

# Új, daganatellenes hatású, ciklopropángyűrűt tartalmazó vinblasztinszármazékok előállítása

KEGLEVICH Péter, HAZAI László, KALAUS György és SZÁNTAY Csaba\*

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

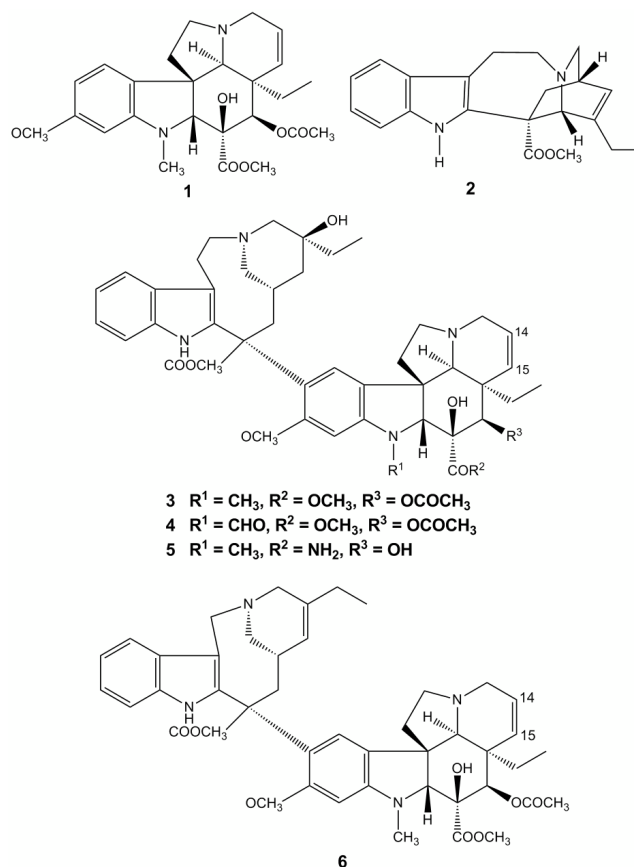
A biológiailag aktív természetes anyagokkal foglalkozó kutatások három fő csoportra oszthatók. Az első a szerves anyag izolálása az adott növényből vagy állati szervből, a második a totálszintézis kidolgozása a hatásos szerkezet előállítására, a harmadik pedig a már meglévő struktúra módosításával hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékok előállítása.

A(-)-vindolin(1) és a(+)-katarantin(2) indolvázus alkaloidok, amelyek összekapcsolódva alkotják a (+)-vinblasztint (3) és a (+)-vinkrisztint (4). A vinkrisztin (4) abban tér el a vinblasztintól (3), hogy a vindolin rész 1-es helyzetében metilcsoport helyett formilcsoportot tartalmaz. Ezek a vegyületek a *Vinca* alkaloidok sorába tartoznak, melyeket először az 1950-es években izoláltak a Madagaszkáron őshonos rózsás meténgből (*Catharantus roseus*). Ezek a dimer alkaloidok tumorelles szerek, amelyek gyógyszerként is forgalomban vannak. A sejtosztódás során inhibítorként hatnak a sejtciklus metafázisában, amelyet a mikrotubulusokhoz kötődve a mitotikus orsó kialakulását gátolva érnek el. Tumorsejtekben gátolják a DNS-javító mechanizmust, és a DNS-dependens RNS-polimeráz gátlása révén a RNS-szintézist. A rákterápiában leginkább leukémia és limfómák esetén használatosak.

Irodalmi adatok szerint a vinblasztin (3) 14,15-ös helyzetű kettőskötését katalitikus hidrogénezéssel telítve a biológiai hatás nagyjából két nagyságrenddel csökken.<sup>1</sup> Miatán ez az apró módosítás ezen a hatalmas molekulán ilyen drasztikus változást okoz, ezért arra következtettünk, hogy ennek a telítetlenségnek kulcsszerepe van a biológiai hatásban. Mivel ezek a vegyületek alkalmasnak mutatkoztak a ciklopropanálásra, felmerült a kérdés, hogyan változik a biológiai hatás, ha ezt a kettőskötést ciklopropángyűrűvel helyettesítjük. Így célul tűztük ki, hogy ciklopropángyűrűt alakítsunk ki a vinblasztin (3) és a vinkrisztin (4) 14,15-ös helyzetében. További céljaink között szerepelt, hogy a vinblasztin (3) két felszintetikus származékának, a vindezinnek (5) és a vinorelbinnek (6) is előállítsuk a 14,15-ciklopropán analogonját. Ezzel reményeink szerint hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékokhoz juthatunk. Doktori munkám során összeállítottunk egy összefoglaló cikket a vinblasztin-, illetve vinkrisztinszármazékokról, mely részletesen kitér arra, hogy milyen változások érintették a vinblasztin és vinkrisztin alapvázat.<sup>2</sup>

A természetben a ciklopropánváz számos vegyületben megjelenik kondenzált és nem kondenzált formában is.<sup>3</sup> Emellett sok természetes szerves anyag felszintetikus módosításával ciklopropángyűrűt tartalmazó, biológiailag hasznos származékokhoz jutottak.<sup>4,5,6,7</sup>

\* Tel.: +36-1-463-1195; fax: +36-1-4633297; e-mail: szantay@mail.bme.hu



1. Ábra.

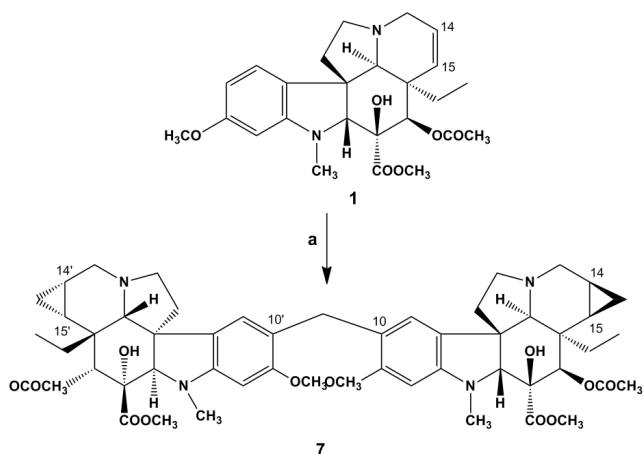
A ciklopropángyűrű egyedi szerkezetének köszönhetően különleges tulajdonsággal rendelkezik. Különböző ciklopropán-származékok NMR spektrumaiból arra következtettek, hogy a ciklopropángyűrűben a C-H kötés nagyobb *s* karakterű, mint más szénhidrogénekben, ebből kifolyólag a C-C kötések viszont nagyobb *p* karakterrel rendelkeznek. Kiszámították, hogy ezek a C-C kötések 17% *s* karakterrel rendelkeznek, amely *sp*<sup>5</sup> hibridállapotnak felel meg.<sup>8</sup> Klasszikus vegyértékekkel tehát a ciklopropángyűrűt nem lehet hűen leírni. Kérdés, mindez hogy tükröződik a biológiai hatásban?

## 2. Eredmények

A továbbiakban a doktori munka legjelentősebb eredményeit, azaz az új, ciklopropángyűrűt tartalmazó vinblasztinszármazékok előállítását és daganatellenes hatását mutatjuk be.

## 2.1. A vinblasztin ciklopropánszármazékának előállítása

Először közvetlenül próbáltuk ciklopropanálni a vinblasztint (3), de sem a dietil-cinkkel és dijódméttal, sem a triizobutil-alumíniummal és dibrommetánnal végrehajtott reakcióban nem sikerült kialakítani a ciklopropángyűrűt a 14,15-ös helyzetben. Viszont amikor a monomer vindolint (1) reagáltattuk dietil-cinkkel és dijódméttal, akkor egy 10-es helyzetben összekapcsolódott dimert (7) kaptunk, amely már tartalmazta a ciklopropángyűrűt a kívánt helyzetben.<sup>9</sup>



2. Ábra. Ciklopropángyűrű kialakítása a vindolinon Simmons-Smith reakcióval (a:  $\text{ZnEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Ez nyújtott lehetőséget arra, hogy közvetett úton ugyan, de egy ötlépéses szintézissel előállíthassuk a vinblasztin 14,15-ciklopropán-származékát (12). Első lépésben a dimerképződés elkerülése érdekében a vindolin (1) 10-es helyzetébe brómatomot építettünk be *N*-brómszukcinimiddal,<sup>10</sup> majd a második lépésben kialakítottuk a ciklopropángyűrűt a 14,15-ös helyzetben.<sup>9,11</sup> Ezt követően nátrium-bórhidrid és csontszénas palládium katalizátor segítségével eltávolítottuk a brómatomot a 10-es helyzetből,<sup>9,11</sup> majd a kapott 14,15-ciklopropanovindolint (10) az ismert klasszikus eljárást követve<sup>12,13</sup> katarantinnal (2) kapcsoltuk, és így jutottunk a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinhoz (11).<sup>9,11</sup> Az utolsó lépés a 15',20'-helyzetű kettőskötés hidratálása, melyet végrehajtva előállítottuk a 14,15-ciklopropanovinblasztint (12).<sup>9,11</sup>

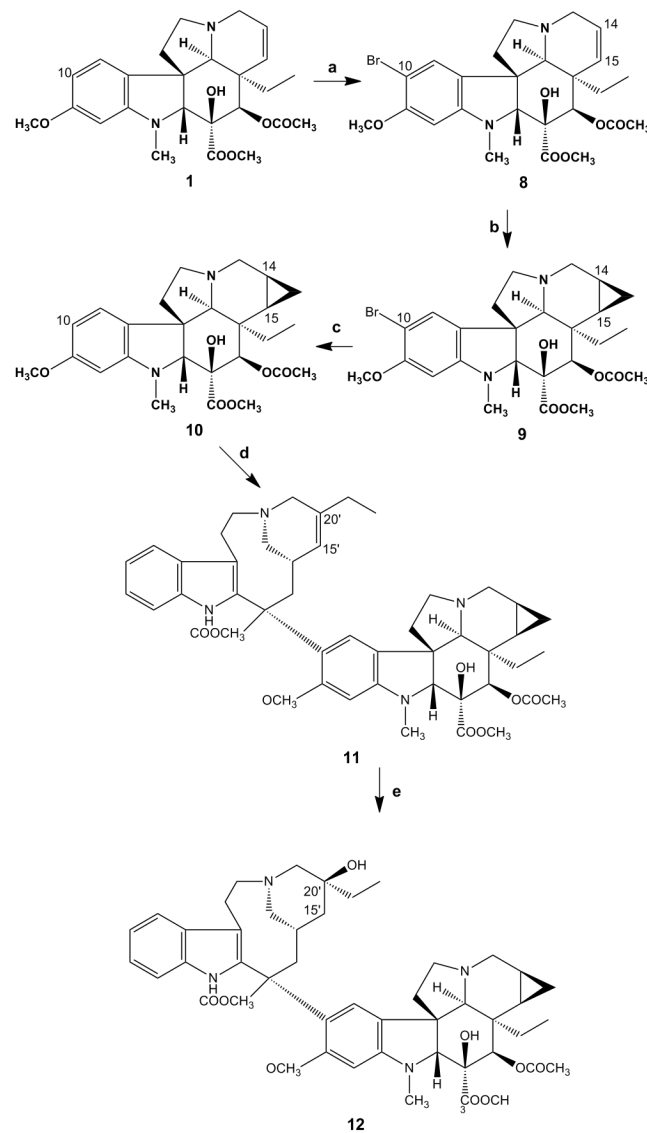
## 2.2. A vinkrisztin ciklopropánszármazékának előállítása

A 14,15-ciklopropanovinkrisztint (13) a vinblasztin ciklopropán-származékából (12) állítottuk elő egy korábbi módszer szerint,<sup>14</sup> mely során a vindolin rész 1-es helyzetű nitrogénatomjához kötődő metilcsoportot formilcsoporttá oxidáltuk króm-trioxiddal.<sup>9,11</sup>

## 2.3. A vindezin ciklopropánszármazékának előállítása

A szintézist 2 lépésben valósítottuk meg 14,15-ciklopropanovinblasztinból (12) kiindulva egy irodalmi analógia alapján.<sup>15</sup> Az első lépésben a 16-os helyzetű metoxikarbonil-

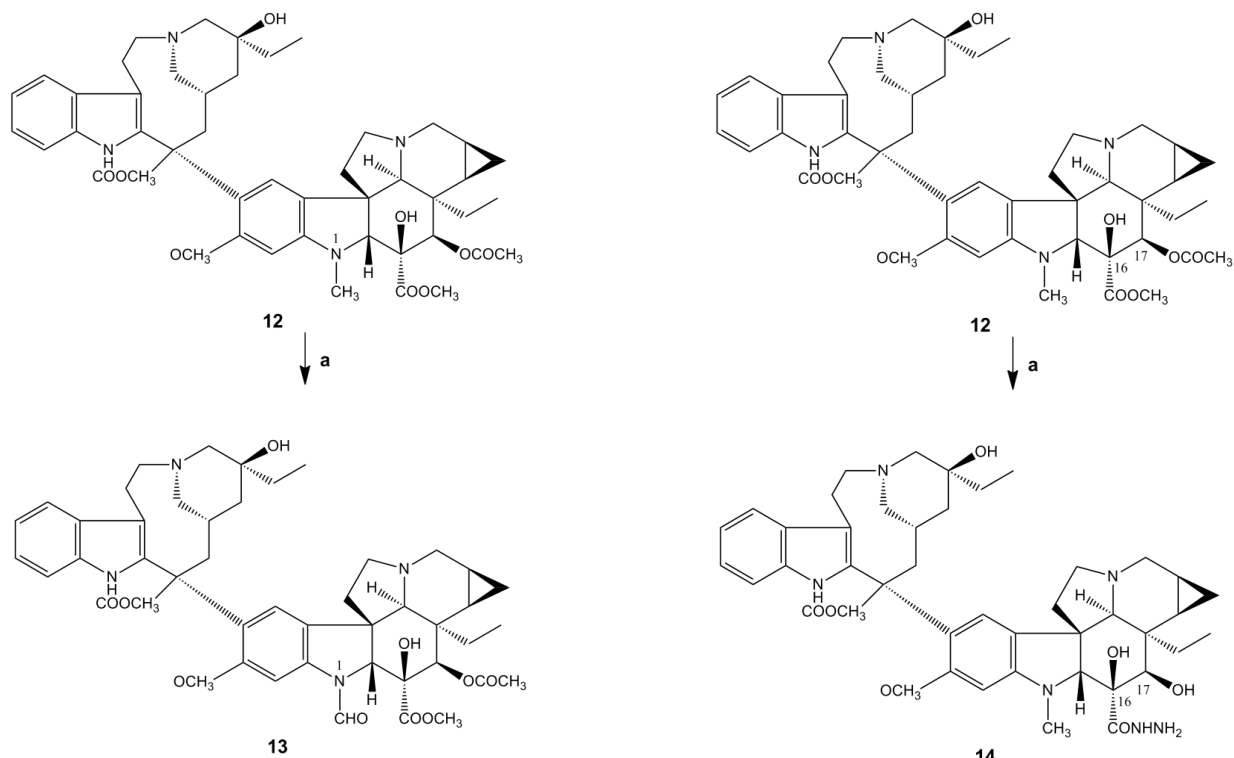
csoportot hidrazokarbonil-csoporttá alakítottuk át hidrazin-monohidráttal, mely együtt jár a 17-es helyzetű acetoxicsoporthidrolízisével. A második lépés egy módosított Staudinger-reakció, amely során a 14 vegyületből a savazid-analagonon keresztül trifenilfoszfínnal előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindezint (15).<sup>11</sup>



3. Ábra. A 14,15-ciklopropanovinblasztin előállítása vindolinból kiindulva öt lépésben (a: NBS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b:  $\text{ZnEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c:  $\text{NaBH}_4$ , Pd/C, MeOH; d: katarantin (2),  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , HCl,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ; e:  $\text{Fe}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , levegő,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , HCl,  $\text{NaBH}_4$ )

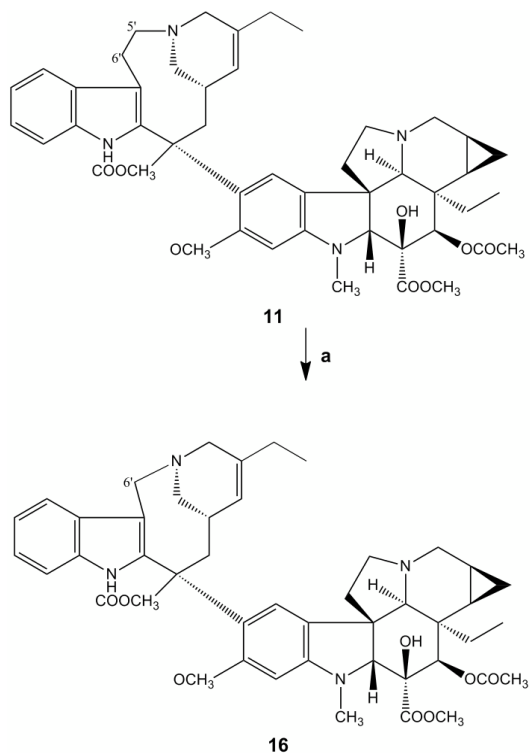
## 2.4. A vinorelbin ciklopropánszármazékának előállítása

A vinorelbin ciklopropán-származékát (16) a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinból (11) állítottuk elő oly módon, ahogy az anhidrovinblasztint vinorelbiné alakították.<sup>16</sup> A katarantin rész 9 tagú gyűrűjét 8 tagúvá szűkítettük az 5' helyzetű metilcsoport kileptetésével, így kaptuk a 14,15-ciklopropanovinorelbin (16).<sup>17,11</sup>

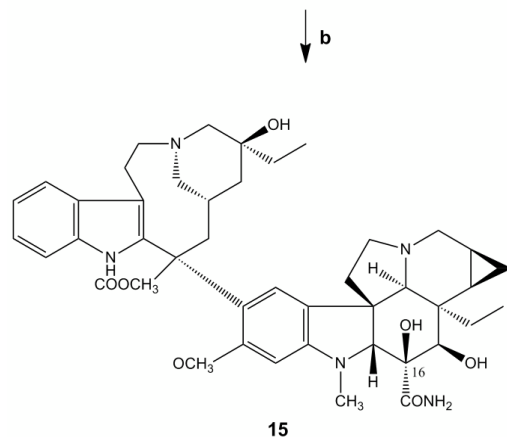


4. Ábra. A 14,15-ciklopropanovinorelbin előállítás 14,15-ciklopropanovinblasztinből (a: CrO<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CH<sub>3</sub>COOH, Ac<sub>2</sub>O)

A 14,15-ciklopropanovinorelbin (16) előállítása lehetőséget nyújtott arra, hogy előállítsunk két másik ciklopropanovinorelbin-származékot, az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (17) és az 5'-dezmilén-vinblasztin ciklopropán-származékát (18).



6. Ábra. A 14,15-ciklopropanovinorelbin előállítás 14,15-ciklopropanoanhydrovinblasztinből (a: NBS, CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, HNEt<sub>2</sub>, AgBF<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O)



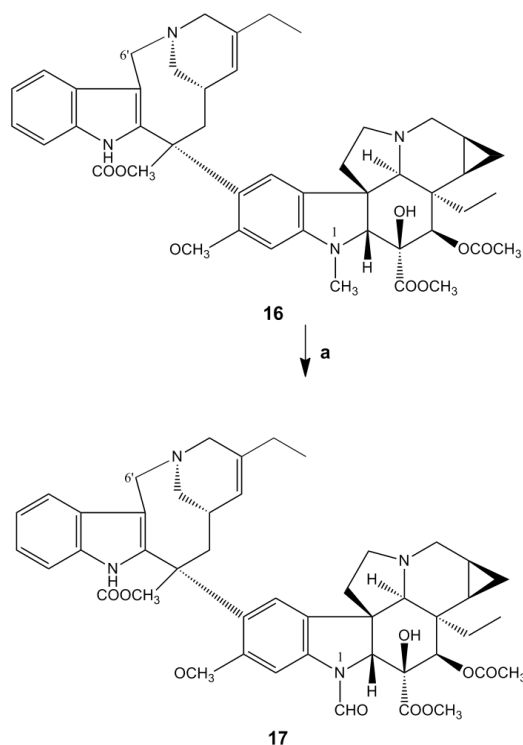
5. Ábra. A 14,15-ciklopropanovindezin előállítás 14,15-ciklopropanovinblasztinből (a: H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O, EtOH; b: HCl, BuONO, THF, PPh<sub>3</sub>)

Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (17) kromtrioxiddal állítottuk elő ciklopropanovinorelbinből (16).<sup>17,11</sup> Az 5'-dezmilén-14,15-ciklopropano-vinblasztint (18) pedig a 15',20'-helyzetű kettőskötés hidratálásával szintetizáltuk a 14,15-ciklopropanovinorelbinből (16).<sup>17,11</sup>

## 2.5. Biológiai eredmények

Az általunk előállított dimer ciklopropano-származékokat (12, 13, 16, 17 és 18) az amerikai National Institutes of Health (NIH) vizsgálta. A teszteket 9 gyakori tumortípus 60 különböző sejtvonalán végezték el.

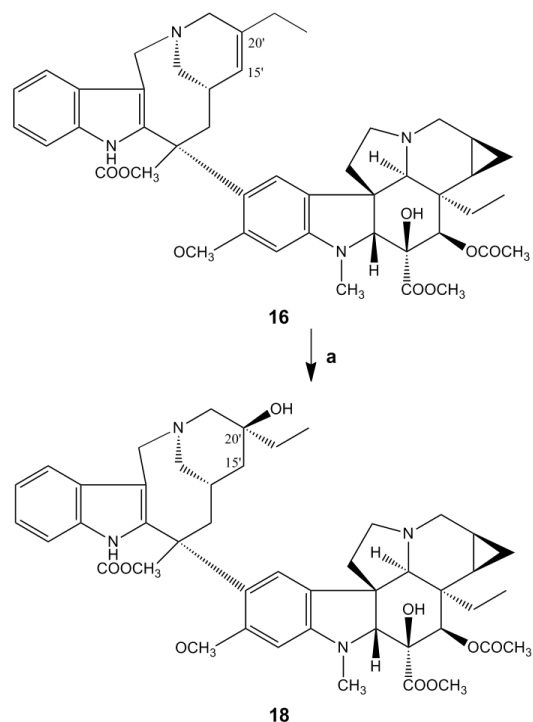
A vizsgálati módszerek és a sejtvonalak elkészítése ismert eljárásokkal történtek.<sup>18,19,20</sup> Az alábbi táblázatban a referencia vegyületek és a megfelelő ciklopropán-származékok növekedési százalékait tüntettük fel, a méréseket 10<sup>-5</sup> M koncentrációval végezték. Minél kisebb pozitív érték az



7. **Ábra.** Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelin előállítás 14,15-ciklopropanovinorelinből (a : CrO<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CH<sub>3</sub>COOH, Ac<sub>2</sub>O)

adott növekedési százalék, annál jobban gátolja a szer a sejtosztódást, illetve minél inkább a negatív tartományba

esik a növekedési ráta, annál nagyobb mértékben pusztítja el a daganatos sejteket.



8. **Ábra.** Az 5'-dezmethyl-14,15-ciklopropanovinblasztin előállítás 14,15-ciklopropanovinorelinből (a: Fe<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, levegő, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, HCl, NaBH<sub>4</sub>)

1. **Táblázat.** A 14,15-Ciklopropano-vinblasztin (12), -vinkrisztin (13), -vinorelin (16), -1-*N*-formil-vinorelin (17) és 5'-dezmethyl-vinblasztin (18), illetve ciklopropángyűrűt nem tartalmazó analagonjaik daganatellenes hatásának összehasonlítása

Daganattípus	Sejtvonal	VBL*	cVBL*	VCR*	cVCR*	VNR*	cVNR*	17*	18*
Leukémia	HL-60 (TB)	2,9	-30,9			-55,0	-57,3		
	SR	10,2	-20,6			-15,0	-19,3		
Nem-kissejtes tüdőrák	HOP-92			72,3	-0,4				
	NCI-H226	48,9	-25,3						
	NCI-H522			-13,1	-21,4	10,0	-14,5	-0,7	-20,3
Vastagbélrák	COLO-205	-50,7	-73,3	-57,2	-87,9	-35,0	-86,0	-78,5	-49,5
	HT29			-3,0	-21,1	10,0	-23,3	-5,1	-2,3
Központi idegrendszer rák	SF-295	12,2	-15,1	13,6	-4,6	-20,0		-32,8	
Melanóma	M14	-15,6	-72,0			0,0	-22,3		-23,2
	MDA-MB-435			-43,7	-53,2	0,0	-57,7	-57,1	-40,0
	SK-MEL-5	-61,3	-80,1			-60,0	-79,9		
Petefészekrák	OVCAR-3			-41,4	-53,6				
	NCI/ADR-RES					30,0		-28,8	
Veserák	CAKI-1	26,8	-13,2						
Prosztatarák	DU-145			-42,5	-41,4				
Mellrák	BT-549	34,2	-47,2			10,0			-23,1

VBL: vinblasztin (3), cVBL: 14,15-ciklopropanovinblasztin (12), VCR: vinkrisztin (4), cVCR: 14,15-ciklopropanovinkrisztin (13), VNR: vinorelin (6), cVNR: 14,15-ciklopropanovinorelin (16), 17: 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelin, 18: 5'-dezmethyl-14,15-ciklopropanovinblasztin

\*: növekedési százalék értékek 10<sup>-5</sup> M koncentráció esetén

A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**12**) és -vinkrisztin (**13**) citosztatikus hatása kissé eltér a gyógyszerként forgalomban lévő vinblasztin (**3**) és vinkrisztin (**4**) hatásától, a vizsgált sejtvonalak többségén a ciklopropángyűrűt tartalmazó analogonok jobban gátolják a sejtosztódást, illetve pusztítják el a daganatos sejteket. A 14,15-ciklopropanovinblasztin (**12**) leukémia, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, melanóma és mellrák, míg a 14,15-ciklopropanovinkrisztin (**13**) vastagbélrák, melanóma, petefészekrák és prosztatatarák esetén mutat kiemelkedő daganatellenes hatást. A vinorelbinszármazékok közül a 14,15-ciklopropanovinorelbin (**16**) rendelkezik a legjelentősebb hatással, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, központi idegrendszeri rák, melanóma és mellrák esetén szignifikáns sejtpusztulást okoz. Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (**17**) a COLO-205 vastagbélrák sejtvonalon igen nagyfokú szelektivitást mutat.

### 3. Összefoglalás

Sikeresen előállítottuk a vinblasztin 14,15-ciklopropán-származékát (**12**) vindolinból (**1**) kiindulva egy ötlépéses szintézissel. A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**12**) 1-*N*-metil csoportját króm-trioxid segítségével 1-*N*-formil csoporttá oxidáltuk, így jutottunk a vinkrisztin 14,15-ciklopropán-származékához (**13**). A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**12**) 16-os helyzetű metoxikarbonil-csoportját először savhidraziddá alakítottuk hidrazin-monohidráttal, majd a

savazidszármazékon keresztül trifenil-foszfinnal előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindeztint (**15**). Az anhidrovinblasztin ciklopropán-származékából (**11**) egy gyűrűszükülési reakcióban előállítottuk a 14,15-ciklopropanovinorelbin (**16**), majd utóbbi vegyületből szintetizáltuk az 1-*N*-formilvinorelbin (**17**) és az 5'-dezmethylénvinblasztin (**18**) 14,15-ciklopropán-származékait.

### 4. Kísérleti rész

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést, illetve optikai forgatóképesség-mérést használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét IR, <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR, valamint tömegspektrometriai módszerekkel igazoltuk. Az előállított vegyületek szintézisét és fizikai jellemzőit korábban már közöltük.<sup>9,17</sup>

### Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a Richter Gedeon Nyrt.-nek a kutatás anyagi támogatását, a Pro Progressio Alapítványnak pedig az ösztöndíját.

### Hivatkozások

- Noble, R. L.; Beer, M. D. C. T.; McIntyre, R. W. *Cancer* **1967**, *20*, 885-890.
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Molecules* **2012**, *17*, 5893-5914.
- Keglevich, P.; Keglevich, A.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Current Organic Chemistry* **2014**, *18*, 2037-2042.
- Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251-2253.
- Law, J. H. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 199-203.
- Wessjohann, L. A.; Brandt, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647.
- Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5623-5634.
- Weigert, F. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5962-5963.
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2014**, *89* (3), 653-668.
- Gorka-Kereskényi, Á.; Szabó, L.; Hazai, L.; Lengyel, M.; Szántay, Cs. Jr.; Sánta, Zs.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1553-1563.
- Szántay, Cs.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Keglevich, P. Magyar szabadalmi bejelentés **2013**, P1300349
- Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4904-4916.
- Boger, D. L. WO Patent 2011/10300,7, 2011; [*Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 328440].
- Jovanovics, K.; Szász, K.; Fekete, Gy.; Bittner, E.; Dezséri, E.; Éles, J. US Patent 3,899,493, 1975; [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 179360].
- Eli Lilly Company DE Patent 22415980, 1974; [*Chem. Abstr.* **1974**, *82*, 579967b].
- Song, W.; Hu, L.; Meng, Y.; Ma, L.; Guo, D.; Liu, X.; Hu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (10), 3485-3487.
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Sánta, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2014**, *90* (1), DOI: 10.3987/COM-14-S(K)20 (prepress)
- Monks, A.; Scudiero, D. A.; Skehan, P.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Vistica, D. T.; Hose, C.; Langley, J.; Cronice, P.; Vaigro-Wolf, M.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766.
- Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Hursey, M. L.; Czerwinski, M. J.; Fine, D. L.; Abbott, B. J.; Mayo, A.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 589-601.
- Shoemaker, R. H.; Monks, A.; Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Fine, D. L.; McLemore, T. L.; Abbott, B. J.; Paull, K. D.; Mayo, J. G.; Boyd, M. R. *Prog. Clin. Biol. Res.* **1988**, *276*, 265-286.

### Synthesis of new vinblastine derivatives with antitumor activity containing a cyclopropane ring

Vindoline (**1**) and catharanthine (**2**) are alkaloids with indole skeleton which coupled to each other form vinblastine (**3**) and vincristine (**4**). The difference between vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) is that the former has a methyl, while the latter a

formyl group on the indole nitrogen of the vindoline skeleton. These compounds belong to *Vinca* alkaloids which were first isolated from the Madagascar periwinkle plant (*Catharantus roseus*) in the 1950s. These dimeric alkaloids have cytotoxic activity which are widely used in antitumor therapy.

The aim of our present work is to produce new vinblastine and vincristine derivatives, so our attention turned to the modifications on the basic skeleton of vinblastine and vincristine. Over the years a number of research groups have performed extensive and valuable work to synthesize new derivatives of vinblastine and vincristine. Modifications in the vindoline skeleton or in the catharanthine moiety resulted in a number of new antitumor agents with an enhanced selectivity or less toxic properties. The natural vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) as well as the semi-synthetic vinorelbine (**6**) and vindesine (**5**) have been used in antitumor therapy so far.

It had been observed that saturating the C(14)=C(15) carbon carbon double-bond of vinblastine (**3**) with catalytic hydrogenation, the antitumor activity decreased about two orders. Since this little alteration in this large molecule caused such a drastic change, we came to conclusion that this double-bond may have a key role in the biological effect. As these compounds showed themselves to be appropriate for cyclopropanation, the question arose, how the biological effect changes, if this double-bond is replaced by a cyclopropane ring. Therefore, the main purpose of my work was to produce vinblastine derivatives containing a cyclopropane ring at position 14,15. So, we can hopefully achieve more effective, more selective, and less toxic derivatives.

Using diethylzinc and diiodomethane in Simmons-Smith reaction we built a cyclopropane ring on the double-bond at position 14,15 of 10-bromovindoline (**8**), then we synthesized the 14,15-cyclopropanovindoline (**10**) by removal of the bromo atom at position 10 in hydrogenolytic reaction. After that we prepared the 14,15-cyclopropano-anhydrovinblastine (**11**) by coupling 14,15-cyclopropanovindoline (**10**) and catharanthine (**2**), whose oxidation resulted in the 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**). Then, we synthesized the

14,15-cyclopropane derivative of vincristine (**13**) by oxidating 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**) with chromium trioxide. Our next aim was to prepare the 14,15-cyclopropanovindesine (**15**). From the 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**) with hydrazine hydrate we synthesized the hydrazide derivative (**14**) out of which through the azide analogue in a modified Staudinger reaction using triphenylphosphine we prepared the 14,15-cyclopropanovindesine (**15**). After that we tried to synthesize the 14,15-cyclopropanovinorelbine (**16**) which was prepared from 14,15-cyclopropano-anhydrovinblastine (**11**) using silver tetrafluoroborate in a ring contraction reaction. Oxidation of the 14,15-cyclopropane derivative of vinorelbine (**16**) with chromium trioxide led to the 1-*N*-formyl-14,15-cyclopropanovinorelbine (**17**) while its hydration afforded the nor-5'-14,15-cyclopropanovinblastine (**18**).

Biological effect of the new compounds was investigated by the American National Institutes of Health and they showed excellent cytotoxic activity on several cell lines. The cytostatic activity of 14,15-cyclopropano-vinblastine (**12**) and -vincristine (**13**) is slightly different from the effect of vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) being used in anticancer therapy. The analogues containing a cyclopropane ring inhibit cell proliferation better or destroy the tumor cells on most of the investigated cell lines. The 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**) used in the case of leukemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, melanoma and breast cancer, while the 14,15-cyclopropanovincristine (**13**) used in the case of colon cancer, melanoma, ovarian cancer and prostate cancer shows outstanding antitumor effect. Among the vinorelbine derivatives the 14,15-cyclopropanovinorelbine (**16**) has the most important effect, causing significant cell death in the case of non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, melanoma and breast cancer. The 1-*N*-formyl-14,15-cyclopropanovinorelbine (**17**) has excellent selectivity on one of the cell line of colon cancer.