25,92, 24,66, 21,84, 20,94, 20,22, 14,10, 13,67; m/z (CI, CH₄) 418 (M⁺+1, 32), 400 (6), 372 (100), 358 (8), 221 (28), 152 (26). Anal., ber. für C₂₃H₃₁NO₆: C, 66,17; H, 7,48; N, 3,35; gef.: C, 65,57; H, 7,57; N, 3,36</p>
34	-NR ¹ R ² (10 α -Isomer)	-H	Cyclopentyl	<p>Weißer Feststoff. F.: 114,1-114,9°C; $[\alpha]_D^{20}$: -1,6° (c = 0,98/CHCl₃); v_{\max} (Film) 3314, 2950, 2870, 1446, 1376, 1198, 1154, 1114, 1098, 1042, 1014, 976, 944, 924, 878, 860, 826, 754; δ_H: 5,29 (1H, s, H-12), 4,08 (1H, d, J=9,76 Hz, H-10), 3,52-3,60 (1H, m, H-1'), 2,23-2,41 (2H, m), 1,24-2,05 (17H, m), 1,43 (3H, s, H-14), 0,84-1,11 (1H, m), 0,96 (3H, d, J=6,15 Hz, H-15), 0,85 (3H, d, J=7,17 Hz, H-16); δ_C = 103,91, 91,44, 85,08, 80,77, 54,33, 51,84, 46,01, 37,38, 36,40, 34,23, 34,20, 33,11, 32,70, 26,17, 24,74, 23,63, 21,89, 20,31, 14,30; m/z (CI, CH₄) 352 (M⁺+1, 14), 334 (10), 306 (100), 288 (14), 251 (4), 221 (4), 125 (10); Anal., ber. für C₂₀H₃₃NO₄: C, 68,34, H, 9,46; N, 3,98; gefunden: C, 67,89; H, 9,46; N, 3,92</p>

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
35	-NR ¹ -R ² (α -Isomer)	-H	Cyclohexyl	Weißer Feststoff. δ_{H} : 5,28 (1H, s, H-12), 4,17 (1H, d, J=9,69 Hz, H-10), 2,93-3,00 (1H, m, H-1'), 2,16-2,41 (2H, m), 0,84-2,03 (19H, m), 1,42 (3H, s, H-14), 0,95 (3H, d, J=6,11 Hz, H-15), 0,85 (3H, d, J=7,18 Hz, H-16); δ_{C} : 103,87, 91,36, 83,36, 80,70, 51,84, 50,94, 46,04, 37,36, 36,38, 34,58, 34,21, 33,18, 32,79, 26,29, 26,12, 24,75, 24,71, 24,27, 21,88, 20,29, 14,29, 14,39; m/z (CI, CH ₄) 366 (M ⁺ +1, 10), 348 (10), 329 (100), 318 (12), 221 (4), 139 (8); Anal., ber. für C ₂₁ H ₃₅ NO ₄ : C, 69,01; H, 9,65; N, 3,83; gefunden: C, 68,86; H, 9,85; N, 3,80
36	N-Methyl- piperaziuro  {10 α -Isomer}			Bräunlich gelber Feststoff; F=112-114°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +12,95° (c=0.0149 in CHCl ₃); ν_{max} (rein): 2934, 2872, 2792, 1454, 1376, 1286, 1226, 1192, 1162, 1132, 1102, 1054, 1014, 984, 926, 880, 830 cm ⁻¹ ; ¹ H nmr (300 MHz, CDCl ₃) δ_{H} : 5,26 (1H, s, H-12), 4,02 (1H, d, J=10,20 Hz, H-10), 3,03 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 2,70 (2H, m, H-2'a, H-2'b), 2,59 (1H, m, H-9), 2,30-2,50 (5H, m, H-8, H-3'a, H-3'b, H-5'a, H-5'b), 2,28 (3H, s, N-Me), 1,18-2,05 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1,36 (3H, s, 1-CH ₃), 0,94 (3H, d, J=6,12 Hz, 9-CH ₃), 0,80 (3H, d, J=7,17 Hz, 5-CH ₃) ppm; δ_{C} : 104,46, 92,16, 90,96, 90,98, 56,18, 52,36, 46,82, 38,05, 36,96, 34,97, 29,16, 26,55, 25,46, 22,30, 20,96, 14,03; m/z (CI, CH ₄) 367 (M ⁺ +1), 100), 321 ([M-3CH ₃] ⁺ , 26), m/z (CI, CH ₄) 367 (M ⁺ +1), 100), 321 ([M-3CH ₃] ⁺ , 26).

Bsp. Nr.	Y	R1	R2	Physikalische Daten
37	4-Vinylphenyl (10 β -Isomer)	-	-	Weißer Feststoff. $[\alpha]_D^{22}$ -64,6° (c=0,028/CHCl ₃); ν_{\max} (Film) 2948, 2876, 1630, 1512, 1452, 1406, 1376, 1200, 1116, 1074, 1010, 944, 904, 882, 844, 788, 756; δ_H : 7,37 (2H, d, J=8,26 Hz, Ar-H), 7,27 (2H, d, J=8,26 Hz, Ar-H), 6,71 (1H, dd, J=17,62, 10,90 Hz, Vinyl-H), 5,69-5,76 (2H, m, Vinyl-H, H-10), 5,57 (1H, s, H-12), 5,20 (1H, d, J=10,90 Hz, Vinyl-H), 2,71-2,78 (1H, m), 2,28-2,38 (1H, m), 1,17-2,09 (9H, m), 1,38 (3H, s, H-14), 0,83-0,99 (1H, m), 0,98 (3H, d, J=5,74 Hz, H-15), 0,54 (3H, d, J=7,67 Hz, H-16); d_c : 140,91, 136,75, 135,74, 126,36, 125,72, 113,09, 102,40, 90,89, 81,24, 73,07, 51,58, 43,58, 37,58, 36,73, 34,26, 32,19, 25,80, 24,98, 24,80, 19,97, 13,75; Anal., ber. für C ₂₃ H ₃₀ H ₃₀ O ₄ : C, 74,56; H, 8,16; gefunden: C, 74,58; H, 8,26
38	4-Br Phenyl (10 β -Isomer)	-	-	Weißer rechteckige Kristalle. F.=156-159°C; $[\alpha]_D^{20,5}$ -45,14° (c=0,0216 in CHCl ₃); ν_{\max} (Nujol): 2924, 1492, 1454, 1374, 1112, 1008, 942, 902, 882, 840, 780 cm ⁻¹ ; ¹ NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 7,43 (2H, d, J=8,40 Hz, H-3', H-5'), 7,19 (2H, d, J=8,40 Hz, H-2', H-6'), 5,70 (1H, d, J=6,60 Hz, H-10), 5,55 (1H, s, H-12), 2,72 (1H, m, H-9), 2,33 (1H, m, H-8), 1,19-2,10 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1,40 (3H, s, 1-CH ₃), 0,98 (3H, d, J=5,70 Hz, 9-CH ₃), 0,48 (3H, d, J=7,80 Hz, 5-CH ₃) ppm; m/z (CI, CH ₄) 453 ([M(Br ⁸¹)+2CH ₄] ⁺ , 18), 451 ([M(Br ⁷⁹)+2CH ₄] ⁺ , 20), 425 ([M(Br ⁸¹)+1] ⁺ , 51), 423 ([M(Br ⁷⁹)+1] ⁺ , 53), 407 (40), 405 (32), 392 (35), 390 (48), 379 (100), 377 (88), 335 (20), 333 (28), 267 (32), 221 (41), 209 (78), 191 (78), 191 (26), 163 (59)

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
39	4-Cl Phenyl (10β-Isomer)	-	-	Weisse rechteckige Kristalle. F.=161-146°C; [α] _D ^{20,5} -10,35° (c=0,0508 in CHCl ₃); V _{max} (Nujol): 2924, 1494, 1456, 1374, 1114, 1008, 942, 902, 840, 782 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ _H 7,30 (2H, d, J=8,16 Hz, H-3', H- 5'), 7,24 (2H, d, J=8,16 Hz, H-2', H-6'), 5,69 (1H, d, J=6,60 Hz, H-10), 5,55 (1H, mn, H-12), 2,71 (1H, m, H-9), 2,32 (1H, m, H-8), 1,21-2,08 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1,36 (3H, s, 1-CH ₃), 0,98 (3H, d, J=5,76 Hz, 9-CH ₃), 0,49 (3H, d, J=7,68 Hz, 5-CH ₃) ppm; δ _C 140,37, 132,75, 128,66, 128,31, 103,10, 91,64, 81,91, 73,28, 52,23, 44,16, 38,28, 37,41, 34,93, 32,80, 26,47, 25,53, 20,63, 14,36; m/z (Cl, CH ₄) 407 ([M(Cl ³⁷)+2CH ₄] ⁺ , 6), 405 ([M(Cl ³⁵)+2CH ₄] ⁺), 379 ([M(Cl ³⁷)-1] ⁺ , 97), 377 ([M(Cl ³⁵)-1] ⁺ , 100), 355 (14), 333 (26), 182 (12). Anal., ber. für C ₂₁ H ₂₇ O ₄ Cl: C, 66,57; H, 7,18; gef.: C, 66,42; H, 7,05
40	9-Anthryl  (10β-Isomer)	-	-	Weißer Feststoff. δ _H 9,00-9,05 (1H, m, Ar- H), 8,31-8,41 (2H, m, Ar-H), 7,05-8,04 (2H, m, Ar-H), 7,39-7,57 (4H, m, Ar-H), 7,23 (1H, d, J=7,51 Hz, H-10), 5,81 (1H, s, H-12), 3,10-3,23 (1H, m), 0,86-2,49 (11H, m), 1,39 (3H, s, H-14), 1,09 (3H, d, J=5,81 Hz, H- 15), 0,57 (3H, d, J=7,72 Hz, H-16); δ _C : 134,12, 131,70, 131,05, 130,88, 129,59, 129,19, 128,73, 128,47, 127,61, 126,05, 124,55, 124,51, 124,32, 123,71, 102,64, 91,22, 81,42, 72,62, 51,50, 44,18, 37,69, 36,87, 34,33, 33,02, 25,71, 25,09, 25,00, 19,94, 13,81

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
41	9-Phenanthryl 	-	-	Weißer Feststoff. F.=89-89,1°C; $[\alpha]_D^{20}$: -68,8° (c=0,016 CHCl ₃); V _{max} (Film) 2922, 2874, 2362, 1498, 1450, 1376, 1246, 1220, 1110, 1040, 1010, 956, 930, 906, 886, 832, 794, 748, 726; δ_H : 8,68-8,81 (2H, m, Ar-H), 7,91-8,10 (3H, m, Ar-H), 7,57-7,72 (4H, m, Ar-H), 6,50 (1H, d, J=6,54 Hz, H-10), 5,75 (1H, s, H-12), 3,06-3,19 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,00-2,16 (3H, s), 1,73-1,84 (2H, m), 0,86-1,60 (5H, m), 1,41 (3H), s, H-14), 1,06 (3H, d, J=5,67 Hz, H-15), 0,39 (3H, d, J=7,61 Hz, H-16), δ_C = 135,21, 131,68, 130,14, 129,96, 129,59, 128,84, 126,66, 126,52, 126,04, 126,01, 123,84, 123,68, 123,19, 122,33, 102,47, 91,34, 81,42, 69,92, 51,45, 43,77, 37,71, 36,89, 34,27, 31,55, 25,79, 25,11, 24,95, 19,96, 13,22; m/z (CI, CH ₄) 445 (M ⁺ +1, 22), 444 (100), 398 (40), 384 (16), 352 (16), 328 (44), 267 (6), 218 (84), 203 (48), 178 (60), 163 (44), 138 (70), 107 (62)
42	2-OCH ₃ Phenyl (10 β -Isomer)	-	-	Weißer Feststoff. F.=61°C; $[\alpha]_D^{20}$: -14,4° (c=0,049 CHCl ₃); V _{max} (Film) 2928, 2874, 1590, 1492, 1462, 1374, 1284, 1240, 1178, 1110, 1102, 1052, 1010, 944, 882, 854, 754, δ_H 6,83-7,50 (4H, m, Ar-H), 5,94 (1H, d, J=6,65 Hz, H-10), 5,58 (1H, s, H-12), 3,84 (3H, s, OCH ₃), 2,86-2,99 (1H, m, H-9), 2,30-2,40 (1H, m), 1,19-2,11 (10H, m), 1,39 (3H, s, H-14), 1,01 (1H, d, J=5,77 Hz, H-16), 0,43 (1H, d, J=7,64 Hz, H-15); δ_C = 134,85, 127,00, 126,37, 120,02, 109,19, 90,86, 68,63, 55,19, 51,30, 43,39, 37,53, 36,72, 34,21, 29,87, 25,68, 24,97, 24,75, 19,83, 13,45; m/z (CI, CH ₄) 375 (M ⁺ +1, 12%), 374 (M ⁺ , 16), 342 (100), 329 (48), 311 (14), 284 (28), 182 (56), 148 (76), 137 (60), 121 (48); Anal., ber. für C ₂₂ H ₃₀ O ₅ : C, 70,56; H, 8,07; gefunden: C, 70,78; H, 8,28

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
43	2,4-(OCH ₃) ₂ Phenyl (10β-Isomer)	-	-	Weiße schnell-ähnliche Kristalle. F.=62°C; [α] _D ^{20,5} -64,21° (c=0,0114 in CHCl ₃); (gefunden: C, 68,55; H, 8,14 (C ₂₃ H ₃₂ O ₆ ergibt C, 68,29; H, 7,97 %); ν _{max} (Nujol): 2920 1614, 1590, 1506, 1464, 1376, 1286, 1258, 1208, 1156, 1120, 1040, 1010, 946, 880, 832, 780, 726 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ _H 7,33 (1H, d, J=8,40 Hz, H-6'), 6,47 (1H, dd, J=8,40, 2,40 Hz, H-5'), 6,42 (1H, d, J=2,40 Hz, H-3'), 5,84 (1H, d, J=6,60 Hz, H-10), 5,54 (1H, s, H-12), 3,80, 3,79 (6H, 2xs, 2xOMe), 2,84 (1H, m, H-9), 2,32 (1H, m, H-8), 1,20-2,10 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1,37 (3H, s, 1-CH ₃), 1,00 (3H, d, J=5,70 Hz, 9-CH ₃), 0,40 (3H, d, J=7,50 Hz, 5-CH ₃) ppm; m/z (CI, CH ₄) 405 ([M+1] ⁺ , 15), 359 ([- 3CH ₃] ⁺ , 100), 317 (6), 275 (28), 221 (8), 154 (22). Anal., ber. für C ₂₃ H ₃₂ O ₆ : C, 68,29; H, 7,97 %; gefunden: C, 68,55; H, 8,14; C, 68,47; H, 8,37
44	2,4,6-(OCH ₃) ₃ Phenyl (10β-Isomer)	-	-	Farbloses Öl. [α] _D ²² +10,6° (c=0,016/CHCl ₃); ν _{max} (Film) 2938, 1608, 1456, 1204, 1154, 1126, 1006, 954; δ _H : 6,16 (1H, d, J=8,09 Hz, H-10), 6,13 (2H, s, Ar-H), 5,52 (1H, s, H- 12), 3,81 (3H, s, OMe), 3,78 (2x3H, s, OMe), 2,64-2,72 (1H, m), 2,29-2,38 (1H, m), 1,97- 2,08 (2H, m), 1,68-1,84 (4H, m), 1,20-1,57 (3H, m), 1,40 (3H, s, H-14), 0,84-1,11 (1H, m), 1,00 (3H, d, J=5,73 Hz, H-15), 0,72 (3H, d, J=7,70 Hz, H-16); m/z (CI, CH ₄) 435 (M ⁺ +1, 10), 417 (8), 389 (100), 371 (6), 347 (10), 329 (16), 221 (8): Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₄ O ₇ : C, 66,34; H, 7,89; gefunden: C, 66,57; H, 8,04

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
45	2,4,6-(CH ₃) ₃ Phenyl (10β-Isomer)	-	-	Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{22} +13,7$ (c=0,019/CHCl ₃ ; v_{\max} (Film) 2938, 2874, 1452, 1376, 1208, 1106, 1076, 1008, 958, 942, 896, 880, 848, 780, 756, 724; $\delta_H = 6,81$ (2H, s, Ar-H), 6,05 (1H, d, J=7,57 Hz, H-10), 5,55 (1H, s, H-12), 2,74-2,85 (1H, m), 2,48 (3H, s, Me), 2,26-2,40 (1H, m), 2,32 (3H, s, Me), 2,27 (3H, s, Me), 2,05-2,11 (2H, m), 1,64-1,90 (4H, m), 1,29-1,50 (3H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 0,84-1,04 (1H, m), 1,03 (3H, d, J=5,91 Hz, H-15), 0,64 (3H, d, J=7,84 Hz, H-16); $\delta_C: 137,22, 135,66, 135,21, 133,52, 130,81, 128,37, 102,30, 90,71, 80,94, 71,82, 51,32, 43,92, 37,59, 36,79, 34,24, 30,44, 25,72, 25,04, 24,46, 22,28, 20,70, 20,63, 19,87, 13,22$; m/z (CI, CH ₄) 387 (M ⁺ +1, 6) 386 (8), 385 (10), 341 (100), 327 (8), 299 (8), 267 (14), 221 (10), 209 (4), 163 (8), 133 (8) Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₄ O ₄ : C, 74,58; H, 8,87; gef.: C, 74,49; H, 8,86
46	2,4,5-(CH ₃) ₃ Phenyl (10β-Isomer)	-	-	Farbloses Öl. F.=141°C; $[\alpha]_D^{20}: 55,6^\circ$, (c=0,068/CHCl ₃); v_{\max} (film) 2922, 2874, 1502, 1452, 1374, 1278, 1220, 1202, 1180, 1120, 1100, 1056, 1040, 1000, 978, 954, 934, 896, 880, 820, 754; $\delta_H: 7,32$ (1H, s, Ar-H), 6,99 (1H, s, Ar-H), 5,94 (1H, d, J=6,71 Hz, H-10), 5,67 (1H, s, H-12), 2,80-2,90 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,33 (2x3H, s, Me), 2,31 (3H, s, Me), 2,10-2,19 (2H, m), 1,78-2,00 (3H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 1,47 (3H, s, H-14), 0,97-1,11 (1H, m), 1,11 (3H, d, J=5,75 Hz, H-15), 0,55 (3H, d, J=7,68 Hz, H-16); $\delta_C = 136,62, 134,02, 133,13, 131,04, 130,76, 127,09, 102,11, 91,04, 81,07, 70,00, 51,33, 43,49, 37,57, 36,73, 34,23, 29,89, 25,57, 25,01, 24,81, 19,89, 19,17, 18,73, 13,65$; m/z (CI, CH ₄) 387 (M ⁺ +1,10), 386 (M ⁺ , 44), 354 (60), 341 (84), 296 (6), 282 (18), 109 (20), 182 (28), 160 (100), 149 (56), 133 (38), 121 (30), Anal., ber. für C ₂₄ H ₃₄ O ₄ : C, 74,58; H, 8,87; gef.: C, 74,63; H, 8,73

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
47	4-COOH Phenyl (10 β -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff. $[\alpha]_D^{20}$ -63,2° (c=0,019/CHCl₃); ν_{\max} (Film) 2954, 2878, 2670, 2546, 2252, 1688, 1612, 1578, 1512, 1452, 1424, 1376, 1314, 1286, 1222, 1208, 1178, 1116, 1074, 1056, 1040, 1012, 980, 968, 954, 944, 908, 882, 854, 824, 802, 766, 732; δ_H 8,09 (2H, d, J=8,34 Hz, Ar-H), 7,45 (2H, d, J=8,34 Hz, Ar-H), 5,82 (1H, d, J=6,63 Hz, H-10), 5,60 (1H, s, H-12), 2,76-2,83 (1H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 1,23-2,10 (9H, m), 1,41 (3H, s, H-14), 0,87-1,02 (1H, m), 1,01 (3H, d, J=5,49 Hz, H-15), 0,51 (3H, d, H=7,62 Hz, H-16); δ_C = 171,66, 147,41, 129,71, 127,33, 126,15, 102,29, 90,80, 81,07, 72,74, 51,35, 43,29, 37,42, 36,53, 34,04, 31,94, 29,05, 25,60, 24,67, 19,78, 13,42; m/z (CI, CH₄) 389 (M⁺+1, 8), 329 (100), 283 (36), 267 (20), 219 (26), 177 (80), 129 (64). Anal., ber. für C₂₂H₂₀O₆: C, 68,02; H, 7,27; gef.: C, 67,77; H, 7,31</p>
48	4-Phenyl- piperazino (10 α -Isomer)			<p>Weißer Feststoff; F=149-150 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +16,7° (c 1,24 in CHCl₃); ν_{\max} (Film): 2924, 1600, 1504, 1450, 1378, 1238, 1206, 1158, 1042, 984, 926, 880, 758, 690 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7,34 (2H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-2", H-5"), 6,92 (1H, t, J = 7,3 Hz, H-4"), 5,39 (1H, s, H-12), 4,18 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,29-3,21 (6H, m), 2,90 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,13 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,70-1,20 (8H, m), 1 20-1,00 (4H, m), .93 (3H, d, J = 7,1 Hz, 6-Methyl ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_C 151,6, 128,9, 119,3, 116,0, 103,8, 91,6, 90,4, 80,3, 51,7, 49,5, 47,2, 45,8, 37,4, 36,3, 34,3, 28,5, 25,9, 24,8, 21,6, 20,3, 13,4 ppm; MS (CI, CH₄) m/e 429 (M⁺+1, 88). Anal. ber. für C₁₇H₁₈N₂O: C, 70,06, H, 6,47, N, 6,53; gefunden: C, 69,74, H, 8,38, N, 6,35.</p>

Bsp.Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
49	4-(2'- Methoxyphenyl)- piperazino (10 α -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff; F=158-159 °C; $[\alpha]_D^{20} + 12.2^\circ$ (c 0.752 in CHCl₃); ν_{max} (Film): 2936, 1594, 1500, 1448, 1376, 1240, 1180, 1118, 1058, 982, 926, 880, 828, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.10-6.80 (4H, m, Ar-H), 5.30 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-10), 3.85 (3H, s, -OMe), 3.30-2.95 (6H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.60-1.15 (9H, m), 1.15-0.90 (4H, m), 0.84 (3H, 7.2 Hz, 6-Methyl) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ: 152.3, 141.8, 122.5, 120.9, 118.1, 111.2, 103.8, 91.6, 90.4, 80.4, 55.3, 51.8, 51.1, 45.9, 37.4, 36.4, 34.3, 28.5, 26.0, 24.8, 21.7, 21.7, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, CH₄) m/e 459 (M⁺+1, 55). Anal. Calcd. for C₁₆H₁₉N₃O: C, 68.10, H, 8.35, N, 6.11; gefunden: C, 67.74, H, 8.35, N, 5.83.</p>
50	4-(4'- Fluorphenyl)- piperazino (10 α -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff; F=157-158 °C; $[\alpha]_D^{20} + 23.1^\circ$ (c 0.743 in CHCl₃); ν_{max} (Film): 2933, 2842, 1704, 1689, 1654, 1617, 1550, 1516, 1456, 1381, 1314, 1249, 1227, 1205, 1160, 1135, 1111, 1061, 1047, 1027, 985, 921, 883, 853, 822, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.00-6.80 (4H, m Ar-H), 5.29 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.15-3.05 (6H, m), 2.83 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.70-1.10 (9H, m), 1.10-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J = 7.1 Hz, 6-Methyl) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ: 156.8 (d, ¹J_{C-F} = 236 Hz), 148.2 (d, ¹J_{C-F} = 1.96 Hz), 117.6 (d, ¹J_{C-F} = 7.55 Hz), 115.2 (d, ¹J_{C-F} = 21.9 Hz), 103.7, 91.5, 90.3, 80.2, 51.6, 50.4, 47.1, 45.7, 37.3, 36.2, 34.2, 28.4, 25.9, 24.7, 21.5, 20.2, 13.3 ppm; MS (CI, CH₄) m/e 447 (M⁺+1, 82). Anal. ber. für C₁₅H₁₅N₃O.F: C, 67.24, H, 7.90, N, 6.27; gef.: C, 67.28, H, 8.01, N, 5.95.</p>

Bsp.Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
51	4-(2'-pyridyl)- piperazino (10 α -Isomer)	-	-	<p>weißer Feststoff; $E = 146-147$ °C; $[\alpha]_D^{20} + 16.4$° C 1.34 in CHCl₃; ν_{max} (Film) 2926, 2872, 1596, 1564, 1482, 1346, 1378, 1312, 1248, 1208, 1160, 1132, 1056, 1026, 980, 926, 880, 850, 828, 744, 732 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 8.17 (1H, dd, J = 1.3, 5.0 Hz, H-6"), 7.44 (1H, td, J = 1.8, 3.4 Hz, H-4"), 6.64-6.55 (2H, m, H-3" & H-5"), 5.27 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-10), 3.52-3.48 (4H, m, H-3' & H- 5'), 3.10-3.05 (2H, m), 2.79-2.74 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.02-1.80 (2H, m), 1.70-1.65 (2H, m), 1.50-1.20 (8H, m), 1.10-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J = 7.2 Hz, 6-Methyl) ppm; ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_C 153.6, 147.8, 137.2, 112.8, 107.0, 103.8, 91.6, 90.6, 80.3, 51.7, 47.1, 45.8, 45.5, 37.3, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.7, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, NH₃) m/e 430 (M⁺1, 100); Anal. ber. für C₁₄H₁₅N₃O: C, 67.11, H, 8.21, N, 9.78; gefunden: C, 67.01, H, 8.22, N, 9.55.</p>

Bsp.-Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
52	4-(3'- Trifluormethyl- phenyl)- piperazino (10 α -Isomer)			<p>Weißer Feststoff; F: 126-127 °C; $[\alpha]_D^{20} + 23.0^\circ$ (c. 0.543 in CHCl₃); ν_{max} (Film): 2928, 2874, 1612, 1588, 1496, 1450, 1412, 1378, 1356, 1320, 1266, 1242, 1208, 1164, 1122, 1100, 1054, 986, 948, 926, 880, 860, 828, 788, 732, 696, 648 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.33 (1H, m, H-5ⁿ), 7.10-7.02 (3H, m, Ar-H), 5.30 (1H, s, H-12), 4.09 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-10), 3.40-3.05 (6H, m), 2.84 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.80-1.60 (2H, m), 1.60-1.15 (10H, m), 1.15-0.90 (4H, m), 0.84 (3H, d, J = 7.1 Hz) ppm; ¹³C-NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_C 151.7, 129.4, 118.7, 115.4, 111.9, 103.9, 91.6, 90.5, 80.3, 51.7, 49.0, 47.0, 45.8, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.8, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F 63.9 ppm; MS (CI, CH₄) m/e 497 (M⁺+1, 58).</p> <p>Anal. ber. für C₁₅H₁₅N₂O₂F₃: C, 62.89, H, 7.10, N, 5.64; gef.: C, 62.82, H, 7.27, N, 5.58.</p>

Bsp. Nr.	Y	R1	R2	Physikalische Daten
53	4-Fluorphenyl (10 β -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff. F.=133,6-134,8°C; [α]_D²⁰ -35,66° (c=0,83, CHCl₃); δ_F: 118,00; IR (rein) ν_{max}: 2952, 2873, 1604, 1510, 1452, 1376, 1222, 1110, 1040, 1010, 944, 906, 882, 838, 782; δ_H: 7,29-7,24 (2H, m, Ph), 7,04-6,97 (2H, m, Ph), 5,70 (1H, d, H-10, J=6,70 Hz), 5,55 (1H, s, H-12), 2,77-2,65 (1H, m), 2,39-2,28 (1H, m), 2,10-1,97 (2H, m), 1,90-1,82 (1H, m), 1,78-1,64 (2H, m), 1,49-1,17 (8H, m), 0,99 (3H, d, 6-Me, J=5,75 Hz), 0,48 (3H, d, 9-Me, J=7,68 Hz); δ_C: 162,10 (d, Ph, J_{CF}=244,0 Hz), 137,42 (d, Ph, J_{CF}=3,09 Hz), 128,30 (d, Ph, J_{CF}=7,84 Hz), 115,16 (d, Ph, J_{CF}=21,27 Hz), 102,92, 91,55, 81,75, 73,15, 52,09, 44,05, 38,14, 37,30, 34,82, 32,78, 26,35, 25,57, 25,42, 20,52, 14,29; MS (CI positiv, NH₃) m/z: 382 (MNH₄⁺, 2 x ¹³C, 4 %) 381 (MNH₄⁺, ¹³C, 25%, 380 (MNH₄⁺, Basis-Peak), 363 (MH⁺, 6%); Anal., ber. für C₂₁H₂₇O₄F: C, 69,59, H, 7,51; gefunden: C, 69,51; H, 7,62</p>

Exp.Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
54	1-(2-Pyrimidinyl)-piperazino (10 β -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff; T_m: 147.1-147.5 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +14.3° (c = 0.86, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max}: 2988, 2970, 2948, 2918, 2870, 2854, 2888, 1586, 1502, 1452, 1438, 1430, 1396, 1376, 1308, 1268, 1186, 1160, 1132, 1114, 1102, 1060, 1044, 1022, 980, 940, 926, 880, 852, 826, 798, 742, 694, 640; δ_H: 8.27 (2H, d, o-Ph, J=4.8 Hz), 6.43 (1H, t, p-Ph, J=4.8 Hz), 5.27 (1H, s, H-12), 4.05 (1H, d, H-10, J=10.2 Hz), 3.87-3.72 (4H, m, 2xNCH₂), 3.08-3.01 (2H, m), 2.75-2.59 (4H, 2xNCH₂), 2.38-2.27 (1H, m), 2.02-1.37 (8H, m), 1.34 (3H, s, 3-Me), 1.33-1.17 (1H, m), 0.94 (3H, d, 6-Me, J=6.1 Hz), 0.85 (3H, d, 9-Me, J=7.16 Hz); δ_C: 162.39, 158.31, 110.17, 104.56, 92.34, 91.49, 80.99, 52.44, 47.95, 46.56, 44.76, 38.07, 37.02, 34.99, 29.20, 26.66, 25.44, 22.34, 20.97, 14.22; MS (CI, CH₃) m/z: 432 (MH⁺, 100%), 431 (MH⁺, 33%); Anal. ber. für C₁₃H₁₆N₄O: C 64.16, H 7.96, N 13.01; gef.: C 64.09, H 8.07, N 12.86.</p>
55	1-(4-Chlorphenyl)-piperazino (10 α -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff; T_m: 140.7-142.8 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +9.41° (c = 1.01, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max}: 2976, 2952, 2934, 2894, 2872, 2842, 1596, 1502, 1454, 1378, 1350, 1316, 1286, 1248, 1206, 1184, 1160, 1136, 1108, 1060, 1046, 1026, 956, 982, 882, 852, 816, 698, 666, 518; δ_H: 7.20 (2H, d, Ph, J=9.0 Hz), 6.85 (2H, d, Ph, J=9.02 Hz), 5.30 (1H, s, H-12), 4.09 (1H, d, H-10, J=10.23 Hz), 3.20-3.07 (8H, m, 4 x NCH₂), 2.86-1.20 (15H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.09 Hz), 0.84 (3H, d, 9-Me, J=7.18 Hz); δ_C: 150.93, 129.49, 124.75, 117.83, 104.57, 92.29, 91.11, 81.02, 52.39, 50.18, 47.74, 46.51, 38.08, 36.99, 34.97, 29.21, 26.65, 25.45, 22.33, 20.97, 14.14; MS (CI positiv, CH₃) m/z: 465 (MH⁺, 100%), 464 (MH⁺, 0.4%); Anal. ber. für C₁₃H₁₅N₄OCl: C 64.85, H 7.62, N 6.05; gefunden: C 64.68, H 7.66, N 5.89.</p>

Bsp. Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
56	1-(3-chlorphenyl)-piperazino (10 α -Isomer)	-	-	<p>Weißer Feststoff; $F=137,3-137,8$ °C; $[\alpha]_D^{20} +12,13$ (c = 0,89, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 2976, 2948, 2922, 2876, 2864, 2848, 2826, 1598, 1566, 1486, 1452, 1430, 1412, 1378, 1360, 1328, 1312, 1284, 1274, 1264, 1244, 1206, 1184, 1158, 1136, 1116, 1102, 1086, 1042, 1028, 988, 942, 928, 880, 854, 832, 782, 774, 680; δ_H: 7.18-7.12 (1H, m, Ph), 6.88-6.77 (3H, m, Ph), 5.30 (1H, s, H-12), 4.08 (1H, d, H-10, J=10.21 Hz), 3.24-3.12 (6H, m, 3 x NCH₂), 2.84-2.78 (2H, m, NCH₂), 2.66-2.59 (1H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 2.05-1.20 (13H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.06 Hz), 0.84 (3H, d, 9-Me, J=7.17 Hz); δ_C: 153.36, 135.54, 130.59, 119.58, 116.33, 114.58, 104.63, 92.34, 91.18, 81.05, 52.44, 49.75, 47.76, 46.55, 38.11, 37.02, 35.00, 29.25, 26.67, 25.48, 22.37, 20.99, 14.16; MS (ES) m/z: 465 (MH⁺, ¹³C, 10%), 464 (MH⁺, ¹³C, 9%), 463 (MH⁺, 100%); Anal. ber. für C₁₅H₁₄N₂OCl: C 64.85, H 7.62, N 6.05, gefunden: C 64.91, 7.73, N 6.00.</p>
57	1-(2-Chlorphenyl)-piperazino	-	-	<p>Weißer Feststoff; $F=72-75$ °C, $[\alpha]_D^{20} -5,15$ (c 1.01, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} 3062, 2926, 2870, 2360, 1588, 1480, 1450, 1376, 1232, 1206, 1124, 1040, 984, 926, 880, 828, 762, 668; δ_H: 7.37-6.92 (4H, m, Ph), 5.32 (1H, s, H-12), 4.09 (1H, d, H-10, J=10.21 Hz), 3.23-3.05 (8H, m, 4 x NCH₂), 2.67-2.60 (1H, m, H-9), 2.41 (1H, m), 2.37-1.20 (13H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.14 Hz), 0.85 (3H, d, 9-Me, J=7.19 Hz); δ_C: 150.37, 131.31, 129.50, 128.11, 124.00, 120.99, 104.62, 92.40, 91.29, 81.07, 52.49, 52.38, 46.61, 38.09, 37.07, 35.02, 29.26, 26.72, 25.47, 22.39, 21.00, 14.21; MS (ES positiv.) m/z: 465 (MH⁺, ¹³Cl, 20%), 464 (MH⁺, ¹³C, 19%), 463 (MH⁺, 100%); Anal. ber. für C₁₅H₁₃N₂OCl: C 64.85, H 7.62, N 6.05; gefunden: C 64.92, H 7.67, N 5.77.</p>

Bsp.-Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
58	1-(4-Methoxyphenyl)-piperazino	-	-	Weißer Feststoff; F=147,6-148,4 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +9,07° (c 1,08, CHCl ₃); IR (KBr) ν_{max} : 2924, 2846, 2810, 1512, 1464, 1448, 1420, 1378, 1350, 1326, 1310, 1292, 1264, 1248, 1206, 1182, 1160, 1134, 1108, 1086, 1060, 1038, 1026, 1010, 984, 942, 926, 880, 852, 824, 814, 800; δ_N : 6,93-6,81 (4H, m, Ph), 5,30 (1H, s, H-12), 4,08 (1H, d, H-10, J=10,20 Hz), 3,77 (3H, s, OMe), 3,20-3,04 (6H, m, 3 x NCH ₂), 2,86-2,80 (2H, m, NCH ₂), 2,66-2,59 (1H, m), 2,41-2,31 (1H, m), 2,05-1,21 (13H, m), 0,96 (3H, d, 6-Me, J=6,08 Hz), 0,84 (3H, d, 9-Me, J=7,16 Hz); δ_C : 154,22, 146,81, 118,81, 115,00, 104,53, 92,27, 91,08, 81,03, 56,22, 52,40, 51,70, 47,93, 46,54, 38,07, 37,00, 34,98, 29,22, 26,64, 25,46, 22,34, 20,98, 14,12; MS (ES positiv) m/z: 459 (MH ⁺ , 100%), 458 (M ⁺ , 58%) Anal. ber. für C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O: C 68,10, H 9,35, N 6,11; gefunden: C 68,16, H 9,42, N 5,97.
59	1-(o-Tolyl)-piperazino (10 α -Isomer)	-	-	Weißer Feststoff; F=141,6-142,8 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +12,55° (c 1,02, CHCl ₃); IR (rein) ν_{max} : 3026, 3021, 2926, 2872, 2360, 1598, 1492, 1448, 1376, 1328, 1306, 1258, 1226, 1206, 1180, 1156, 1132, 1118, 1056, 1040, 1026, 982, 958, 926, 880, 850, 828, 762, 722, 668; δ_N : 7,19-7,14 (2H, m, Ph), 7,07-6,94 (2H, m, Ph), 5,33 (1H, s, H-12), 4,10 (1H, d, H-10, J=10,17 Hz), 3,19-3,14 (2H, m, NCH ₂), 2,97-2,79 (6H, m, 3 x NCH ₂), 2,71-2,59 (1H, m, H-9), 2,37 (1H, m), 2,32 (3H, s, PhMe), 2,07-2,00 (1H, m), 1,71-1,17 (11H, m), 0,97 (3H, d, 6-Me, J=6,1 Hz), 0,87 (3H, d, 9-Me, J=7,2 Hz); δ_C : 174,96, 152,60, 133,43, 131,66, 127,07, 123,47, 119,54, 104,61, 92,45, 91,35, 81,08, 52,84, 52,48, 46,59, 38,07, 37,05, 35,00, 29,25, 26,75, 25,55, 22,38, 20,99, 18,64, 14,22; MS (CI CH ₃) m/z: 444 (MH ⁺ , 18%), 443 (MH ⁺ , 18%), 442 (M ⁺ , 7,6%) Anal. ber. für C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O: C 70,56, H 8,65, N 6,33; gefunden: C 70,43, H 8,54, N 6,28.

Bsp.Nr.	Y	R ¹	R ²	Physikalische Daten
60	4-Benzyl- piperidino (10 α -Isomer)	-	-	Weibler Feststoff; F=137,6-138,9 °C; [α] _D ²⁰ : +10,82° (C 0,98, CHCl ₃); IR (rein) ν_{\max} : 2924, 2870, 1452, 1376, 1206, 1132, 1098, 1056, 970, 926, 880, 828, 746, 700; δ_{H} : 7,28-7,24 (2H, m, Ph), 7,19-7,12 (3H, m, Ph), 5,25 (1H, s, H-12), 4,00 (1H, d, H- 10, J=10,16 Hz), 3,00-2,86 (2H, m), 2,69- 2,27 (6H, m), 2,02-1,41 (10H, m), 1,38 (3H, s, 3-Me), 1,33-1,12 (4H, m), 1,09- 0,97 (1H, m), 0,93 (3H, d, 6-Me, J=6,12 Hz), 0,78 (3H, d, 9-Me, J=7,18 Hz); δ_{C} : 141,60 (Ph), 129,75 (Ph), 128,73 (Ph), 126,28 (Ph), 104,44, 92,40, 91,75, 81,06, 52,46, 46,64, 44,16, 44,03, 38,85, 38,02, 37,02, 34,99, 33,49, 33,18, 29,36, 26,72, 25,41, 22,32, 20,97, 14,20; MS (CI positiv, NH ₃) m/z: 444 (MH ⁺ , 2 x ¹³ C, 2 \times), 443 (MH ⁺ , ¹³ C, 12 \times), 442 (MH ⁺ , 38 \times), 441 (M ⁺ , 1 \times); Anal. ber. für C ₁₇ H ₂₁ NO: C 73,44, H 8,90, N 3,17; gefunden: 73,25, H 8,85, N 3,14.

Bsp. Nr.	Y	R1	R2	Physikalische Daten
61	6-Methoxynaphthyl 10 α - und 10 β - Isomeren	-	-	δ_H : 7,73-7,70 (3H, m, Ph), 7,59-7,55 (1H, m, Ph), 7,13-7,10 (2H, m, Ph), 4,50 (1H, d, H-10, J=10,64 Hz), 3,91 (3H, s, OMe), 2,72-2,65 (1H, m), 2,49-2,43 (1H, m), 1,81-1,74 (1H, m), 1,68-1,53 (4H, m), 1,46 (3H, s, 3-Me), 1,42-1,24 (3H, m), 1,13-1,05 (1H, m), 0,99 (3H, d, 6-Me, J=6,15 Hz), 0,55 (3H, d, 9-Me, J=7,19 Hz); δ_C : 158,18, 136,70, 135,07, 130,13, 129,28, 127,65, 127,01, 126,46, 119,24, 106,32, 104,92, 92,76, 81,36, 79,15, 55,93, 52,70, 46,78, 38,12, 37,05, 34,93, 34,55, 26,75, 25,51, 22,20, 21,01, 14,80; MS (ES positiv) m/z: 424 (MH ⁺ , 4%), δ_H : 7,74-7,67 (3H, m, Ph), 7,39-7,35 (1H, m, Ph), 7,14-7,11 (2H, m, Ph), 5,86 (1H, d, H-10, J=3,72 Hz), 5,54 (1H, s, H-12), 3,91 (3H, s, OMe), 2,86-2,78 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,09-1,58 (5H, m), 1,51-1,23 (7H, m), 0,99 (3H, d, 6-Me, J=5,58 Hz), 0,94-0,88 (1H, m), 0,52 (3H, d, 9-Me, J=7,65 Hz); δ_C : 157,97, 137,12, 134,08, 130,11, 129,39, 126,83, 126,19, 124,98, 119,23, 106,29, 103,09, 91,72, 81,99, 73,86, 55,94, 52,29, 44,28, 38,29, 37,45, 34,97, 32,96, 26,51, 25,70, 25,57, 20,67, 14,52; MS (CI positiv, CH ₄), m/z: 426 (MH ⁺ , ¹³ C, 2%), 425 (MH ⁺ , 8%), 424 (m ⁺ , 7%)

Beispiel 62

[0085] Die parasitizide Aktivität der Verbindungen der Erfindung wurde mit den unten beschriebenen Testverfahren untersucht.

[0086] In den Beispielen verwendete Abkürzungen:

CO ₂	= Kohlendioxid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
ED	= dermale Zelllinie vom Pferd
EDTA	= Ethylendiamintetraessigsäure
FCS	= fötales Kälberserum
RPMI	= Wachstumsmedium für Zellkulturen
rpm	= Umdrehungen pro Minute
VERO	= Nieren-Zelllinie vom Afrikanischen Grünaffen

(a) Siebung von Verbindungen gegen Neospora Caninum-Zellkulturen in vitro

[0087] Die Siebungsanalyse wurde in 96-Loch-Platten (d.h. mit 96 Vertiefungen) (Falcon 3872) durchgeführt. Eine Monoschicht aus Wirtszellen (VERO oder ED) wurde auf einer Zellkulturplatte ausgelegt. Nicht-infizierte Monoschichten von Zellen wurden in 2 50 mL-Gewebekultur-Flaschen (50 cm³ Zellkulturfläche) gezüchtet. Die Zellschicht wurde mit Trypsin-EDTA (5 mL, Gibco 45300-019) in einem CO₂-Kultur/Brutschrank bei 37°C abgelöst. Nach 10 min waren die meisten der Zellen abgelöst. Die Zellen wurden mit einer 5 mL-Pipette in 50 mL-Zentrifugenröhrchen (Greiner, B769331), enthaltend ca. 1 mL erwärmtes fötales Kälberserum, gegeben. Nach Zentrifugation über 5 min bei 1500 rpm (Varifuge 3.0, Heraeus) wurde die Flüssigkeit entfernt, und das Zellpellet wurde in RPMI-Medium (100 mL, 95 % RPMI 1640, 2 % FCS, 1 % L-Glutamin, 1 % Natriumhydrogencarbonat, 1 % Penicillin/Streptomycin) suspendiert. Die Zellsuspension wurde in 6 96-Loch-Platten mit 150 µL pro Loch (Vertiefung) pipettiert. Die überzogenen Zellkultur-Platten wurden in einen Inkubations/Brutschrank bei 37°C unter 5 % CO₂ 24 h lang gegeben. Die Zellen wurden dann mit Neospora caninum-Tachyzoiten mit einer Konzentration von 48.000 Tachyzoiten pro Vertiefung infiziert. Dann wurde bei 37°C unter 5 % CO₂ 24 h lang inkubiert. Die Testverbindungen (0,5 bis 1,5 mg) wurden in 1,5 mL-Eppendorf-Gefäße eingewogen und in 1 mL Dimethylsulfoxid gelöst, entsprechend einer Lösung von ca. $1 \times 10^{-3} \text{ g} \times \text{mL}^{-1}$. Das zur weiteren Verdünnung eingesetzte Medium bestand aus 87 % RPMI 1640, 10 % FCS, 1 % L-Glutamin, 1 % Natriumhydrogencarbonat, 1 % Penicillin/Streptomycin. In der ersten Siebungsanalyse wurden Konzentrationen von 10^{-5} , 10^{-6} und $10^{-7} \text{ g} \times \text{mL}^{-1}$ angewandt. Die verdünnten Zubereitungen wurden dann auf die Zellkultur-Platten mit einem Volumen von 150 µL pro Loch/Vertiefung nach 24 h Infektion mit Neospora caninum gegeben. Für die erste Reihe wurde unbehandeltes Medium eingesetzt; diese Reihe enthielt infizierte und nicht-infizierte Zellen als Vergleichproben. Die Zell-Platte wurde bei 37°C unter 5 % CO₂ 5 Tage lang inkubiert. Die mikroskopische Bewertung erfolgte 4 Tage nach der Behandlung und 5 Tage nach Infektion mit einer Vergrößerung von 25×10 in einem Umkehrmikroskop gemäß dem folgenden Bewertungsschema: Bewertung Beobachteter Effekt

0 = kein Effekt	Monoschicht ist vollständig zerstört
1 = schwacher Effekt	Monoschicht ist teilweise zerstört, Parasitenklumpen sind sichtbar
2 = voller Effekt	Monoschicht ist intakt, keine Tachyzoiten beobachtbar
T = zytotoxisch	die Zellen sind tot, d.h. lysiert

[0088] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II angegeben:

Tabelle II

Beispiel Nr.	Dosis (g/mL)			
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}
2	1	1	0	-
15	T/1	1	1	0
18	2	1	0	-
19	T	0	-	-
20	T/1	1	1	0
21	2	0	-	-
23	T/2	0	-	-
24	1	0	-	-
25	T/1	1	1	0
30	1	0	-	-
31	2	1	0	-
32	2	0	-	-
Artemisinin	0	-	-	-

(b) Siebungsanalyse von Verbindungen gegen Eimeria Tenella-Zellkulturen in vitro

[0089] Zellen aus Nieren von 19 Tage alten Küken wurden als Monoschichten in 96-Loch-Platten (Falcon 3872) in einem Medium aus Hanks-Lactalbumin-Hydrolysat, 5 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin und aus 1 % nichtessentiellen Aminosäuren gezüchtet. Nach 2 Tagen bei 42°C unter 5 % CO₂ wurde die Kultur mit herausgeschnittenen Sporoziten von Eimeria tenella mit ca. 30,00 pro Loch/Vertiefung infiziert. Die Testverbindungen wurden in DMSO gelöst und mit Kulturmedium auf eine maximale Endkonzentration von 10 µg × mL⁻¹ verdünnt. Die Verdünnungsstufen waren 1:10. Am Tag 5 nach der Infektion wurden die Kulturen unter einem Mikroskop mit 100-facher Vergrößerung bewertet, und der Bedingungszustand der Wirtszellen und die Menge intakter Schizonten und freier Merozoiten wurde ermittelt. Das Wirkvermögen wurde wie folgt bewertet:

Bewertung

3 = sehr aktiv

2 = aktiv

1 = schwach aktiv

0 = inaktiv

T = zytotoxisch

Beobachteter Effekt

keine intakten Parasiten/Loch

1 bis 6 Parasiten pro Loch

bis zu 1 intakter Schizont/optisches Sichtfeld

> 1 intakter Schizont/optisches Sichtfeld

Die Wirtszellen sind tot

[0090] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle III angegeben:

Tabelle III

Beispiel Nr.	Dosis (g/mL)			
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}
2	2	2	1	0
15	2	2	1	0
18	T	T	1	0
19	T	T	1	0
20	T	T/2	0	-
21	T/2	0	-	-
23	T	T/2	0	-
24	2	1	0	-
25	2	1	1	0
30	T	2	0	-
31	T	2	0	-
32	T	2	0	-
Artemisinin	2	1	0	-

(c) In vitro-Siebungsanalyse gegen Plasmodium Falciparum

[0091] 2 Parasitenstämme – W2, resistent gegen Chlorochin, und D6, empfindlich gegen Chlorochin, aber resistent gegen Meflochin – wurden herangezogen. In der folgenden Tabelle IV sollten die besten Verbindungen keine Kreuzresistenz unter den beiden Stämmen zeigen und ergeben. Das Assayverfahren beruht auf der Einverleibung von radiomarkiertem Hypoxanthin durch den Parasit, wobei die Inhibierung der Einverleibung der Aktivität von bekannten oder von Kandidat-Antimalaria-Arzneien zugeordnet wird. Für jedes Assayverfahren werden erwiesene Antimalaria-Mittel wie Chlorochin, Meflochin, Chinin, Artemisinin und Pyrimethamin als Vergleichsverbindungen herangezogen. Die Inkubationsdauer betrug 66 h, und die Ausgangsparasitämie betrug 0,2 % bei 1 % Hämatokrit. Das Medium war eine RPMI-1640-Kultur bei fehlendem Folat oder fehlender p-Aminobenzoesäure. Albumax wurde bevorzugt gegenüber 10 %igem normalen Hitze-inaktivierten menschlichen Plasma eingesetzt, da mit Albumax weniger Proteinbindung beobachtet wird und die Verbindungen geringfügig höhere Aktivitäten in diesem Modell entwickeln und zeigen. Eine Verbindung, von der bisher nicht bekannt war, dass sie eine Aktivität aufweist, wurde direkt in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und 900-fach mit komplettem Kulturmedium verdünnt. Mit der unbekannteren Verbindung wurde bei einer Maximalkonzentration von $50.000 \text{ ng} \times \text{mL}^{-1}$ begonnen, worauf sie der Reihe nach 2-fach 11 Mal verdünnt wurde, um einen Konzentrationsbereich des 1024-Fachen zu ergeben. Diese Verdünnungen wurden automatisch von einem Biomek 1000-Flüssigkeitshandhabungssystem in 96-Loch-Mikrotiterplatten durchgeführt. Die verdünnten Arzneien wurden dann auf Testplatten gegeben, 200 μL parasitisch befallene Erythrozyten wurden zugegeben und bei 37°C in einer gesteuerten Umgebung von 5 % CO_2 , 5 % O_2 und 90 % N_2 inkubiert. Nach 42 h wurden 25 μL ^3H -Hypoxanthin zugegeben, und die Platten wurden weitere 24 h lang inkubiert. Nach diesen 66 h wurden die Platten bei -70°C eingefroren, um die roten Zellen zu lysieren, worauf das Ganze aufgetaut und auf Glasfaser-Filtermatten in einem 96-Loch-Erntesammler gesammelt wurde. Die Filtermatten wurden dann in einem Szintillationszähler ausgezählt. Für jede Arznei wurde das Konzentrationsreaktionsprofil erstellt, und die 50 %-, 90 %- und 10 %-Inhibitor-Konzentrationen (IC_{50} , IC_{90} und IC_{10}) wurden mit einem nichtlinearen logistischen Dosisreaktions-Analysenprogramm ermittelt und bestimmt.

[0092] Ein Vorsiebungsanalysenformat kann angewandt werden, worin ein 3er-Verdünnungsassay herangezogen werden kann, um die Aktivität bei hohen, mittleren und niedrigen Konzentrationen zu bestimmen. Die Konzentrationen wurden mit 50.000 , 500 und $50 \text{ ng} \times \text{mL}^{-1}$ ausgewählt. Diese Assayverfahren wurden in Duplikaten auf einer 96-Loch-Formatplatte mit 14 Testverbindungen und 1 bekannter (Standard)-Verbindung pro Platte durchgeführt. Das System lief in einem Biomek-Verdünnern zur Vermischung und Verdünnung der Arzneien sowie zur Zugabe der Arzneien und Parasiten zur Testplatte automatisiert ab. Im Vorsiebungsanalysenformat war, wenn das ANALYSE-FELD (AF) ein "<" aufweist, die Verbindung dann "sehr aktiv", und die IC-Wer-

te liegen am wahrscheinlichsten unterhalb des letzten Verdünnungswertes (in Nanogramm/mL), der am nächsten zum AF aufgelistet ist. In den meisten Fällen wurden diese Verbindungen erneut bei niedrigerer Ausgangskonzentration analysiert, um den wahren IC-Wert zu ermitteln. Weist das AF ein ">" auf, ist der IC-Wert dann größer als der Vorsiebungsanalysen-Verdünnungswert; somit bedeutet "AF > 250", dass der IC-Wert größer als $250 \text{ ng} \times \text{mL}^{-1}$ ist und keine weitere Siebungsanalyse mehr durchgeführt wird. In solchen Fällen werden Werte von 0,00 für die IC-Werte eingegeben.

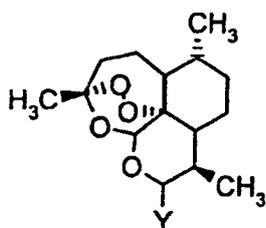
[0093] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle IV angegeben:

TABELLE IV

Beisp. Nr.	In vitro-Aktivität: IC ₅₀ ; IC ₉₀ ; (IC ₁₀) ng/mL	
	W2-Stamm (Chlorochin-resistent)	D6-Stamm (Chlorochin-empfindlich)
IA (10 α -Isomer)	0,69; 0,97	0,64; 1,24
IB (10 β -Isomer)	0,69; 0,98	0,74; 1,36
8	0,11; 0,17; (0,07)	0,09; 0,35; (0,02)
9	0,26; 0,61; (0,11)	0,38; 0,77; (0,19)
2	0,31; 0,52; (0,19)	0,73; 0,99; (0,53)
4	0,84; 1,74; (0,40)	1,05; 2,10; (0,52)
12	0,78; 1,32; (0,47)	0,77; 1,70; (0,35)
15	0,66; 0,84; (0,52)	0,61; 0,78; (0,48)
16	0,64; 0,84; (0,49)	0,61; 0,78; (0,48)
18	0,23; 0,33; (0,17)	0,28; 0,82; (0,09)
19	0,33; 0,43; (0,25)	0,39; 0,80; (0,19)
20	5,81; 12,77; (2,64)	9,40; 12,93; (6,84)
21	0,00; 0,00 250AF<0	1,77; 3,96; (0,79)
23	0,00; 0,00; AF>250	0,00; 0,00; AF>250
24	0,77; 1,30; (0,46)	1,17; 2,10; (0,65)
25	0,11; 0,17; (0,07)	0,09; 0,35; (0,02)
26	0,00; 0,00 AF<4	9,05; 16,24; (5,05)
30	0,00; 0,00; 250AF<0	1,35; 2,42; (0,75)
31	0,29; 0,68; (0,12)	1,35; 2,42; (0,75)
32	0,45; 0,92; 0,22)	2,45; 3,97; (1,51)
36	0,26; 0,61; (0,11)	0,38; 0,77; (0,19)
38	1,23; 2,76 (0,55)	0,90; 3,69; (0,22)
41	0,73; 1,7; (0,30)	1,53; 2,04; (1,16)
44	0,3318; 0,8168; (0,13)	0,69; 1,67; (0,29)

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I:



(I)

oder ein Salz davon,
worin

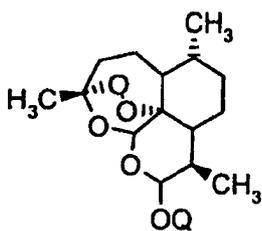
Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, worin

R^1 und R^2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine vollständig gesättigte 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden und darstellen, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Haloalkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-, Halophenyl-, C_{1-4} -Alkylphenyl-, C_{1-4} -Haloalkylphenyl-, C_{1-4} -Alkoxyphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- und aus Pyrimidinylgruppen.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Y eine Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Morpholinosulfonyl-, Phenylpiperazinyl-, Fluorphenylpiperazinyl-, Chlorphenylpiperazinyl-, Methylphenylpiperazinyl-, Trifluormethylphenylpiperazinyl-, Methoxyphenylpiperazinyl-, Benzylpiperazinyl-, Pyridylpiperazinyl- und eine Pyrimidinylpiperazinylgruppe darstellt.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, die 10α -(4'-(S,S-Dioxothio)morpholin-1'-yl)-10-deoxo-10-dihydroartemisinin ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II):



(II)

worin Q ein Wasserstoffatom oder eine Trimethylsilylgruppe darstellt, mit einem geeigneten Halogenierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia umgesetzt, worin Y ein Halogenatom darstellt, und man dann die so gebildete Verbindung der allgemeinen Formel Ia mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^1R^2 , worin R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind, zur Reaktion bringt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel I zu bilden, worin Y eine $-NR^1R^2$ -Gruppe darstellt, worin R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Y ein Bromatom darstellt, in situ durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin Q eine Trimethylsilylgruppe darstellt, mit Bromtrimethylsilan erzeugt wird.

6. Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit, die durch Infektion mit einem Parasit des Genus Plasmodium, des Genus Neospora oder des Genus Eimeria verursacht wird.

7. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit, die durch Infektion mit einem Parasit des Genus Plasmodium, des Genus Neospora oder des Genus Eimeria verursacht wird.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Träger und, als Wirkbestandteil, eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 umfasst.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8 zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Krankheit, die durch Infektion mit einem Parasit des Genus Plasmodium, des Genus Neos-

pora oder des Genus Eimeria verursacht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen