



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214793
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 14 05 79
(21) (PV 6476-80)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 05 78
(905667) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 10 09 81
(45) Vydáno 15 09 84

(51) Int. Cl.
C 07 D 519/04
//A 61 K 31/475

(72) Autor vynálezu CONRAD ROBERT ALLEN a GERZON KOERT, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Nový způsob výroby dimerních disulfidů indol-dihydroindolových derivátů z rodu Vinca, spojených můstkem

1

Bylo zjištěno, že některé přírodní alkaloidy získávané z rostlin druhu Vinca rosea [Catharanthus roseus don. — alkaloidy z rodu Catharanthus nebo Vinca] jsou účinné při léčbě experimentálních nádorových onemocnění živočichů. Mezi tyto sloučeniny náleží leurosin [viz americký patentový spis č. 3 370 057], vinkaleukoblastin [vinblastin] — dále označovaný jako VLB [viz americký patentový spis č. 3 097 137], leuroformin [viz belgický patentový spis čís. 811 110], leurosidin [vinrosidin] a leukristin dále označovaný jako vinkristin [oba viz americký patentový spis číslo 3 205 220], deoxy-VLB „A“ a „B“ [viz Tetrahedron Letters, 783 (1958)], 4-deacetoxyvinblastin [viz americký patentový spis číslo 3 954 773], 4-deacetoxy-3'-hydroxyvinblastin [viz americký patentový spis č. 3 944 554], leukokolombin [viz americký patentový spis č. 3 890 325] a vinkadiolin [viz americký patentový spis č. 3 887 565]. Dva z těchto alkaloidů, a to VLB a vinkristin, jsou v současné době na trhu jako prostředky k léčbě nádorových onemocnění, zejména leukémií a příbuzných chorob člověka. Tyto dva komerční alkaloidy se obvykle podávají intravenózně.

Chemické modifikace alkaloidů z rodu

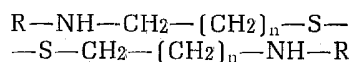
2

nostmi. V první řadě je třeba vzít v úvahu, že struktura molekul těchto látek je neobvykle složitá, a že je tedy velmi obtížné vyvinout chemické reakce, kterými by byla modifikována jedna konkrétní funkční skupina v molekule bez ovlivnění jiných skupin. V druhé řadě pak přichází v úvahu skutečnost, že z frakcí získaných z rostlin druhu Vinca rosea nebo z alkaloidů z těchto rostlin byly izolovány nebo vyrobeny dimerní alkaloidy, postrádající žádané chemoterapeutické vlastnosti a stanovení jejich struktury vedlo k závěru, že tyto sloučeniny jsou úzce příbuzné s aktivními alkaloidy, od nichž se často liší jen stereochemií na jediném uhlíku. Anti-neoplastická účinnost se tedy zdála být omezena jen na velmi specifické základní struktury a v souladu s tím se naděje na získání účinnějších léčiv modifikací těchto struktur zdály jen velmi malé. Mezi úspěšné modifikace fyziologicky účinných alkaloidů náleží příprava 6,7-dihydro-VLB [viz americký patentový spis číslo 3 352 868] a náhrada acetylové skupiny na C₄ (uhlík v poloze 4 cyklického systému VLB — viz níže uvedené číslování) vyšší alkanoylovou skupinou nebo nepřibuznými acylovými skupinami [viz americký patentový spis č. 3 392 173]. Některé z těchto C₄

ší inokulovaných leukémií P 1534. Jeden z těchto C₄-derivátů, v němž je C₄-acetylová skupina VLB nahrazena chloracetylovou skupinou, je rovněž užitečným meziproduktem pro přípravu strukturně modifikovaných derivátů VLB, v nichž C₄-acetylovou skupinu VLB nahrazuje N,N-dialkylglycylová skupina (viz americký patentový spis č. 3 387 001).

Byly rovněž připraveny C₃-karboxamidové a -karboxhydrazidové deriváty VLB, vinkristinu, vinkadiolinu apod., a bylo zjištěno, že jsou účinné proti nádorovým onemocněním (viz belgický patentový spis č. 813 168). Tyto sloučeniny jsou neobyčejně zajímavé, protože například 3-karboxamidy VLB jsou účinnější proti Ridgewayově osteogennímu sarkomu a Gardnerovu lymfosarkomu než samotný VLB, tedy než základní alkaloid, z něhož byly odvozeny. Určité z těchto amidoderivátů se co do účinnosti přibližují účinnosti vinkristinu proti stejným nádorům. Jeden z těchto amidů, a to C₃-karboxamid 4-deacetyl-VLB (vindesin), je v současné době v klinických zkouškách na lidech a zdá se, že je méně neurotoxický než vinkristin, a že je účinný proti leukémiím, včetně leukémií rezistentních na vinkristin.

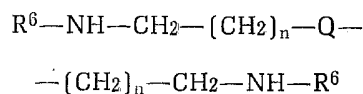
V belgickém patentovém spisu č. 858 451 jsou popsány a chráněny bis-deriváty dimerních sloučenin z rodu Vinca, spojené můstkem, které je možno popsat obecným vzorcem



ve kterém R znamená zbytek dimerního alkaloidu z rodu Vinca, obsahujícího karbo-nylovou skupinu na C₃, a *n* má hodnotu 1 až 5. Bylo zjištěno, že sloučeniny této struktury jsou hlavními produkty reakce C₃-karboxazidu sloučeniny z rodu Vinca (R-N₃) a sloučeniny vzorce NH₂-CH₂-CH₂-SH, a předpokládá se, že vznikají oxidací karbox-amidoethylmerkaptanové skupiny na C₃ vzduchem, jako je tomu u systému cystein-cystin. Tato oxidace je pochopitelně omezena na tvorbu disulfidické vazby z merkaptalkylamidu a není obecně použitelná k syntéze jiných bis-derivátů dimerních sloučenin z rodu Catharanthus, spojených můstkem.

Vynález popisuje zlepšený způsob výroby určitých tetramerů sloučenin z rodu Vinca, popsaných a chráněných v belgickém patentovém spisu č. 858 451.

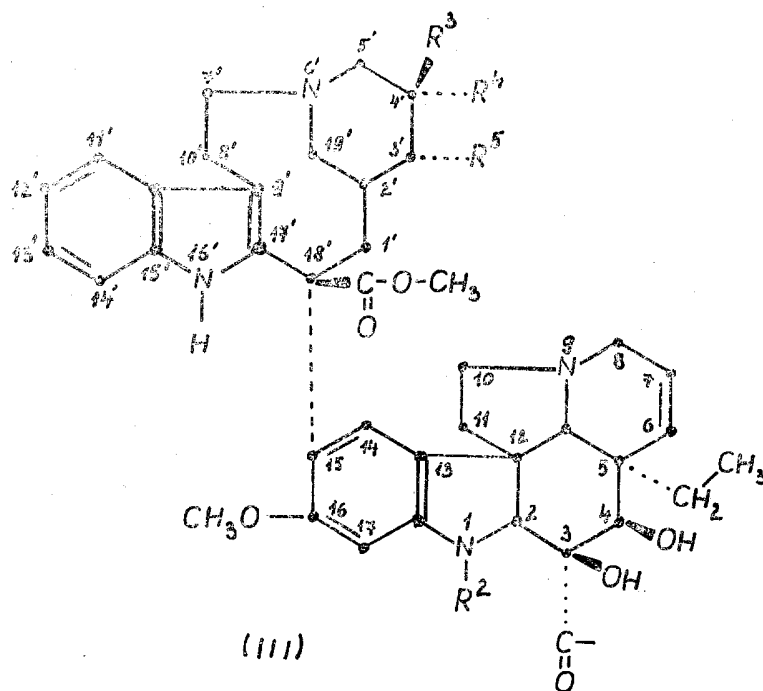
Tímto posledně zmíněným zlepšeným způsobem je způsob výroby sloučenin obecného vzorce II,



(II),

ve kterém

každý ze symbolů R⁶ znamená zbytek indol-dihydroindolového alkaloidu obecného vzorce III,



kde

R² znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku,

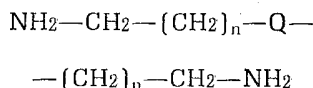
roxylovou skupinu nebo atom vodíku a druhý představuje ethylovou skupinu, a R⁵ znamená atom vodíku, nebo R⁴ a R⁵ společně

tvoří α -epoxidový kruh a R^3 znamená ethylovou skupinu, a

Q představuje skupinu S—S, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se azid obecného vzorce



nechá reagovat s diaminem obecného vzorce

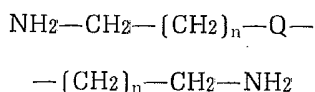


ve kterém

Q představuje skupinu S—S, v poměru 2 mol azidu obecného vzorce R^6-N_3 na každý mol tohoto diaminu, načež se popřípadě získaný produkt převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Mezi netoxické kyseliny použitelné pro přípravu farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce II s kyselinami náleží anorganické kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, dusitá a fosforečná, jakož i netoxické organické kyseliny, včetně alifatických mono- a dikarboxylových kyselin, fenylsubstituovaných alkanových kyselin, hydroxyalkanových a alkandiových kyselin, aromatických kyselin a alifatických a aromatických sulfonových kyselin. Mezi tyto farmaceuticky upotřebitelné soli náleží tedy například sulfáty, pyrosulfáty, bisulfáty, sulfity, bisulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, dekanáty, kapryláty, acyláty, formiáty, isobutyryáty, kapronáty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, tereftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, chlorbenzensulfonáty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, 2-hydroxybutyráty, glykoláty, soli s kyselinou jablečnou, tartráty, methansulfonáty, propansulfonáty, 1-naftalensulfonáty a 2-naftalensulfonáty.

První reakční stupeň přípravy sloučenin obecného vzorce II se provádí tak, že se azid obecného vzorce R^6-N_3 ve vhodném inertním rozpouštědle, obvykle v methylenchloridu, smísí s diaminem obecného vzorce

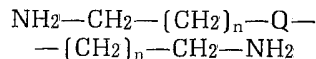


v němž Q má shora uvedený význam, v po-

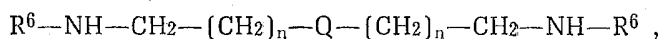
měru 2 mol azidu na každý mol diaminu. Diamin se před přidáváním rovněž rozpustí v inertním rozpouštědle, obvykle v methylenchloridu. Jak je uvedeno dále, výchozí azid se obvykle před touto reakcí nečistí, ale používá se v takovém stavu, v jakém byl izolován z reakční směsi, a proto se při reakci s diaminem účelně používá totéž rozpouštědlo, jaké bylo použito k izolaci tohoto azidu. Takto vzniklé bis-amidy sloučenin z rodu Vinca se izolují standardním postupem a čistí se chromatografií. Tak například při použití VLB jako základní výchozí látky při této syntéze se postupuje následovně:

VLB se nechá reagovat s bezvodým hydrazidem v inertním rozpouštědle rozpouštějícím obě tyto reakční složky, jako v nižším alkanolu, v uzavřené reakční nádobě. Reakční směs se obvykle zahřívá na teplotu v rozmezí od 40 do 100 °C po dobu od 12 do 48 hodin, během kteréžto doby je reakce prakticky ukončena. Produktem reakce je 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazid, protože reakce s hydrazinem vede nejen ke konverzi esterové skupiny na C₃ na hydrazidové seskupení, ale za zásaditých reakčních podmínek i k hydrolýze acetylové skupiny na C₄ na skupinu hydroxylovou. Jiné esterové skupiny v molekule nejsou za shora uvedených reakčních podmínek napadány, pouze s tím, že obvykle vzniká i určité množství 18'-demethoxykarbonylderivátu. Hlavním produktem reakce je nicméně 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazid. Analogickým způsobem se připraví 4-deacetyl-C₃-karboxhydrazidy deoxy-VLB „A“ a „B“, leurosínu a leurosínu. Takto vzniklé karboxhydrazidy se pak působením dusitanu sodného v kyselině převádějí na odpovídající azidy. Produkt této reakce se obvykle používá v tom stavu, v jakém byl izolován z reakční směsi, protože bylo zjištěno, že k dosažení přiměřeného výtěžku žádaného bisamidu není nutno azid čistit.

Reakcí 2 molů 4-deacetyl-C₃-karboxamidů VLB, leurosínu, deoxy-VLB „A“ a „B“, leurosínu a jiných alkaloidů obecného vzorce R^6-OCH_3 , kde R^6 představuje zbytek shora uvedeného obecného vzorce II (s tou výjimkou, že R^2 znamená pouze methylovou skupinu nebo atom vodíku), s diaminem obecného vzorce



kde Q má shora definovaný význam, za standardních reakčních podmínek reakce azidu a aminu, popsanych v belgickém patentovém spisu č. 858 451 pro přípravu monoamidů těchto alkaloidů z rodu Vinca, se získají žádané produkty obecného vzorce



Výchozí látky používané při shora popsaných syntézách se připravují následujícím způsobem.

Příprava výchozích látek

4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazid

VLB se v bezvodém ethanolu zahřívá s nadbytkem bezvodého hydrazinu cca 18 hodin v uzavřené reakční nádobě na teplotu zhruba 60 °C. Reakční nádoba se ochladí, otevře se, její obsah se vyjme a těkavé podíly se odpaří ve vakuu. Zbytek obsahující 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazid se vyjme methyldichloridem, methyldichloridový roztok se promyje vodou, oddělí se a po vysušení se methyldichlorid odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi stejných dílů chloroformu a benzenu a chromatografuje se na silikagelu. Jako eluční činidlo se používá směs benzenu, chloroformu a triethylaminu. Počáteční chromatografické frakce obsahují nezreagované výchozí materiály spolu s 4-deacetyl-VLB vzniklým při reakci jako vedlejší produkt. Další frakce obsahují 4-deacetyl-18'-demethoxykarbonyl-VLB-C₃-karboxhydrazid, který již dříve popsali Neuss a spol. v Tetrahedron Letters, 1968, 783. Následující frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazid, se spojí a ve vakuu se z nich odpaří rozpouštědlo. Pevný zbytek taje za rozkladu zhruba při 219 až 220 °C.

Shora popsaným postupem je rovněž možno podrobit 4-deacetyl-VLB reakci s hydrazinem za vzniku 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazidu a leurokristinu nebo 4-deacetyl-leurokristin (který je možno připravit postupem podle amerického patentového spisu č. 3 392 173) je možno podrobit reakci s bezvodým hydrazinem v bezvodém ethanolu za vzniku 4-deacetyl-1-deformylleurokristin-C₃-karboxhydrazidu izolovaného ve formě amorfního prášku. Analogickým způsobem se připraví rovněž 4-deacetyl-C₃-karboxhydrazidy deoxy-VLB, leurosadinu a leurosínu.

4-deacetyl-VLB-C₃-karboxazid

V 15 ml bezvodého methanolu se rozpustí 678 mg 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazidu, k roztoku se přidá cca 50 ml 1 N vodné kyseliny chlorovodíkové, výsledný roztok se ochladí zhruba na 0 °C, přidá se k němu cca 140 mg dusitanu sodného a reakční směs se 10 minut míchá za udržování teploty zhruba na 0 °C. Po přidání dusitanu sodného se roztok tmavě červenohnědě zbarví. Výsledná směs se zalkalizuje přidávkou nadbytku studeného 5% vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného a vodný roztok se třikrát extrahuje methyldichloridem. 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxazid, vzniklý při shora popsané reakci, přejde do methyldichloridu a tato organická vrstva se oddě-

lí. Takto získaný methyldichloridový roztok 4-deacetylvinblast-C₃-karboxazidu se obvykle používá bez dalšího čištění.

Analogickým způsobem se připraví 4-deacetyl-C₃-karboxazidoderiváty 1-deformyl-vinkristinu, leurosadinu, 4'-deoxy-VLB „A“ a „B“ a leurosínu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Příprava bis[β-(4-deacetyl-VLB-C₃-karboxamido)ethyl]disulfidu

8 g 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxhydrazidu ve vodné kyselině chlorovodíkové se nechá reagovat s dusitanem sodným za vzniku 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxazidu. Azid vzniklý při této reakci se izoluje ve formě roztoku ve 400 ml methyldichloridu.

Do 500 ml methanolu, v němž je rozpouštěno 10,8 g methoxidu sodného, se vnese 22,5 g cystamindihydrochloridu, reakční směs se cca 4 hodiny míchá, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se asi 1 hodinu míchá s etherem a pak se směs zfiltruje. Odpařením etherového filtrátu ve vakuu k suchu se získá cca 10 g olejovitého zbytku tvořeného cystaminem ve formě volné báze.

Do roztoku 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxazidu v methyldichloridu se přidá 760 mg volné báze cystaminu v methyldichloridu. Po přidání 75 ml tetrahydrofuranu se reakční směs za vyloučení přístupu světla zhruba 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek obsahující bis[β-(4-deacetyl-VLB-C₃-karboxamido)ethyl]disulfid se rozpustí v methyldichloridu, roztok se promyje vodou a vysuší se. Zbytek po odpaření methyldichloridu obsahuje podle chromatografie na tenké vrstvě v rozpouštědlovém systému methyldichlorid-methanol-ethylacetát (1:1:1) dva hlavní produkty. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití shora zmíněného systému rozpouštědel jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují bis[β-(4-deacetyl-VLB-C₃-karboxamido)ethyl]disulfid, se spojí a odpaří se z nich rozpouštědlo. Získá se 2,6 g žádaného produktu. Další hlavní reakční produkt se rovněž izoluje a vyčistí. Tímto produktem je reakční produkt 1 mol 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxazidu a cystaminu, tedy 4-deacetyl-VLB-C₃-N-2-(2-aminoethylthio)ethylkarboxamid. Vyšších výtěžků tohoto produktu se dosáhne v případě, že se 1 mol azidu nechá reagovat s 1 molem cystaminu.

Takto připravený bis[β-(4-deacetyl-VLB-C₃-karboxamido)ethyl]disulfid je identický s produktem získaným postupem popsaným v belgickém patentovém spisu č. 813 168.

Disulfát bis[β-(4-deacetyl-VLB-C₃-karboxamido)ethyl]disulfidu se připraví v ethanolu

přídavkem stechiometrického množství 2% (objem/objem) ethanolické kyseliny sírové. Disulfát se rovněž připraví titrací roztoku báze 2% ethanolickou kyselinou sírovou až do bodu, kdy alikvotní část roztoku, zředěná 5 objemy vody, má hodnotu pH v rozmezí od 3,0 do 3,5. Kterýmkoli z těchto postupů se po odpaření ethanolu získá špinavě bílá amorfni sůl.

Část A

Shora popsaným postupem se reakcí 4-deacetyl-VLB-C₃-karboxidu s bis(γ -amino)-propyldisulfidem získá bis[γ -(4-deacetyl-VLB-C₃-karboxamido)propyl]disulfid s následujícími fyzikálními charakteristikami:

Elementární analýza:

vypočteno: 3,72 % S,
nalezeno: 3,87 % S.

Molekulární spektrum:

m/e 841, 855.

Titrace (66% dimethylformamid):

pK_a' 5,20, 721.

IČ (ν , CHCl₃):

1730 a 1670 cm⁻¹.

¹³CNMR:

spektrum je stejné jako pro vindesin s tím, že obsahuje signál pro sekundární amid při 173,7 ppm a další signály při 42,0, 36,00 a 39,2 ppm.
Výtěžek činí 10 až 20 %.

Část B

Shora popsaným postupem se reakcí 4-deacetylleurosin-C₃-karboxazidu s cystaminem v molárním poměru 2 : 1 získá bis[β -(4-deacetylleurosin-C₃-karboxamido)ethyl]-disulfid s následujícími fyzikálními charakteristikami:

Hmotnostní spektrum:

m/e 825.

IČ (ν , CHCl₃):

1730 a 1670 cm⁻¹.

Titrace (66% dimethylformamid):

pK_a' 5,3 a 7,0.

Molekulová hmotnost (osmometricky):

1479 (vypočteno 1620).

¹³CNMR:

spektrum je analogické spektru vindesinu

s tím, že obsahuje signál pro sekundární amid při 173,7 ppm a další signály při 39,2 a 37,5 ppm.

Výtěžek činí 10 až 20 %.

Příklad 2

Příprava solí

Sulfáty shora uvedených amidů se připravují tak, že se příslušný amid rozpustí v absolutním ethanolu a pH vzniklého roztoku se 2% ethanolickou kyselinou sírovou nastaví na hodnotu zhruba od 3,0 do 3,5. Analogickým způsobem se připravují i další soli, včetně solí s anorganickými ionty, jako chloridů, bromidů, fosfátů, nitrátů apod., jakož i solí s organickými ionty, jako benzoátů, methansulfonátů, maleátů, tartrátů a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou účinné proti transplantovaným nádorům u myši in vivo. K průkazu této účinnosti sloučenin podle vynálezu se používá postup, při němž se testovaná látka aplikuje, obvykle intraperitoneálně, v různých předem určených dávkách každý den po dobu 9 až 10 dnů nebo každý čtvrtý den, po inokulaci nádorem.

V následující tabulce I jsou uvedeny výsledky pokusů, při nichž byly myši s transplantovaným Gardnerovým lymfosarkomem (GLS), nádorem mléčné žlázy C₃H, melanomem B16, leukémií P 1534 (J), leukémií P 388 nebo adenokarcinomem 755 ošetřovány sloučeninami obecného vzorce II. V prvním sloupci této tabulky je uveden název testované sloučeniny, v druhém sloupci pokusný nádor, v třetím sloupci dávkování a ve čtvrtém sloupci procentní hodnota inhibice růstu nádoru nebo prodloužení doby přežití.

Při používání nových sloučenin obecného vzorce II jako prostředků proti nádorovým onemocněním savců se účelně používá parenterálního způsobu podání, přičemž výhodná je intravenózní aplikace, i když u menších savců, jako u myši, je možno používat rovněž aplikaci intraperitoneální. K intravenózní aplikaci se používají isotonické roztoky obsahující 1 až 10 mg soli alkaloidové báze podle vynálezu v 1 ml. Účinné látky se aplikují v dávce od 0,01 do 1 mg/kg tělesné hmotnosti savce, s výhodou od 0,1 do 1 mg/kg, a to jednou nebo dvakrát týdně nebo každé dva týdny, v závislosti jak na účinnosti, tak na toxicitě účinné látky. Alternativní způsob, jak dospět k terapeutické dávce, je založen na ploše povrchu těla, přičemž se podává dávka od 0,1 do 10 mg/m² plochy povrchu těla savce, a to každých 7 nebo 17 dnů.

TABULKA I

Název sloučeniny	Nádor	Dávka v mg/kg × po- čet dnů	Procentní doba inhibice nebo prodloužení doby přežití
bis[β-(4-deacetyl-leurosin-C3- -karboxamido)ethyl]disulfid- disulfát	P 388	30 × 3 15 × 3	55 46
bis[β-(4-deacetyl-VLB-C3- -karboxamido)ethyl]disulfid- disulfát	GLS	0,4 × 9 1,2 × 3 0,9 × 3	43 až 100 62 až 93 34 až 46
	C3H	1,2 × 3 0,9 × 3	toxická dávka 31 až 36
bis[β-(4-deacetyl-VLB-C3- -karboxamido)ethyl]disulfid- disulfát	P 388	1,2 × 3 0,9 × 3 0,6 × 3	53 až 61 39 až 47 33 až 44
	755	1,6 × 3 1,2 × 3 0,9 × 3	60 67 až 68 34 až 54
	P 1534(IJ)	0,6 × 3 1,6 × 3 1,2 × 3 0,9 × 3 0,6 × 3	29 až 34 90 až 99 62 nebo toxická dávka 50 až 53 20 až 39
bis[β-(4-deacetyl-VLB-C3- -karboxamido)ethyl]disulfid- disulfát	B16	0,6 × 3 0,9 × 3 1,2 × 3	118 (7)* 86 (7) 24 (3)
bis[γ-(4-deacetyl-VLB-C3- -karboxamido)propyl]di- sulfid-disulfát	B16	0,6 × 3 0,9 × 3 1,2 × 3	99 (8) 61 (5) 68 (8)

Legenda:

*) V závorkách uveden počet neurčitých přežívajících exemplářů.

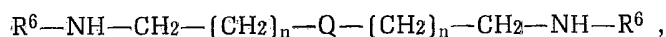
Při klinickém použití sloučeniny obecného vzorce II bude ošetřující lékař podávat účinnou látku podle vynálezu zpočátku stejnou cestou, ve stejných nosných látkách a pravděpodobně i proti stejným typům nádorů, jako se používají vinkristin nebo VLB. Při odchylkách v dávkování by měl být brán zřetel na rozdíl ve výši dávek, zjištěný při pokusech na experimentálních nádořech u myši, přičemž hladina dávek sloučenin obecného vzorce II je obecně srovnatelná s dáv-

kováním používaným při aplikaci vinkristinu a VLB proti nádorům citlivým na jednu nebo obě tyto sloučeniny. Při klinických testech, stejně jako v případě jiných prostředků působících proti nádorům, je třeba věnovat zvláštní pozornost účinku onkolytických sloučenin obecného vzorce II proti deseti „signálním“ nádorům uvedeným na straně 266 v publikaci „The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy“ (ed. Staquet, Futura Publishing Company, 1973).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Nový způsob výroby dimerních disulfidů indol-dihydroindolových derivátů z rodu

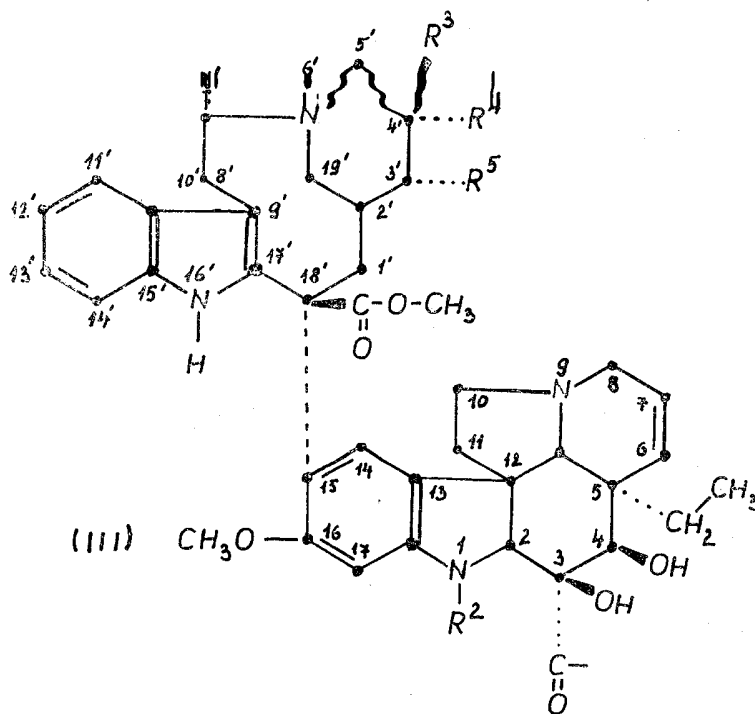
Vinca, spojených můstkem, obecného vzorce II,



(II),

ve kterém
každý ze symbolů R^6 představuje zbytek

indol-dihydroindolového alkaloidu obecného vzorce III,



kde

R^2 znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku,

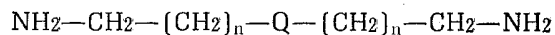
jeden ze symbolů R^3 a R^4 znamená hydroxylovou skupinu nebo atom vodíku a druhý představuje ethylovou skupinu, a R^5 znamená atom vodíku, nebo R^4 a R^5 společně tvoří α -epoxidový kruh a R^3 znamená ethylovou skupinu, a

Q je skupina S—S,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se azid obecného vzorce

R^6-N_3

nechá reagovat s diaminem obecného vzorce



ve kterém

Q představuje skupinu S—S, v poměru 2 moly sloučeniny obecného vzorce R^6-N_3 na každý mol diaminu shora uvedeného vzorce, načež se získaný produkt popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.