

30 ENE 1965

P.- 28.370

nº 67.049  
US. Serial nº 404.928  
Case X 2772 (Filed October 19, 1964)



308765

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

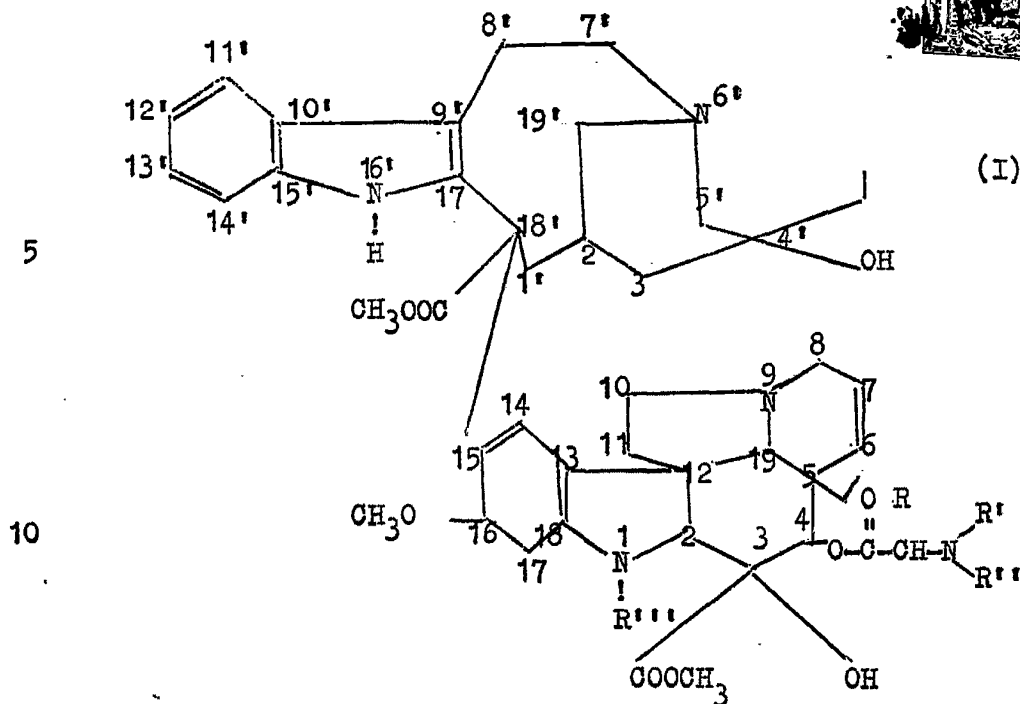
a nombre de ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 740 South Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de America, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS ESTERES ALFA-SUSTITUIDOS, ALFA-AMINO-ACILADOS DE CIERTOS INDOLES POLINUCLEARES DESACILADOS"

---

La presente invención se refiere a nuevos ésteres alfa-sustituidos alfa-amino-acilados de ciertos indoles polinucleares desacilados, y a métodos nuevos, útiles para preparar tales ésteres.

5                    Los compuestos proporcionados por la presente invención se pueden representar por la fórmula siguiente:

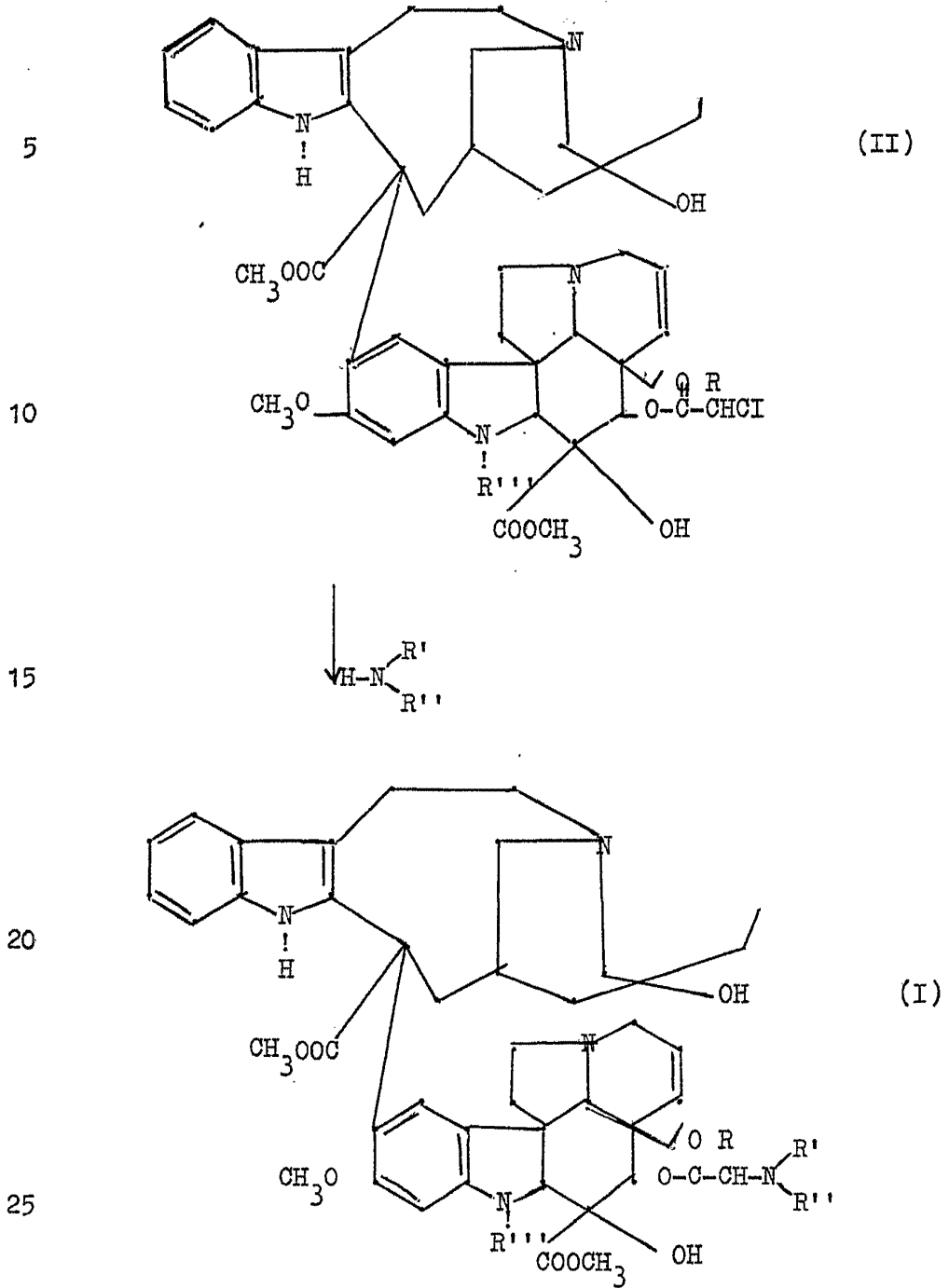


donde R es un miembro del grupo que consta de hidrógeno,  
 15 alcoholo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>; cicloalcoholo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>; arilo monocíclico  
 y arilo bicíclico; R', considerado aisladamente, es un miem-  
 bro del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y  
 cicloalcoholo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>; R'', considerado aisladamente, es  
 alcoholo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>; R' y R'', considerados conjuntamente con  
 20 el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un miembro  
 del grupo que consta de pirrolidona, piperidino, piperazino,  
 morfolino, 4-(alcoholo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>)piperazino, 4-(alcoholo C<sub>1</sub> a  
 C<sub>5</sub> hidroxio-sustituido) piperazino, y 4-(arilo monocíclico)  
 piperazino; y R''' es un miembro del grupo que consta de  
 25 H-CO-, alcoholo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y (alcoholo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>)-CO-. Tambien  
 se incluyen dentro del ámbito de la presente invención las  
 sales no tóxicas de las anteriores aminas.

Los compuestos representados por la anterior fór-  
 mula (I) se preparan haciendo reaccionar compuestos de fór-  
 30 mula (II), expuesta a continuación con un compuesto amino  
 sustituido de forma adecuada, tal como se ilustra mediante

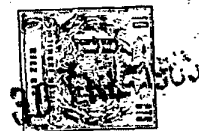


el siguiente esquema de reacción:



donde R, R', R'' y R''' tienen el mismo significado que antes.

30 En las fórmulas anteriores, cuando R, R', R'' y R'''



representan grupos alcohilo  $C_1$  a  $C_5$ , pueden representar, a título de ilustración, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-amilo, ter-amilo, neopentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, y 3-metil-2-butilo.

5 Cuando R o R' representan un grupo cicloalcohilo  $C_3$  a  $C_8$ , puede ser, a título de ilustración, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

10 Cuando R'' representa (alcohilo  $C_1$  a  $C_5$ )-CO-, cualquiera de los grupos anteriores usados para ilustrar alcohilo  $C_1$  a  $C_5$  se puede unir al radical CO, produciendo así grupos acilo típicos tales como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, trimetilacetilo, y similares. Cuando R representa un arilo monocíclico o bicíclico, el término "arilo" incluye todos aquellos radicales monocíclicos y bicíclicos que satisfacen

15 los criterios usuales de aromaticidad, incluyendo fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, indanilo, tianaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pteridilo, y similares. También se incluyen dentro del ámbito del término "arilo", tal como se usa en la presente

20 exposición, los grupos arilo que contienen los sustituyentes usuales en cualquiera de las posiciones disponibles en el anillo arílico, incluyendo tales sustituyentes halógenos tales como fluor, cloro, bromo y yodo; alcohilo  $C_1$  a  $C_5$ ; alqueno  $C_2$  a  $C_5$ , incluyendo alilo, metalilo, crotilo y similares

25 amino; (alcohol  $C_1$  a  $C_5$ ) amino; di(alcohol  $C_1$  a  $C_5$ ) amino; alcohilo inferior halo-sustituido, donde los halógenos son aquellos relacionados anteriormente, incluyendo tales grupos el fluorometilo, pentafluoroetilo, beta-cloroetilo, triclorometilo y similares; ciano; carboxilo; carboxialcohilo  $C_1$  a  $C_5$ ;

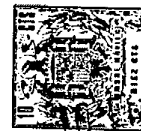
30 alcoxi  $C_1$  a  $C_5$ ; etc. En todas las agrupaciones anteriores,



"alcohilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>" incluye los mismos radicales relacionados anteriormente a fin de ilustrar el ámbito del término R, R' R" y R".

5 Cuando R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que estan unidos, forman un anillo de piperazina que lleve en la posición 4 un sustituyente distinto de hidrógeno, las 4-(alcohilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>)-piperazinas, las 4-(alcohilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> hidroxí-sustituido)-piperazinas y las 4-(arilo monocíclico)-piperazinas se exponen específicamente como ilustrativas de estas piperazinas 4-sustituidas. Tal como aquí se emplean, los 10 términos "alcohilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y "arilo monocíclico" incluyen los mismos radicales empleados anteriormente para ilustrar los términos en unión a las definiciones de R, R', R" o R". El término "alcohilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> hidroxí-sustituido" incluye a todos 15 los anteriores grupos alcohilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cuando están sustituidos con hidroxí en cualquier posición disponible de la cadena alcohólica, incluyendo grupos tales como 2-hidroxietileno, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxí-2-pentilo, 2-hidroxí-1,1-dimetil-etilo y similares.

20 En lo que se refiere a la nomenclatura genérica de los compuestos representados por la anterior fórmula (I), cuando R" es metilo los compuestos pertenecen a la serie de la vincalucoblastina (vinblastina), y son ésteres de la desacetil vincalucoblastina, que se mencionará en lo sucesivo como desacetil VLB. En la anterior fórmula (I), cuando R" 25 es formilo, los compuestos así representados pertenecen a la serie de la leurocristina (vincristina), y se mencionan como ésteres de desacetil leurocristina, que se mencionará en lo sucesivo como desacetil LCR. Los compuestos representados 30 por la anterior fórmula (II), en los que R" sea distinto de



metilo o formilo, no corresponden a ningun alcaloide conocido y no se dispone de nombre genérico para describirlos. Se preparan alcoholando o acilando el cloroacetato de desmetil desacetil VLB, con un agente adecuado de alcoholación o acilación. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar el cloroaceta-  
5 to de desmetil desacetil VLB con anhídrido acético, a temperaturas ambiente, para producir cloroacetato de N-acetil desmetil desacetil VLB. Se pueden usar otros agentes de acilación tales como anhídrido propiónico, anhídrido butírico o  
10 una mezcla de anhídridos del ácido trifluoro y esteárico, para preparar el derivado N-acílico correspondiente, de forma similar. Análogamente, se puede hacer reaccionar cloroacetato de desmetil desacetil VLB con acetaldehído, en presencia de hidrógeno y un catalizador de platino, para producir clo-  
15 roacetato de N-etil desmetil desacetil VLB. Se pueden usar otros reactivos corrientes de alcoholación, para producir homólogos superiores del compuesto anterior, tal como por ejemplo, los derivados N-n-propílico, N-n-butílico, N-isobutílico, N-isoamílico y similares.

20 Tambien se incluyen dentro del ámbito de la presente invención las sales de los alcaloides del indol dimérico, representadas por la anterior fórmula (I), formadas con ácidos no tóxicos. Entre tales ácidos no tóxicos se incluyen el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido  
25 fosforoso, ácido bórico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succinico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico y similares. Debido a la facilidad con que se hidrolizan diversas agrupaciones de los indoles diméricos de la presente invención, la preparación de sales se ha de emprender con un  
30 cuidado considerablemente mayor de lo que es corriente con



las bases orgánicas usuales. Por ejemplo, la sal sulfato de uno de los compuestos de la presente invención se puede preparar disolviendo la base libre en etanol o en metanol acuoso añadiendo luego a esta solución una cantidad equivalente de una solución al 1% de ácido sulfúrico en el mismo disolvente. Cuando se esté empleando un sistema disolvente acuoso, el ácido diluido se puede añadir hasta que se alcance un pH previamente determinado. Después se aísla la sal de adición de ácido, por evaporación del disolvente a vacío, teniendo cuidado de evitar cualquier calentamiento excesivo.

Se pueden preparar otras sales no tóxicas adaptando el método anterior a un ácido determinado, teniendo cuidado de evitar cualquier condición que pudiera tener como resultado la hidrólisis de uno o más grupos éster presentes en el alcaloide de indol dímérico.

Según la ecuación anterior, el cloroacetato de desacetil VLB, o cloroacetato de desacetil LCR, o un cloroacetato de un compuesto desacetilico en el que R''' sea distinto de metilo o formilo, se hace reaccionar con un exceso de una amina primaria o secundaria, representada por la fórmula

$$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{array}$$

(donde R' y R'' tienen el mismo significado que antes) en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, tetracloruro de carbono, etanol, acetato de etilo y benceno. Durante esta reacción precipita la sal clorhidrato de la amina, y se separa por filtración. El aminoacetato de desacetil VLB, o aminoacetato de desacetil LCR, o aminoacetato similar, así formado, se aísla por métodos usuales que implican, por ejemplo, disolver el compuesto deseado en una fase acuosa ácida, extraer la fase acuosa ácida con un disolvente inmiscible con el agua, hacer básica la fase acuosa, seguido por extracción



del nuevo compuesto alcaloide en un disolvente orgánico  
inmiscible con el agua, separación de la capa orgánica, y  
recuperación del compuesto deseado, como residuo, después  
de la evaporación del disolvente. El nuevo derivado de al-  
5 calcoide así obtenido se purifica más, ya sea por cromatogra-  
fia o convirtiendo la base alcaloide libre en una sal de áci-  
do mineral, y recristalizando esta sal, o por otro método  
adecuado. Otro método disponible para la purificación de las  
bases libres preparadas por los métodos anteriormente esque-  
10 matizados son los métodos de extracción por gradiente de pH.

Los compuestos ilustrativos que se pueden preparar  
según el método anterior incluyen los siguientes: alfa-fenil  
glicinato de N,H-dimetil desacetil VLB, glicinato de N,N-die-  
til desacetil LCR, glicinato de N-metil-N-isopropil 1-etil  
15 desmetil desacetil VLB, alfa-ciclopropilglicinato de N,N-di-  
n-amil desacetil VLB, leucinato de N-tero-amil 1-acetil des-  
metil desacetil VLB, alfa-(2-naftil)-glicinato de N-tero-bu-  
til desacetil LCR, alfa-ciclohexilglicinato de N-metil-N- iso-  
propil 1-isobutiril desmetil desacetil VLB, tirosinato de N-  
20 ciclooctil 1-valeril desmetil desacetil VLB, alfa-morfolino  
acetato de desacetil VLB, alfa-(4-metilpiperazino)-tirosina-  
to de 1-(3-metil-2-butil)-desmetil desacetil VLB, alfa-(clo-  
rofenil)-alfa-piperidinoacetato de desacetil VLB, alfa-pirro-  
lidinoacetato de desacetil VLB, y similares.

25 Los compuestos proporcionados por la presente in-  
vención son útiles para aliviar el efecto de debilitación de  
estados malignos, por ejemplo leucemia.

La actividad fisiológica de los compuestos de la  
presente invención se demuestra por el hecho de que los com-  
30 puestos prolongan mucho la vida de ratones DBA/2 inoculados



con una dosis letal de células de leucemia p-1534. La tabla siguiente expone los resultados de ciertos ensayos en los que los compuestos de la presente invención demostraron esta conveniente utilidad. En la tabla, la columna 1 presenta el sustituyente R de la fórmula (I); la columna 2 el sustituyente R'; la columna 3 el sustituyente R"; la columna 4 el sustituyente R'''; la columna 5 el nivel de la dosis; y la columna 6 el tanto por ciento de prolongación de la vida de los ratones tratados, en comparación con la de un grupo de ratones de control, a los que solo se había inyectado el vehículo farmacéutico concretamente usado para la inyección de la droga activa.

TABLA I

	R	R'	R''	R'''	Nivel de dosis en mg/kg	% de prolongación
15	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5	5 supervivientes de 5
	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	7,5	100%
	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>	3	24%
	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	15	127%
20	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>   CH	CH <sub>3</sub>	3,75	201% + 4 supervivientes de 5.
	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	15	78%
	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	15	30%
25	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	3	187% + 3 supervivientes de 5.

Los compuestos de la presente invención están muy relacionados con los agentes oncolíticos probados, vinblastina y vincristina, así como con los alcaloides experimental-



mente útiles, vinleurosina y vinrosidina. Los compuestos de la presente invención proporcionan un amplio intervalo de posibles sustituyentes que reemplazan a un grupo acetilo en la molécula de vinblastina o vincristina.

5 Preparación del material de partida 4-cloroacetato de desacetil VLB.

Se disolvieron 8 g de vincaleucoblastina en 1 litro de una solución de metanol anhidro saturado, a 0°C, con cloruro de hidrógeno anhidro. La mezcla se agitó durante  
10 aproximadamente 0,5 horas, para realizar la solución. Después se acopló al recipiente que contenía la solución un tubo de secado con cloruro cálcico, y se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la solución a vacío, y se disolvió en agua la goma residual. Se añadió  
15 hielo machacado a la solución acuosa, y la solución se hizo básica con hidróxido amónico acuoso. El alcaloide insoluble que se separó se extrajo con cloruro de metileno y, después de la evaporación a vacío del cloruro de metileno, la mezcla residual se cristalizó en una mezcla metanol/agua.  
20 Los cristales de color de ante que se obtuvieron se disolvieron en 30 ml de metanol, se añadió agua hasta que se enturbió la solución, y se ajustó el pH hasta un pH igual a 3,0, con ácido sulfúrico al 1%. La solución resultante se evaporó a vacío, con adiciones intermitentes de benceno,  
25 para secar azeotrópicamente la sal. El sulfato de desacetil vincaleucoblastina así obtenido se purificó por recristalización en etanol.

Se disolvieron 300 mg de sulfato de desacetil vincaleucoblastina en agua, se hizo básica la mezcla con hidróxido amónico, y la desacetil vincaleucoblastina que se separó  
30



se extrajo con cloruro de metileno. Se evaporó a vacío el cloruro de metileno, se añadieron varias porciones de 10 ml de benceno, y se evaporaron a vacío, para secar azeotrópicamente el material. El residuo amorfo se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 300 mg de anhídrido cloroacético. Se dejó reposar la solución durante la noche, después de lo cual se añadieron 10 ml de metanol para destruir cualquier exceso de anhídrido. Se dejó reposar la mezcla 2 horas, y luego se evaporó a vacío. El residuo de producto acilado se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno, y la solución en cloruro de metileno se lavó rápidamente con hidróxido amónico acuoso diluido y frío. Se evaporó a vacío el cloruro de metileno, y el residuo se disolvió en 20 ml de metanol que contenía 5 ml de agua. Se añadió a la solución 1 g de gel de sílice, de grado cromatográfico, y se agitó la mezcla durante 6 horas, hidrolizándose así al compuesto 3-hidróxi, cualquier compuesto 3-cloroacetato que se hubiera formado durante el procedimiento de acilación. Se separó el gel de sílice por filtración, y se lavó repetidamente con metanol caliente. Se combinaron los filtrados, y se concentraron a vacío, hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. El concentrado se hizo alcalino con hidróxido amónico acuoso diluido, y la mezcla alcalina acuosa se extrajo rápidamente con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno se evaporó a vacío hasta sequedad, y el residuo amorfo, que comprendía 4-cloroacetato de desacetil vincaleucoblastina, se disolvió en 25 ml de éter, con lo que se separó lentamente por cristalización el 4-cloroacetato de desacetil vincaleucoblastina cristalino. El material cristalino se separó por filtración y se secó al aire.

30 1955



La presente invención se ilustra más mediante los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1

5

Glicinato de N,N-dimetil desacetil VLB

Se disolvieron 500 mg de cloroacetato de desacetil VLB en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 4 ml de una solución de dimetilamina al 25% en tetrahidrofurano, y la solución resultante se dejó permanecer durante la noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración un precipitado de clorhidrato de dimetilamina, producido como producto secundario de la reacción, y el filtrado, que contenía glicinato de N,N-dimetil desacetil VLB, se evaporó hasta sequedad a vacío. Se añadieron 50 ml de agua al residuo, y la solución acuosa se hizo básica por adición de un exceso de hidróxido amónico 14 N. Un glicinato de N,N-dimetil desacetil VLB que fué insoluble en la capa alcalina se extrajo con dicloruro de metileno. La capa de dicloruro de metileno se separó y secó, y se eliminó el disolvente de la misma, por evaporación a vacío. El residuo, que comprendía glicinato de N,N-dimetil desacetil VLB; se cristalizó en éter.

El glicinato de N,N-dimetil desacetil VLB cristalino se disolvió en una mezcla de metanol y agua. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 1,8 con ácido sulfúrico al 1%. La evaporación hasta sequedad de la solución resultante, a vacío, produjo sulfato de glicinato de N,N-dimetil desacetil VLB como residuo. El residuo se purificó cristalizándolo con una mezcla de metano y etanol.

30

Se preparó glicinato de N,N-dietyl desacetil VLB,



sustituyendo en el método anterior la dimetilamina por dietilamina.

5 Se preparó glicinato de N-etil-N-n-propil desacetil VLB, sustituyendo en el método anterior la dimetilamina por N-etil-n-propilamina.

### Ejemplo 2

10 Alfa-(4-fenilpiperazino)acetato de desacetil VLB  
Siguiendo el método del Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloroacetato de desacetil VLB con 4-fenilpiperazina, produciendo alfa-(4-fenilpiperazino)acetato de desacetil VLB. Este compuesto se cristalizó con una mezcla de dicloruro de metileno y éter, y el producto cristalino se sometió a cromatografía sobre alúmina grado II. Se combinaron las fracciones cromatográficas que mostraban la presencia de una mancha única en cromatografía en capa delgada sobre alúmina, y se volvieron a cristalizar con una mezcla de dicloruro de metileno y éter.

15  
20 La sal sulfato del alfa-(4-fenilpiperazino)acetato de desacetil VLB se preparó por el método del Ejemplo 1, y produjo un material cristalino a partir de una mezcla de etanol y metanol.

25 Se preparó alfa-piperazinoacetato de desacetil VLB, de la misma forma, haciendo reaccionar piperazina y cloroacetato de desacetil VLB. El compuesto se aisló y purificó por el método del Ejemplo 1, y la sal sulfato correspondiente se preparó por el método del mismo ejemplo. El sulfato de alfa-piperazinoacetato de desacetil VLB así preparado  
30 se cristalizó con etanol.

308765

De la misma forma, se preparó alfa-4-(beta-hidroxi-  
xietil) piperazino/acetato de desacetil VLB, por reacción  
entre 4-(beta-hidroxi)etil)piperazina y cloroacetato de desa-  
cetil VLB. El producto de reacción solo produjo una mancha  
5 única en cromatografía en capa delgada. También se preparó  
un sulfato cristalino por el método del Ejemplo 1.

Se preparó alfa-(4-metilpiperazino)acetato de desa-  
cetil VLB, haciendo reaccionar 4-metilpiperazino con cloroa-  
cetato de desacetil VLB. Por el método del Ejemplo 1 se pre-  
10 paró una sal sulfato cristalina, soluble en agua, del alfa-  
(4-metilpiperazino)acetato de desacetil VLB.

Ejemplo 3

15 Glicinato de N-metil-N-ciclopropil desacetil VLB  
Se hizo reaccionar cloroacetato de desacetil VLB  
con N-metil ciclopropilamina, por el método del Ejemplo 1,  
salvo en que la mezcla de reacción se dejó permanecer a tem-  
peratura ambiente durante aproximadamente 48 horas, y al fi-  
20 nal de este periodo se calentó durante aproximadamente 1 hora  
a 50°C. El producto se aisló por el método del Ejemplo 1, y  
se sometió a cromatografía en una columna de alúmina grado II,  
usando benceno/cloroformo 9:1 como eluyente. Las primeras  
fracciones de la columna cromatográfica se combinaron y eva-  
25 poraron hasta sequedad a vacío. La sal sulfato del glicinato  
de N-metil-N-ciclopropil desacetil VLB así preparado se for-  
mó disolviendo glicinato de N-metil-N-ciclopropil desacetil  
VLB en etanol, y añadiendo ácido sulfúrico etanólico al 1%  
hasta que el pH de la solución original se hubo disminuido  
30 hasta aproximadamente 3,5. La evaporación de los disolventes



a vacío produjo un residuo de sulfato de glicinato de N-metil-N-ciclopropil desacetil VLB, que se cristalizó con una mezcla de metanol y etanol.

5

#### Ejemplo 4

Alfa-morfolinoacetato de desacetil VLB

Siguiendo el método del Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloroacetato de desacetil VLB con morfolina, en solución en tetrahidrofurano. El alfa-morfolinoacetato de desacetil VLB se aisló y purificó por el procedimiento del Ejemplo 1. La sal sulfato correspondiente se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1.

15

#### Ejemplo 5

Alfa-piperidinoacetato de desacetil VLB

Siguiendo el método del Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloroacetato de desacetil VLB con piperidina, en solución tetrahidrofurano. El alfa-piperidinoacetato de desacetil VLB así preparado se aisló y purificó por el método del Ejemplo 1. La sal sulfato correspondiente se preparó por el método del Ejemplo 1.

25

#### Ejemplo 6

Alfa-pirrolidinoacetato de desacetil VLB

Siguiendo el método del Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloroacetato de desacetil VLB con pirrolidina, en solución en tetrahidrofurano, produciendo alfa-pirrolidinoacetato de desacetil VLB, que se separó y purificó por el método



del mismo ejemplo. El alfa-pirrolidinoacetato de desacetil VLB así preparado se recristalizó con benceno. Se preparó una sal sulfato cristalina, por el método del Ejemplo 1.

5

Ejemplo 7

Glicinato de N-metil desacetil VLB

10 Siguiendo el método del Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloroacetato de desacetil VLB con N-metilamina, en solución en tetrahidrofurano, produciendo glicinato de N-metil desacetil VLB, que se aisló y purificó por el método del Ejemplo 1.

Se preparó la sal sulfato correspondiente, por el método del Ejemplo 1.

15

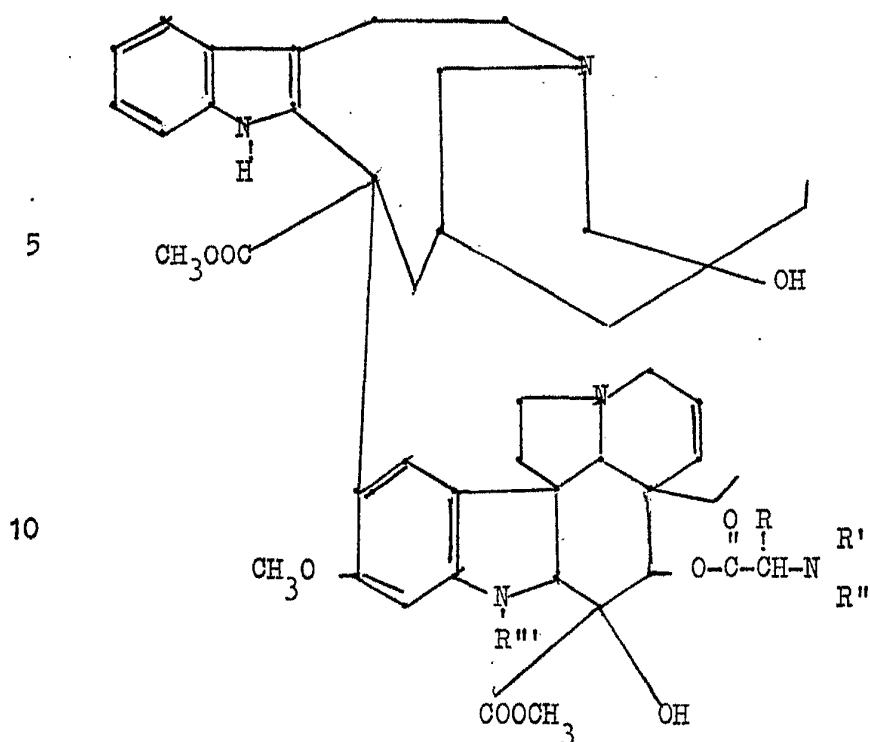
N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

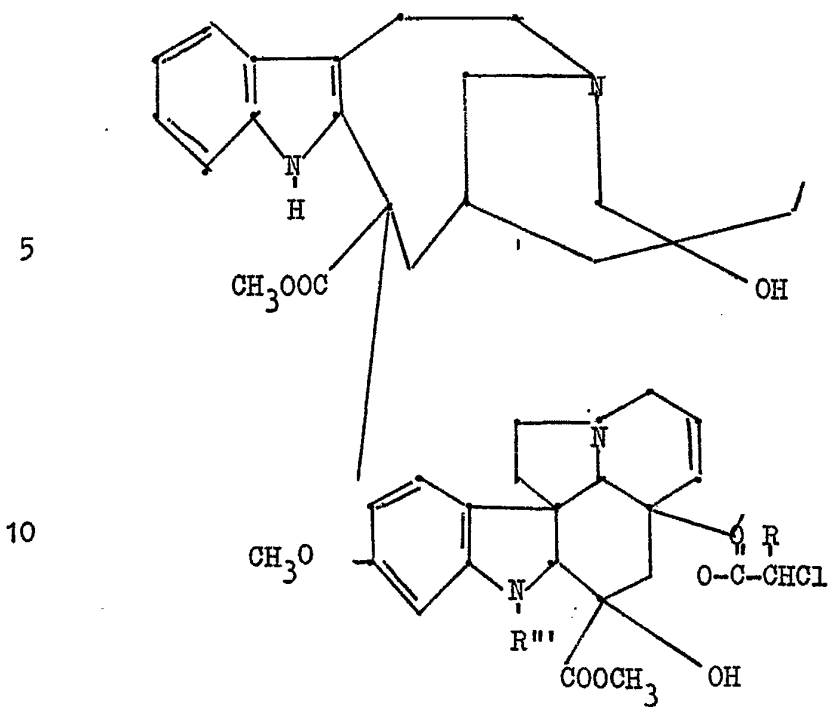
1.- Procedimiento para preparar un compuesto de formula:

308765

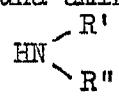


15 donde R es hidrógeno, alcoholo  $C_1$  a  $C_5$ , cicloalcoholo  $C_3$  a  $C_8$ , arilo monocíclico, o arilo bicíclico; R', considerado aisladamente, es hidrógeno, alcoholo  $C_1$  a  $C_5$ , o cicloalcoholo  $C_3$  a  $C_8$ ; R'', considerado aisladamente, es alcoholo  $C_1$  a  $C_5$ ; R' y R'', considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son pirrolidino, piperadino, piperazino, morfolino, 4-(alcoholo  $C_1$  a  $C_5$ )piperazino, 4-(alcoholo  $C_1$  a  $C_5$  hidroxio-sustituido)piperazino, o 4-(arilo monocíclico)-piperazino; y R''' es  $HC:O-$ , alcoholo  $C_1$  a  $C_5$ , o (alcoholo  $C_1$  a  $C_5$ )- $C:O-$ ; y las sales de adición de ácido al mismo, que no sean tóxicas; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

308705



15 con un exceso de una amina primaria o secundaria de formula:

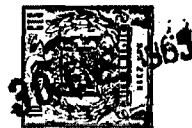


20 donde R, R', R'' y R''' son como se han definido anteriormente en presencia de un disolvente inerte; y, opcionalmente, hacer reaccionar el producto así obtenido con un ácido seleccionado para proporcionar una sal no tóxica de adición de ácido.

2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado por el hecho de que el disolvente inerte es tetrahidrofurano.

25 3.- Procedimiento según el punto 1 o 2, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 4-cloroacetato de desacetil vincaleucoblastina con dimetilamina, en presencia de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

30 4.- Procedimiento según el punto 1 o 2, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 4-cloroacetato de desacetil vincaleucoblastina con N-metil ciclopropilamina, en presencia de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, y después a una temperatura moderadamente elevada, durante



aproximadamente 1 hora.

5 5.- Procedimiento según el punto 1 o 2, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 4-cloroacetato de desacetil vincalencoblastina con N-metilamina, en presencia de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

6.- Procedimiento para preparar nuevos ésteres alfa-sustituidos alfa-amino-acilados de ciertos indoles polinucleares desacilados.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez y nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

30 ENE 1965  
P.A.

Alfredo de Elizabeta  
Por Poder

30 ENE 1965