



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148655 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0139/83

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 519/04

(22) Indleveringsdag: 14 jan 1983

(24) Løbedag: 19 apr 1979

(41) Alm. tilgængelig: 14 jan 1983

(44) Fremlagt: 26 aug 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1606/79

(30) Prioritet: 20 apr 1978 US 899032

(71) Ansøger: ELI LILLY AND COMPANY; Indianapolis, US.

(72) Opfinder: George Joseph Cullinan; US, Koert Gerzon; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af derivater af 4-desacetyl-vincalencoblastin-C-3-carboxhydrazid

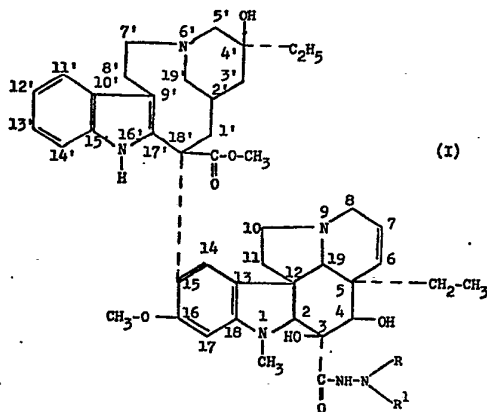
(57) Sammendrag:

hvori R er alkyl med 1 - 3 carbonatomer, β -hydroxyethyl, β -acetoxyethyl eller alkoxy-carbonyl med 1 - 3 carbonatomer, og R¹ er hydrogen, og når R er alkyl med 1 - 3 carbonatomer, er R¹ hydrogen eller methyl, fremstilles på i sig selv kendt måde.

Forbindelserne I er virksomme som tumor-inhiberende midler.

139-83

Derivater af 4-desacetyl-vincalencoblastin-C-3-carboxhydrazid med formlen



LV 148655 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte derivater af 4-desacetyl-vincalucoblastin-C-3-carboxhydrazid med den i krav 1's indledning anførte almene formel I, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Adskillige naturligt forekommende alkaloider, der kan udvindes fra *Vinca rosea*, har vist sig at være virksomme ved behandling af eksperimentelt fremkaldte sygdomme hos dyr. Blandt disse alkaloider kan nævnes leurosin (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 370 057), vincalucoblastin (vinblastin), der i det følgende betegnes som VLB (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 097 137), leuroformin (beskrevet i belgisk patentskrift nr. 811 110), leurosidin (vinrosidin) og leurocristin, der i det følgende betegnes vincristin (begge beskrevet i USA patentskrift nr. 3 205 220), deoxy-VLB "A" og "B" (beskrevet i Tetrahedron Letters, 783 (1958), 4-desacetoxyvinblastin (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 954 773), 4-desacetoxy-3'-hydroxyvinblastin (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 944 554), leurocolombin (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 890 325) og vincadiolin (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 887 565). To af disse alkaloider, VLB og vincristin, markedsføres nu som medikamenter til behandling af visse sygdomme, specielt leukæmisygdomme og lignende lidelser hos mennesker. Disse to markedsførte alkaloider indgives sædvanligvis ad intravenøs vej.

Den kemiske modifikation af Vinca-alkaloiderne har været forholdsvis begrænset. For det første er de involverede molekylstrukturer overordentlig komplicerede, hvorfor det er vanskeligt at gennemføre kemiske reaktioner, som ændrer en specifik funktionel gruppe i molekylet uden at indvirke på andre grupper. For det andet har man ud fra *Vinca rosea* fremstillet dimere alkaloider, som ikke besad

de ønskede kemoterapeutiske egenskaber, og en bestemmelse af disse alkaloiders struktur har ført til den konklusion, at disse "inaktive" forbindelser er nært beslægtede med de aktive alkaloider, idet de ofte kun afviger herfra ved stereokemien på et enkelt sted. Således synes den anti-neoplastiske aktivitet at være begrænset til meget specifikke grundstrukturer, og mulighederne for at opnå mere aktive medikamenter ved modifikation af disse strukturer synes at være tilsvarende små.

5 Blandt de vellykkede forsøg på at ændre fysiologisk virksomme alkaloider kan nævnes fremstillingen af 6,7-dihydro-VLB (beskrevet i USA patentskrift nr. 3 352 868) og udskiftningen af acetylgruppen ved VLB-ringsystemets carbonatom nr. 4 med højere alkanoylgrupper eller med ikke-

10 beslægtede acylgrupper (se USA patentskrift 3 392 173). Adskillige af disse C-4-derivater er i stand til at forlænge levetiden hos mus, der er podet med P1534-leukæmi. Man har endvidere fremstillet C-3-carboxamid- og C-3-

15 carboxhydrazidderivater af VLB, vincristin, vincadiolin og andre vinca-alkaloider, og disse derivater har vist sig at være virksomme ved behandling af svulster (se belgisk patentskrift nr. 813 168 og dansk fremlæggeskrift nr. 141 511). Disse forbindelser er overordentlig interessante, idet f.eks. 3-carboxamiderne af VLB

20 er mere virksomme over for Ridgeway's osteogene sarcoma og Gardner's lymphosarcoma end selve forbindelsen VLB, som er det fundamentale alkaloid, hvorefter disse carboxamider er afledt. Visse af disse amid-derivater har tilnærmelsesvis samme virkning som vincristin over for de

25 samme tumorer. Et af disse amider, 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxamid eller vindesin, underkastes løbende kliniske eksperimenter på mennesker, og det har vist sig, at forbindelsen er virksom over for visse leukæmi-fore-

30 komster. Hos mennesker synes vindesin at have en lavere grad af neuro-toxicitet end vincristin, og forbindelsen

35 er tydeligvis virksom over for vincristin-resistente

former for leukæmi.

I belgisk patentskrift nr. 813 168 og dansk fremlæggelseskrift nr. 141 511 omtales som nævnt også 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid som et virksomt anti-tumor-middel over for transplanterede tumorer hos mus. Forbindelsen har endvidere vist sig at være virksom over for Ridgeway's osteogene sarcoma, Gardner's lymphosarcoma og P1534 (J)-leukæmi.

Ovennævnte danske fremlæggelseskrift nr. 141 511 omtaler, foruden 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid, flere andre forbindelser, der er nært beslægtede med forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen. Disse kendte forbindelser har lignende virkninger som de her omhandlede forbindelser, men som det fremgår af den efterfølgende forsøgsrapport er de her omhandlede hidtil ukendte derivater af 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid mere aktive end de ovennævnte kendte forbindelser, eller de er effektive i lavere doser eller bliver virksomme på kortere tid.

I de omhandlede forbindelser med den almene formel I kan R betegne methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, β -hydroxyethyl, β -acetoxyethyl eller alkoxy-carbonyl, især ethoxy-carbonyl eller methoxycarbonyl.

Forbindelserne med formel I navngives som derivater af 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid. En systematisk navngivning af disse forbindelser burde omfatte betegnelsen "3-descarbomethoxy", men denne betegnelse er udeladt, idet den er implicit indeholdt i betegnelsen "C-3-carboxhydrazid", fordi C-3-carbomethoxygruppen i VLB er udskiftet. Man kan også anvende andre navngivningssystemer. F.eks. kan forbindelserne navngives som derivater af 4-desacetyl-VLB-23-desmethoxy-23-hydrazid, idet man her refererer til,

at methoxylgruppen ved C-23 er udskiftet med hydrazid. I midlertid foretrækkes det at navngive forbindelserne som derivater af C-3-carboxhydrazid.

Hydrazin indeholder to nitrogenatomer, som i et hydrazid nummereres på følgende måde: C-N¹-N²-H.

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \parallel \quad | \quad | \\ \text{C}-\text{N}^1-\text{N}^2-\text{H} \end{array}$$

Hydrazid-derivaterne fremstillet ifølge opfindelsen er alle N²-derivater.

Det som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid kan fremstilles ud fra 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid. Denne forbindelse kan fremstilles ved reaktion imellem hydrazin og VLB i overensstemmelse med den i belgisk patentskrift nr. 813 168 beskrevne fremgangsmåde. Ifølge denne fremgangsmåde opvarmes VLB og hydrazin i en lukket reaktionsbeholder under anvendelse af vandfri ethanol som opløsningsmiddel. Alternativt kan man omsætte 4-desacetyl-VLB med vandfri hydrazin under samme betingelser. Reaktionen imellem hydrazin og VLB tjener til at hydrolysere acetoxylgruppen ved C-4, og reaktionsproduktet bliver herved 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid, uanset om der anvendes VLB eller 4-desacetyl-VLB som udgangsmateriale. 4-Desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid kan derpå omdannes til det tilsvarende C-3-carboxazid i overensstemmelse med den i førnævnte belgiske patentskrift nr. 813 168 beskrevne fremgangsmåde, ved hvilken man behandler hydrazidet med nitrit i sur opløsning. Det herved fremstillede 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid kan derefter omsættes med de forskellige substituerede hydraziner som angivet i krav 1 til opnåelse af forbindelser med formel I. Såfremt der omsættes med N-(β-hydroxyethyl)hydrazin til opnåelse af det tilsvarende 4-desacetyl-VLB-C-3-[N²-(β-hydroxy)ethyl]carbox-

hydrazid, kan det tilsvarende β -acetoxyethylhydrazid-derivat fremstilles heraf ved acetylering.

Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

Fremstilling af udgangsmaterialer

5 (1) 4-Desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid

4-Desacetyl-VLB blev opvarmet i vandfri ethanol med et overskud af vandfri hydrazin i en lukket reaktionsbeholder ved omkring 60 °C i omkring 18 timer. Reaktionsbeholderen blev afkølet og åbnet, indholdet blev udtaget, og de flygtige bestanddele blev inddampet i vacuum. Den resulterende inddampningsrest, der bestod af 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid, blev opsamlet i methylenchlorid, og methylenchlorid-opløsningen blev vasket med vand. Methylenchlorid-fasen blev skilt fra og tørret, og methylenchloridet blev fjernet ved inddampning i vacuum. Inddampningsresten blev opløst i en 1:1 blanding af chloroform og benzen og chromatograferet over silicagel. Til udvikling af chromatogrammet anvendtes en eluent bestående af benzen, chloroform og triethylamin. De første chromatografiske fraktioner indeholdt uomsat 4-desacetyl-VLB. Efterfølgende fraktioner viste sig at indeholde 4-desacetyl-18'-descarbomethoxy-VLB-C-3-carboxhydrazid (tidligere beskrevet af Neuss et al., Tetrahedron Letters, 1968, 783). De følgende fraktioner, som ved tyndtlagschromatografi viste sig at indeholde 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxhydrazid, blev samlet, og opløsningsmidlet blev afdampet i vacuum. Det resulterende faste stof smeltede ved omkring 219-222 °C under dekomponering.

(2) 4-Desacetyl-VLB-C-3-carboxazid

30 Der fremstilledes en opløsning af 678 mg 4-desacetyl-VLB-

C-3-carboxhydrazid i 15 ml vandfri methanol. Til denne opløsning sattes omkring 50 ml 1 N saltsyre, og den resulterende opløsning blev afkølet til omkring 0 °C. Derpå tilsattes omkring 140 mg natriumnitrit, og den resulterende reaktionsblanding blev omrørt i 10 minutter, mens temperaturen blev holdt på omkring 0 °C. Ved tilsætning af natriumnitrit farvedes opløsningen mørkt rødbrun. Derefter blev reaktionsblandingen gjort basisk ved tilsætning af et overskud af kold 5% vandig natriumhydrogencarbonat. Den vandige opløsning blev ekstraheret tre gange med methylenchlorid, hvorved det dannede 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid opløstes i methylenchlorid-fasen. Opløsningen af 4-desacetyl-vinblastin-C-3-carboxazid i methylenchlorid kan almindeligvis anvendes uden yderligere rensning.

15 SLUTPRODUKTER

EKSEMPEL 1

Fremstilling af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-methylcarboxhydrazid

Til en opløsning bestående af ca. 1 g 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid i 150 ml methylenchlorid blev sat 20 ml CH₃NHNH₂. Reaktionsbeholderen blev lukket og hensat ved stuetemperatur i 6 timer. Methylenchlorid-opløsningen blev derefter ekstraheret flere gange med vand til fjernelse af overskydende CH₃NHNH₂, opløsningen blev tørret, og opløsningsmidlet blev inddampet i vacuum. Det herved dannede produkt (250 mg gyldentbrunt, amorft fast stof) var 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-methylcarboxhydrazid med følgende fysiske data:

M.S.: m/e = 782 (M⁺), 441, 355, 154
 30 I.R.: $\nu = 3450 \text{ cm}^{-1}$ (-N-H)
 1715 cm^{-1} (-COOCH₃)
 1655 cm^{-1} (-COONH-)

EKSEMPEL 2Fremstilling af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²,N²-dimethylcarboxhydrazid

5 Til en opløsning af omkring 1,5 g 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid i methylenchlorid blev sat 20 ml H₂NN(CH₃)₂. Reaktionsbeholderen blev lukket og hensat ved stuetemperatur i omkring 60 timer. Den resulterende opløsning blev inddampet til tørhed, og inddampningsresten blev opløst i methylenchlorid. Methylenchlorid-opløsningen blev ekstraheret 1 gang med fortyndet ammoniumhydroxid og herefter med vand til fjernelse af overskydende H₂NN(CH₃)₂. Derefter blev methylenchlorid-opløsningen tørret og inddampet til tørhed. Det resulterende pulver blev chromatograferet over silicagel og elueret med ethylacetat og methanol 10 (1:1). De fraktioner, som ved tyndtlagschromatografi (silicagel elueret med 1:1 ethylacetat:methanol) viste sig at indeholde det ønskede produkt, blev kombineret, og de kombinerede fraktioner blev inddampet til tørhed. Det herved dannede gyldentbrune, amorfe pulver bestod af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²,N²-dimethylcarboxhydrazid med følgende 20 fysiske karakteristika: Udbytte 250 mg.

M.S.: m/e = 796 (M⁺), 737, 455, 355, 154

I.R.: ν = 1715 cm⁻¹ (COO)

1670 cm⁻¹ (CON)

25 EKSEMPEL 3Fremstilling af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-(β -hydroxy)ethylcarboxhydrazid

Omkring 3 g 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid blev opløst i methylenchlorid, og der tilsattes 15 ml H₂NNHCH₂CH₂OH. 30 Reaktionsbeholderen blev lukket, og reaktionsblandingen

blev omrørt natten over ved stuetemperatur. Derefter ind-
dampedes blandingen, og inddampningsresten blev fordelt
imellem chloroform og vand. Chloroformopløsningen blev
vasket to gange med vand, tørret og inddampet til tørhed.
5 Det amorf pulver blev chromatograferet over silicagel
ved eluering med ethylacetat og methanol (1:1). De frak-
tioner, der ved tyndtlagschromatografi (silicagel elue-
ret med 1:1 ethylacetat:methanol) viste sig at indeholde
det ønskede produkt, blev kombineret, og de kombinerede
10 fraktioner blev inddampet til tørhed. Herved opnåedes
1 g af et gyldentbrunt, amorft pulver med følgende fysiske
karakteristika:

I.R.: $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (COO)
 1655 cm^{-1} (CON)

15 EKSEMPEL 4

Fremstilling af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-(β -acetoxy)ethyl-
carboxhydrazid

1624 mg 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-(β -hydroxy)ethylcarbox-
hydrazid blev opløst i 50 ml methylenchlorid. Til denne
20 opløsning blev sat 220 mg eddikesyreanhydrid. Reaktions-
beholderen blev lukket og hensat natten over ved stue-
temperatur. Reaktionsblandingen blev vasket med fortyn-
det ammoniumhydroxid og derefter med vand. Den resultere-
rende methylenchloridopløsning blev tørret og inddampet
25 til tørhed, og det amorf pulver blev chromatograferet
over silicagel. Chromatogrammet blev elueret med ethyl-
acetat og methanol (1:1). De fraktioner, der ved tyndt-
lagschromatografi på silicagel ved eluering med ethyl-
acetat og methanol (1:1) viste sig at indeholde det øn-
skede produkt, blev kombineret, og de kombinerede frak-
30 tioner blev inddampet til tørhed. Herved opnåedes 215 mg
af et gyldentbrunt, amorft pulver, der bestod af 4-des-

acetyl-VLB-C-3-N²-(β-acetoxy)ethylcarboxhydrazid med følgende fysiske karakteristika:

M.S.: m/e = 854 (M⁺), 795, 651, 513, 355, 154

EKSEMPEL 5

5 Fremstilling af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-ethoxycarbonylhydrazid

Omkring 900 mg 4-desacetyl-VLB-C-3-carboxazid blev opløst i methylenchlorid. Til denne opløsning blev sat 1 g H₂NNHCOC₂H₅ opløst i methylenchlorid. Reaktionsbeholderen

"

O

10 blev lukket og hensat ved stuetemperatur natten over. Derefter blev reaktionsblandingen inddampet til tørhed, og inddampningsresten blev fordelt mellem methylenchlorid og vand. Methylenchloridfasen blev vasket to gange med vand, tørret og inddampet til tørhed. Det resulterende gyldentbrune, amorfe pulver bestående af 4-desacetyl-VLB-C-3-N²-ethoxycarbonylhydrazid blev omdannet til det tilsvarende svovlsyresalt ved at opløse det amorfe pulver i vandfri ethanol og derefter indstille pH til omkring 4 ved hjælp af 2% svovlsyre i absolut alkohol. Herved udfældede sulfatet, som derefter blev opsamlet ved filtrering og tørret. Det resulterende produkt var et gyldentbrunt, amorft pulver (104 mg), hvis smeltepunkt ikke kunne bestemmes.

15

20

Forbindelserne med formel I virker inhiberende på væksten af transplanterede tumorer hos mus. Aktiviteten af de omhandlede forbindelser blev eftervist ved at indgive disse til mus, normalt ad intraperitoneal vej i en bestemt dosering i 7-10 dage. Størrelsen af tumoren blev målt efter 3 eller 7 dage. I den efterfølgende tabel I er anført resultaterne af de udførte forsøg,

25

30

i hvilke mus med transplanterede tumorer blev vellykket behandlet med en forbindelse med formel I. Kolonne 1 i tabellen giver navnet på den undersøgte forbindelse, kolonne 2 angiver arten af den transplanterede tumor, kolonne 3 angiver dosisniveauet og det antal dage, hvor doseringen blev indgivet, og kolonne 4 angiver den procentvise inhibering af tumurvæksten (ROS er en forkortelse for Ridgeway's osteogene sarcoma og GLS for Gardner's lymphosarcoma).

TABEL I

Forbindelse	Tumor	Dosis mg/kg x dage	% inhibering	
			3 dage	7 dage
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² -methylcarboxhydrazid	GLS	0,25-0,5 x 10	toxisk	toxisk
		0,125 x 10	83	53
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² ,N ² -dimethylcarboxhydrazid	GLS	0,5 x 10	toxisk	toxisk
		0,25 x 10	100	--
		0,125 x 10	100	93
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² -(β-hydroxy)ethylcarboxhydrazid	GLS	0,5 x 10	toxisk	
		0,5 x 7	90	
		0,3 x 7	20	
		0,25 x 10	100	40
		0,125 x 10	77	37
		0,2 x 7		
		0,3 x 9	17	
		0,2 x 9	100	
		0,1 x 9	0	
		0,5 x 10	toxisk	
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² -(β-acetoxy)ethylcarboxhydrazid	GLS	0,5 x 10	100	100
		0,25 x 10	100	73
		0,125 x 10	74	26
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² -ethoxycarbonylcarboxhydrazid	GLS	0,4 x 7	93	
		0,2 x 7	100	
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² -ethoxycarbonylcarboxhydrazid	ROS	0,4 x 10	toxisk	
		0,2 x 10	66	
4-desacetyl-VLB-C-3-N ² -(β-acetoxy)ethylcarboxhydrazid	ROS	0,5 x 10	toxisk	
		0,3 x 10	14	
		0,2 x 10	0	

TABEL I (fortsat)

<u>Sammenlignings- forbindelser*</u>	<u>Tumor</u>	<u>Dosis mg/kg x dage</u>	<u>% inhibering</u>
4-desacetyl-VLB-C-3- carboxhydrazid	GLS	0,2-0,6 x 7-10	73 - 100
4-desacetyl-VLB-"B"- C-3-carboxhydrazid	GLS	0,6 x 7	77
4-desacetyl-VLB-C-3- carboxamidsulfat	GLS	0,15-1,0 x 10	79 - 100
4-desacetyl-VLB-C-3-N- (3,4-dihydroxyphenylethyl)- carboxamidsulfat	GLS	0,4 x 7 0,2 x 7 0,1 x 7	36 16 10

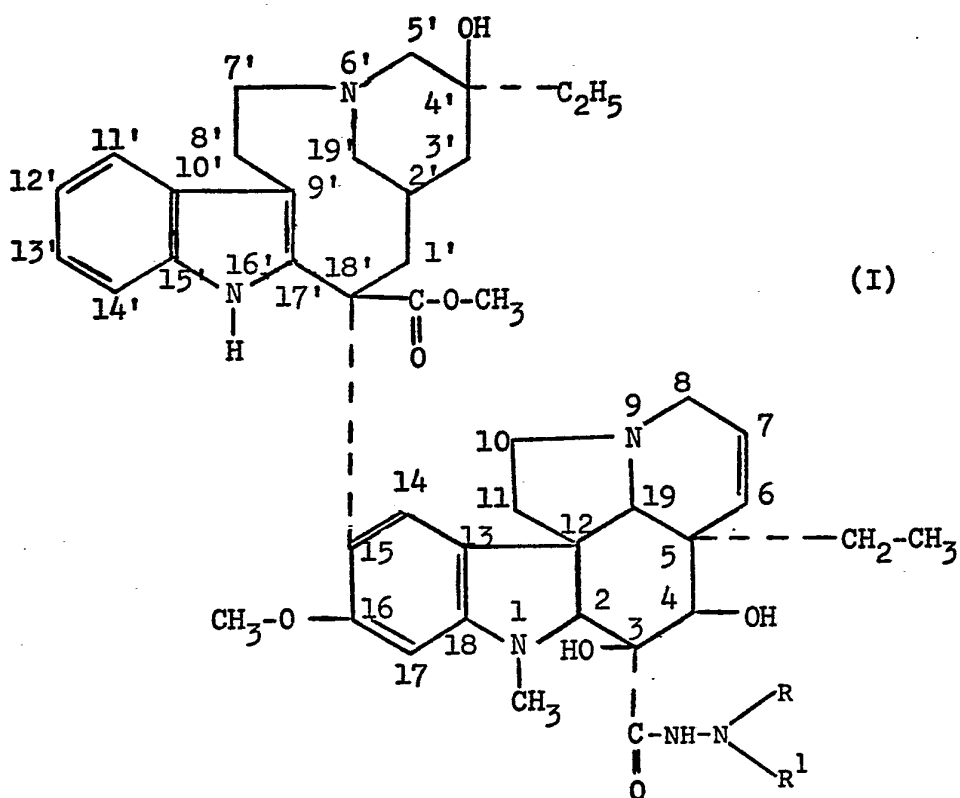
* kendt fra dansk fremlægge-
sesskrift nr. 141 511.

Når hydrazid-derivaterne med formel I anvendes som anti-neoplastiske midler, anvendes den parenterale indgivelsesvej. Til dette formål benyttes isotoniske opløsninger, der indeholder 1-10 mg pr. ml af en forbindelse med formel I. Forbindelserne indgives i en mængde på mellem 0,01 og 1 mg pr. kg legemsvægt og fortrinsvis mellem 0,1 og 1 mg pr. kg legemsvægt 1 eller 2 gange om ugen eller 1 eller 2 gange hver anden uge i afhængighed af såvel aktiviteten som toxiciteten af den pågældende forbindelse. En anden metode til fastsættelse af den terapeutiske dosis baseres på arealet af patientens legemsoverflade, idet der benyttes en mængde på mellem 0,1 og 10 mg pr. kvadratmeter legemsoverflade hver syvende eller fjortende dag.

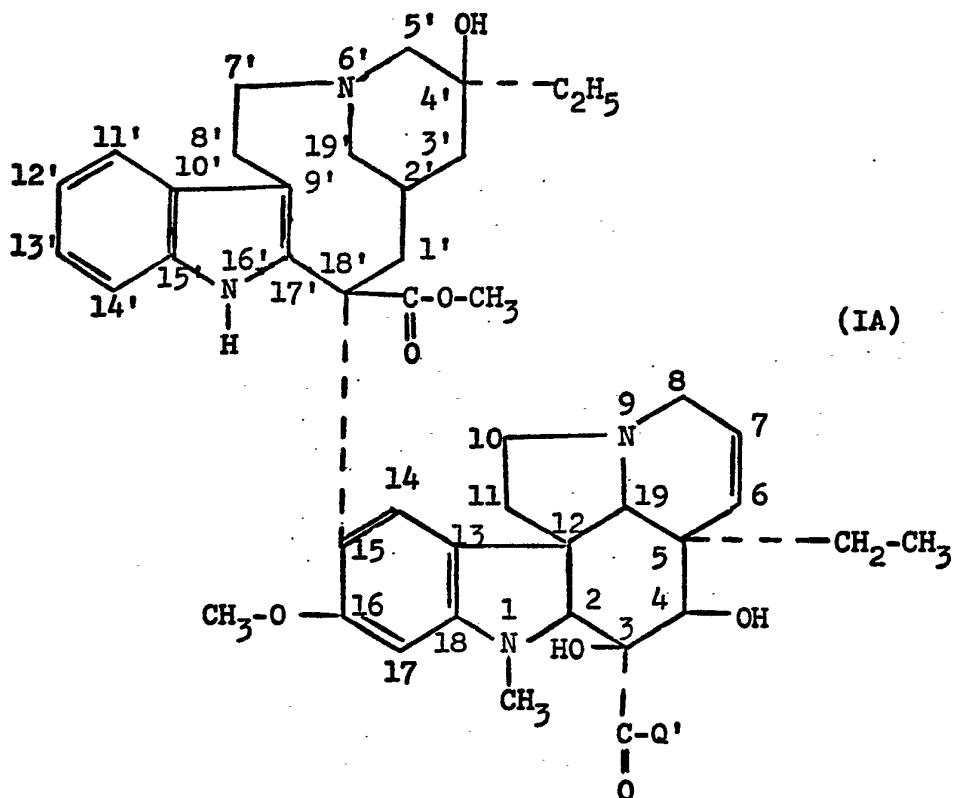
En klinisk undersøgelse af en forbindelse med formel I kan gennemføres i overensstemmelse med en procedure foreslået af S. K. Carter i et afsnit med overskriften "Study Design Principles for the Clinical Evaluation of New Drugs as Developed by the Chemotherapy Programme of the National Cancer Institute", der findes på side 242-289 i bogen "The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy", redigeret af Maurice Staquet (Futura Publishing Co., New York, 1973).

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af derivater af 4-desacetyl-vincaleucoblastin-C-3-carboxhydrazid med den almene formel:



5 hvori R er alkyl med 1-3 carbonatomer, β -hydroxyethyl, β -acetoxyethyl eller alkoxy-carbonyl med 1-3 carbonatomer, og R^1 er hydrogen og, når R er alkyl med 1-3 C-atomer, tillige methyl, k e n d e t e g n e t v e d, at man om-sætter et 4-desacetyl-vincaleucoblastin-C-3-derivat med formelen:



hvor Q' er N_3 , i et inert opløsningsmiddel, med $H_2NN \begin{matrix} R \\ R^1 \end{matrix}$,

hvor R er alkyl med 1-3 C-atomer, β -hydroxyethyl, β -acetoxyethyl eller alkoxy-carbonyl med 1-3 C-atomer i alkoxygruppen, og R^1 er hydrogen eller, når R er alkyl med 1-3 C-atomer, tillige methyl, eventuelt efterfulgt af en acetylering, når R er β -hydroxyethyl.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 4-desacetyl-vincalocoblastin-C-3- N^2 -methylcarboxhydrazid, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 4-desacetyl-vincalocoblastin-C-3-carboxazid med methylhydrazin.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 4-desacetyl-vincalocoblastin-C-3- N^2, N^2 -dimethylcarbox-

hydrazid, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3-carboxazid med N^2, N^2 -dimethylhydrazin.

5 4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3- N^2 -(β -hydroxy)ethyl-carboxhydrazid, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3-carboxazid med N^2 (β -hydroxyethyl)hydrazin.

10 5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3- N^2 (β -acetoxy)ethyl-carboxhydrazid, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3-carboxazid med N^2 -(β -hydroxyethyl)hydrazid efterfulgt af en reaktion med eddikesyreanhydrid.

15 6. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3- N^2 -ethoxycarbonylhydrazid, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 4-desacetyl-vincalécoblastin-C-3-carboxazid med N^2 -ethoxycarbonylhydrazin.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1787/74 (patent nr. 141511).