



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 462.229	(10) AI
(22) FECHA DE PRESENTACION 8 septiembre 1977		

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (31) NUMERO 721.650	(22) FECHA 8.9.1976	(33) PAIS estadounidense
---	------------------------	-----------------------------

(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D11A01K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA INDOL DIHIINDOLCARBOXYAMIDA DIMERICA.

(71) SOLICITANTE (ES)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana - Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)
George Joseph Cullinan y Koert Gerzon, ambos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

D.A.

20 JUN. 1978

UNE A-4 MOD. 3106

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos presentados en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

1 Los derivados de 4-desacetilcarboxamida de VLB,
de leurosidina, de leurocristina y de 1-desmetil-1-formil-
leurosidina, son útiles como agentes anti-neoplásticos.

5 Se ha encontrado que varios alcaloides que se
presentan en forma natural obtenidos a partir de Vinca ro-
sea, son activos en el tratamiento de malignidades experi-
mentales en los animales. Entre éstos, se encuentran la leu-
rosina (Patente de los Estados Unidos No. 3,370,057), la
vincaleukoblastina (vinblastina o VLB) (Patente de los Esta-
10 dos Unidos No. 3,097,137), la leurosidina (vinrosidina) y
la leurocristina (VCR o vincristina) (Patente de los Estados
Unidos No. 3,205,220) la desoxi VLB "A" y "B" y la 4-des-
acetil leurosina, Tetrahedron Letters, 783 (1958), la 4-des-
acetoxi vinblastina (Patente de los Estados Unidos No.
15 3,954,773); la 4-desacetoxi-3'-hidroxivinblastina (Patente
de los Estados Unidos No. 3,944,554); la leurocolombina
(Patente de los Estados Unidos No. 3,890,325) y la vincadio-
lina (Patente de los Estados Unidos No. 3,887,565). Dos de
estos alcaloides, la VLB y la leurocristina, son ahora ven-
20 didos como medicamentos para el tratamiento de malignidades
particularmente la leucemia y enfermedades relacionadas en
los seres humanos. De estos compuestos vendidos, la leuro-
cristina es un agente de lo más activo y útil en el tratamien-
to de leucemias, pero es también el menos abundante de los
25 alcaloides anti-neoplásticos de Vinca Rosea.

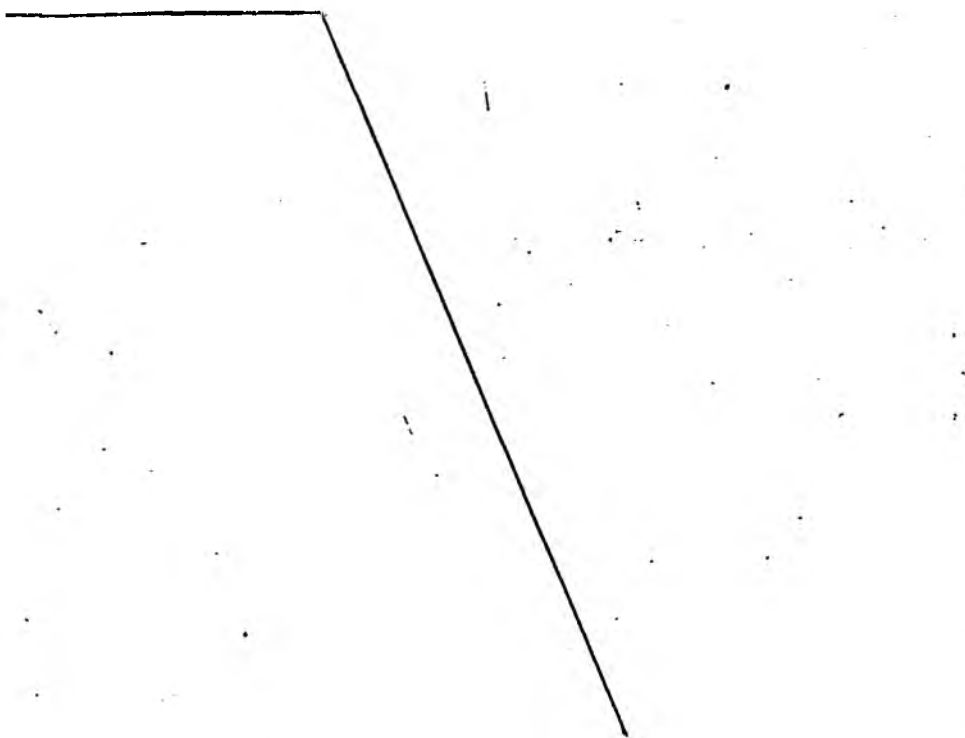
30 Las modificaciones químicas de los alcaloides de
la Vinca, se han limitado bastante. En primer lugar, las es-
tructuras moleculares involucradas son extremadamente com-
plejas y en las reacciones químicas que afectan una función
específica de la molécula son difíciles de desarrollar. En

1 segundo lugar, los alcaloides que carecen de propiedades
químico terapéuticas deseables han sido recuperados de las
fracciones de Vinca Rosea, y una determinación de sus es-
2 estructuras ha conducido a la conclusión de que estos compues-
5 tos están íntimamente relacionados con los alcaloides acti-
vos. De esta manera, la actividad anti-neoplástica parece
estar limitada a estructuras muy específicas, y las oportu-
nidades de obtener medicamentos más activos mediante la mo-
dificación de estas estructuras, parece ser correspondiente-
10 mente ligera. Entre las modificaciones con éxito de los al-
caloides fisiológicamente activos, ha estado la preparación
de la VLB dihidro (Patente de los Estados Unidos No. 3,352,868)
y la substitución del grupo acetilo en C-4 (carbono No. 4
del sistema de anillo de VLB-ver la estructura numerada a
15 continuación) con un grupo alcanóilo superior o con grupos
acilo no relacionados (Patente de los Estados Unidos No.
3,392,173). Varios de estos derivados son capaces de prolon-
gar la vida de los ratones inoculados con leucemia P1534.
Uno de los derivados en los cuales un grupo cloroacetilo
20 substituyó el grupo acetilo C-4 de la VLB, fue también un
intermediario útil para la preparación de compuestos de VLB
estructuralmente modificados en donde un grupo N,N-dialquil-
glicilo substituyó el grupo acetilo en C-4 de la VLB (Paten-
te de los Estados Unidos No. 3.387.001). Se produjo un com-
25 puesto intermediario, a saber, el 4-deacetil VLB, durante
las reacciones químicas que conducen a estos últimos deriva-
dos. Este intermediario hidroxilo en C-4 se ha reportado como
un material tóxico que tiene poca actividad quimioterapéuti-
ca en vivo contra el sistema de leucemia murino P 1534 por
30 Hargrove, Lloydia, 27, 340 (1964).

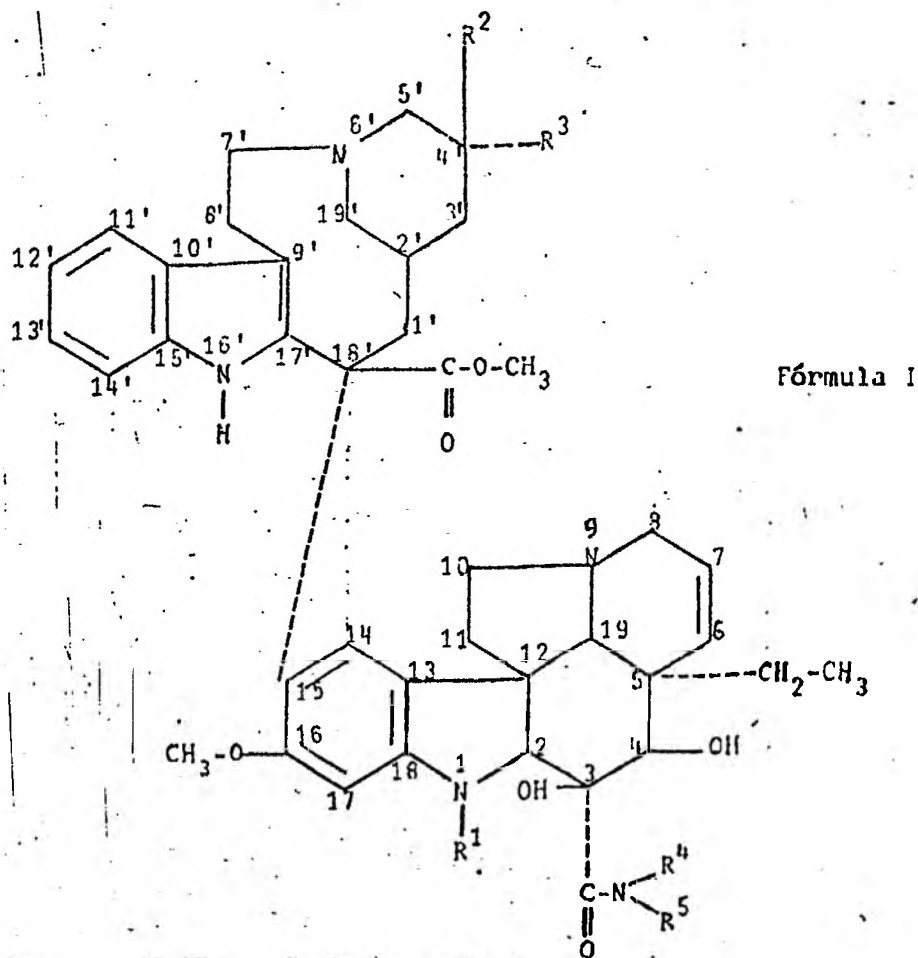
1 Se ha preparado una serie de derivados de carboxa-
mida en C-3 de indol-dihidroindol, y se ha encontrado que
tiene una actividad significativa in vivo contra tumores
transplantados en ratones (Patente Belga 813.168).

5 Se encuentra disponible actualmente un número de
compuestos que muestra actividad contra una o más enferme-
dades neoplásticas. Ellos muestran una especificidad consi-
derable en su actividad. Las enfermedades neoplásticas a
menudo desarrollan resistencia a un agente activo. Estos
10 nuevos compuestos proporcionan los medios de defensa adicio-
nales clínicos para utilizarse contra el espectro de enfer-
medades neoplásticas. A menudo ofrecen también alternativas
a los agentes a los cuales se ha desarrollado la resistencia.

15 La presente invención proporciona un procedimiento
para preparar una indol-dihidroindolcarboxamida dimérica de
fórmula

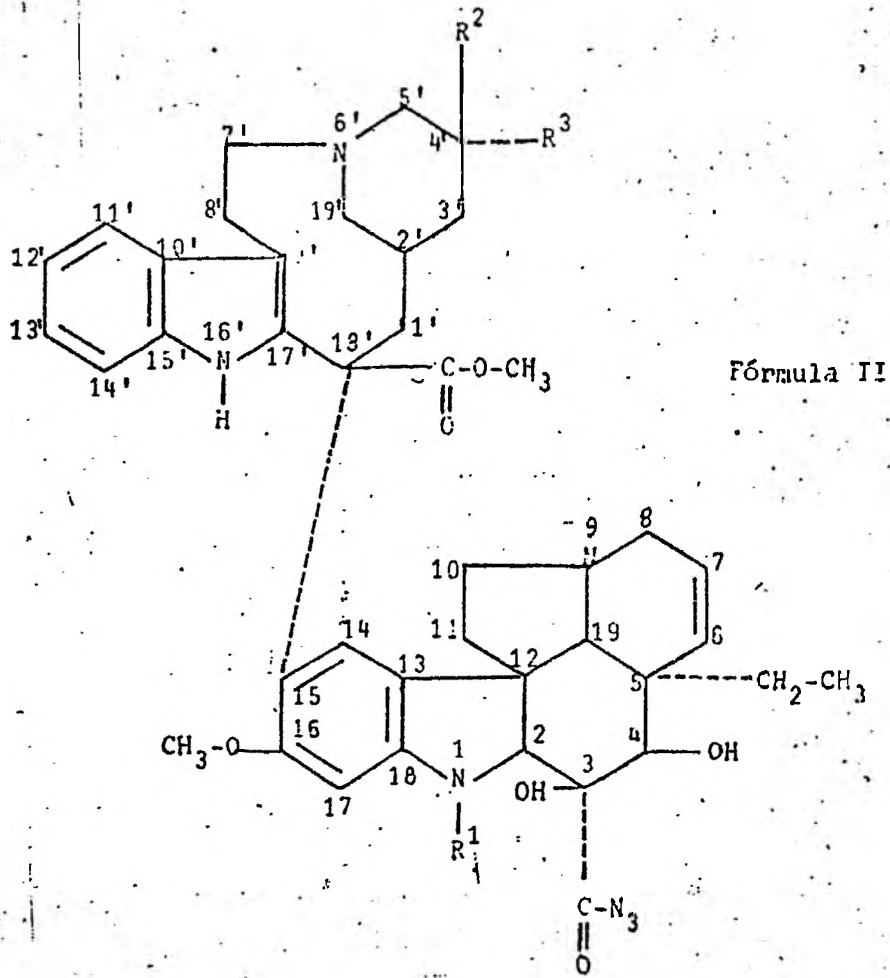


1
5
10
15
20
25
30



en donde R^4 es $-(CH_2)_m-CH(R^6)-R^7$ en donde m es 1, 2 o 3, y
 R^6 es $-CHO$, $-O-C(=O)-C_1-C_{17}$ alquilo, $-O-C(=O)-C_2-C_7$ alqueni
 lo, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-NH-C(=O)-C_1-C_3$ alquilo, o $-S-Y$,

en donde Y es H, alquilo de C_1-C_3 o un enlace, uniendo dicho
 enlace los átomos de azufre en dos porciones de la fórmula
 I, en donde Y es un enlace, y R^7 es H; o R^6 y R^7 cada uno
 son $-O-C_1-C_3$ alquilo; y R^5 es H; uno de R^2 y R^3 es H o $-OH$
 y el otro es $-C_2H_5$; R^1 es $-CH_3$ o $-CHO$; y sus sales farmacéu-
 ticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar una
 indol-dihidroindol-carboxazida dimérica de fórmula



20

con una amina $R^4 R^5 NH$, en donde R^1 a R^7 son como se definió antes, con la condición de que Y en R^6 sea diferente a un enlace, y recuperando el producto de la fórmula I, en la forma de la amina libre o de una sal farmacéuticamente aceptable.

25

Las carboxamidas de esta invención están limitadas a las carboxamidas de vincalokoblastina, leurocristina, leurosidina y l-desmetil-l-formil-leurosidina y sus similares desoxi "A" y "B", y las sales farmacéuticamente aceptables de las bases anteriores.

30

La vincalokoblastina, la leurocristina y la leurosidina se encuentran en forma natural. La l-desmetil-l-

1 formil-leurosídina y algunos de los desoxi "A" y "B" aunque
no se han encontrado en los compuestos han sido sintetiza-
dos. La vincaleukoblastina y la luerocristina se utilizan
clínicamente para el tratamiento de enfermedades neoplásticas
5 en seres humanos.

Los compuestos pueden describirse genéricamente
como derivados de la vincaleukoblastina (vinblastina o VLB)
cuando R^1 es CH_3 , R^2 es OH y R^3 es $-CH_2CH_3$. En los deriva-
dos de la leurocristina (vincristina o VCR) R^1 es CHO, R^2
10 es OH, y R^3 es $-C_2H_5$. En los derivados de la leurosídina
 R^1 es CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 y R^3 es OH. En los derivados de la
1-desmetil-1-formil-leurosídina R^1 es CHO, R^2 es CH_2CH_3 y
 R^3 es OH. Los análogos desoxi de los compuestos anteriores,
en los cuales uno de R^2 o R^3 es H, y el otro es $-C_2H_5$, se
15 describen como "A" cuando R^2 es H y "B" cuando R^3 es H.

El término "alquilo de C_1-C_3 " según se emplea en
la presente con anterioridad, incluye los grupos metilo, eti-
lo, n-propilo e isopropilo. El término " C_1-C_{17} -alquilo-CO"
significa un grupo alcanóilo derivado de ácidos alcanóicos
20 que tienen de 2 a 18 átomos de carbono; esto es, acetilo,
propionilo, isobutirilo, estearilo, palmitoilo, laurilo, mi-
ristoilo, caproilo (C_6), iso-valeroilo, capriloilo (C_8), ca-
prilo (C_{10}) y similares. El término " C_2-C_7 -alquenoilo-CO",
significa un grupo ácido insaturado que tiene de 3 a 8 áto-
25 mos de carbono; esto es, acrililo, crotonilo, metacrililo,
alilacetilo, vinilacetilo, tiglilo, 2-metil-2-hexanoilo, 2-
octenoilo y similares.

Los grupos ilustrativos que son la porción que
contiene nitrógeno del grupo C_3 -carboxamido en los diversos
30 alcaloides de indol-dihidroindol diméricos modificados, re-

1 presentados por la fórmula anterior, incluyen:

acetaldéhid~~o~~amida, 2-metoxipropilamida, 2-acetil
oxietilamida, 2-butiriloxietilamida, 2-etoxi- etilamida,
2-dimetoxietilamida, 2-acrililoxietilo, pirrolidinilamida,
5 2-mercaptoetilamida, 3-metilmercaptopropilamida, N-2-n-pro-
pilm~~er~~captopropilamida, 4-acetilamino-n-propilamida, y si-
milares.

Los ácidos no tóxicos útiles para formar sales
de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las ba-
ses de amina incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos
10 tales como: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfó-
rico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico,
ácido nitroso, ácido fosforoso y similares, así como tam-
bién sales de ácidos orgánicos no tóxicos incluyendo los
15 mono y dicarboxilatos alifáticos, los alcanosatos fenil subs-
tituidos, los hidroxialcanosatos y los alcanodiosatos, los
ácidos aromáticos, los ácidos sulfónicos alifáticos y aromá-
ticos, etc. Dichas sales farmacéuticamente aceptables inclu-
yen de esta manera el sulfato, el piro-sulfato, el bisulfato,
20 el sulfito, el bisulfito, el nitrato, el fosfato, el fosfa-
to monoácido, el fosfato diácido, el metafosfato, el piro-
fosfato, el cloruro, el bromuro, el yoduro, el acetato, el
propionato, el decanoato, el caprilato, el acrilato, el for-
miato, el isobutirato, el caprato, el heptonoato, el propio-
25 lato, el oxalato, el malonato, el succinato, el suberato,
el sebacato, el fumarato, el maleato, el butil 1,4-dioato,
el hexino-1,6-dioato, el benzoato, el clorobenzoato, el me-
tilbenzoato, el dinitrobenzoato, el hidroxibenzoato, el me-
toxibenzoato, el ftalato el tereftalato, los bencenosulfo-
30 natos, el toluensulfonato, el clorobencenosulfonato, el xi-

1 lensulfonato, el fenilacetato, el fenilpropionato, el fenil-
butirato, el citrato, el lactato, el 2-hidroxi butirato, el
glicolato, el malato, el tartrato, el metanosulfonato, el
5 propanosulfonato, el naftalen-1-sulfonato, el naftalen-2-
sulfonato y las sales similares.

Incluyen compuestos ilustrativos que entran den-
tro del alcance de esta invención:

4-desacetil desoxi VLB "A" N-2-mercaptoetilcarbo-
xamida en C-3

10 4-desacetil desoxi VLB "B" N-2-mercaptoetilcarbo-
xamida en C-3

4-desacetil desoxi VCR "A" N-2-mercaptoetilcarbo-
xamida en C-3

15 4-desacetil desoxi VCR "B" N-2-mercaptoetilcarbo-
xamida en C-3

4-desacetil desoxi VLB "A" N-2-metilmercaptoetil-
carboxamida en C-3

4-desacetil desoxi VLB "B" N-2-metilmercaptoetil-
carboxamida en C-3

20 4-desacetil desoxi VCR "A" N-2-metilmercaptoetil-
carboxamida en C-3

4-desacetil desoxi VCR "B" N-2-metilmercaptoetil-
carboxamida en C-3

25 4-desacetil desoxi VLB "A" N-2-metoxietilcarboxa-
mida en C-3

4-desacetil desoxi VLB "B" N-2-metoxietilcarboxa-
mida en C-3

4-desacetil desoxi VCR "A" N-2-metoxietilcarboxami-
da en C-3

30 4-desacetil desoxi VCR "B" N-2-metoxietilcarboxa-

1 mida en C-3

4-desacetil VCR N-2-mercaptoetilcarboxamida en C-3

4-desacetil VCR N-2-metilmercaptoetilcarboxamida
en C-3

5 4-desacetil leurosidina N-2-mercaptoetilcarboxamida
en C-3

4-desacetil leurosidina N-2-metilmercaptoetilcarbo-
xamida en C-3

10 4-desacetil-1-desmetil-1-formil leurosidina N-2-
mercaptoetilcarboxamida en C-3

4-desacetil-1-desmetil-1-formil leurosidina N-2-
mercaptoetilcarboxamida en C-3

4-desacetil VCR N-2-metoxietilcarboxamida en C-3

15 4-desacetil leurosidina N-2-metoxietilcarboxamida
en C-3

Los derivados particulares que son el tema de esta
invención, son aquellos en donde el grupo carbometoxilo en
C-3 de ciertos alcaloides de indol-dihidroindol conocidos ya
se han obtenido mediante plantas o mediante síntesis parcial,
se transforma a un derivado de una carboxamida. No todos es-
tos derivados se preparan ordinariamente mediante un proce-
dimiento simple. Por ejemplo, los compuestos de esta inven-
ción de la fórmula I, pueden prepararse como sigue: un tra-
tamiento de VLB, leurocristina, leurosidina, 1-desmetil-1-
formil-leurosidina, o sus parecidos desoxi, con hidrazina,
producen la hidrazida correspondiente. El producto de esta
reacción con materiales de partida que tienen un grupo 4-
acetilo intacto, es usualmente una mezcla de compuestos en
donde el grupo carbometoxi en C-3 se transforma a un grupo
carboxihidrazida, pero también en donde el grupo acetilo en

20
25
30

1 el C-4, está separado por completo o parcialmente. Para la
purificación, los derivados de desacetilo en C-4 así prepa-
rados se separan mediante cromatografía. En términos gene-
rales, la reacción se llevaría a cabo empezando con el deri-
vado de 4-desacetilo de VLB, leurocritina, leurosidina o la
5 1-desmetil-1-formil-leurosidina.

Los derivados de carboxihidrazida en C-3 y desace-
tulo en C-4 se transforman en las azidas correspondientes
mediante tratamiento con ácido nitroso, cloruro de nitrosi-
lo, tetróxido de nitrógeno, nitrito de amilo o un reactivo
10 similar de conformidad con los procedimientos convencionales.
La azida en C-3 así preparada se hace reaccionar entonces
con una amina adecuada. La transformación anterior de azida-
amina sigue al procedimiento originado por Stoll y Huffman,
15 Helv. Chim. Acta., 26, 944 (1943) -- ver también las Paten-
tes de los Estados Unidos 2.090.429 y 2.090.430. En los ejem-
plos de esta invención, la reacción se lleva a cabo en clo-
ruro de metileno. Otros disolventes adecuados que no reaccio-
nan con la azida son el cloroformo, el acetonitrilo, la ace-
20 tona, el benceno y el tolueno.

Los compuestos en los cuales está presente un gru-
po de aldehído amida, $\text{NH-CH}_2\text{-CHO}$, se preparan preferiblemen-
te a partir de la acetal amida $\text{NH-CH}_2\text{-(O-C}_1\text{-C}_3\text{ alquilo)}_2$ co-
rrespondiente, mediante hidrólisis ácida. Los compuestos en
25 los cuales el grupo amida contiene una función éster tal co-
mo en el grupo $\text{NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-OAc}$, en donde n y Ac son como se de-
finió antes, se preparan preferiblemente mediante esterifi-
cación de una hidroxiamida que contiene el grupo $\text{NH(CH}_2\text{)}_n\text{OH}$
con un anhídrido de ácido adecuado, Ac_2O , en donde Ac es
30 $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ alquilo CO o $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alquenilo-CO. Similarmente, los

1 compuestos, en los cuales R^6 es alq-X en donde X es NH-CO-
C₁-C₃-alquilo, se preparan mediante acilación, con un anhí-
drido ácido, un grupo aminoalquilamida de la estructura
NH-alq-NH₂. La azida reacciona con NH₂(CH)_nSH en presencia
5 de una base, preferiblemente, una piridina, para producir una
mezcla de la N-2-mercaptoalquilcarboxamida y el disulfuro
de bis-N-2-alquilcarboxamida.

Las hidrazidas pueden utilizarse para preparar
las azidas correspondientes que a su vez se utilizan para
10 preparar otras amidas directamente. Similarmente, las hidro-
xilamidas y las aminoalquilamidas pueden acilarse (con cui-
dado) para formar las carboalcoxi o acilamidoalquilamidas
correspondientes. Las acetalamidas se hidrolizan, por supues-
to, con ácido para producir las acetaldehídoamidas corres-
15 pondientes.

Un método alternativo y actualmente preferido pa-
ra preparar una amida primaria es apartir de la hidrazida,
y requiere el empleo de un procedimiento con base en aquel
de Ainsworth, Patente de los Estados Unidos 2.756.235, en
20 donde la hidrazida se hidrogenoliza con níquel Raney.

Los nuevos derivados de esta invención se nombra-
rán con referencia únicamente al nuevo grupo formado en un
átomo de carbono dado. Por ejemplo, el compuesto producido
reemplazando la función de éster metilo en VLB en C-3 con
25 una función amida, se llamará simplemente VLB carboxamida en
C-3, y no VLB descarbometoxi en C-3 carboxamida en C-3.

Los compuestos de esta invención, en la forma de
sus bases libres, incluyendo ambas carboxamidas, son sólidos
amorfos blancos o de color canela. Sin embargo, es preferi-
30 ble, cuando es posible aislar y cristalizar las carboxamidas

1 en la forma de sus sales aniónicas formadas con ácidos no tó-
xicos. Dichas sales son sólidos solubles en agua, cristali-
nos o amorfos, blancos, de alto punto de fusión.

5 La preparación de los compuestos de esta inven-
ción se ilustra más completamente en los siguientes ejemplos
específicos.

Ejemplo 1

4-Desacetil VLB carboxihidrazida en C-3.

10 Se calentó 4-desacetil VLB en etanol anhidro con
un exceso de hidrazina anhidra, en un recipiente de reacción
sellado a aproximadamente 60°C. durante aproximadamente 18
horas. El recipiente de reacción se enfrió y se abrió, se
separaron los contenidos y los constituyentes volátiles se
evaporaron del mismo al vacío. El residuo resultante, que com-
15 prende 4-desacetil VLB carboxihidrazida en C-3, se recuperó
en cloruro de metileno, la solución de cloruro de metileno
se lavó con agua, se separó y se secó, y el cloruro de meti-
leno se separó mediante evaporación al vacío. El residuo re-
sultante se disolvió en una mezcla de solvente de cloroformo:
20 benceno 1:1, y se cromatografió sobre gel de sílice. Se
empleó una solución de benceno-cloroformo-trietilamina
(100:50:7.5) para revelador el cromatograma. Las fracciones
cromatográficas iniciales contuvieron 4-desacetil VLB sin
reaccionar. Se encuentra que las fracciones ulteriores con-
25 tienen 4-desacetil 18' descarbometoxi VLB carboxihidrazida
en C-3 previamente descrita por Neuss y otros, Tetrahedron
Letters, 1968, 783. Se encontró que las siguientes fracciones
contienen 4-desacetil VLB carboxihidrazida en C-3 mediante
30 cromatografía en capa delgada cuando se combinaron, y los di-
solventes se evaporaron de las mismas al vacío. El sólido re

1 sultante fundió a aproximadamente 219-220°C. con descomposi-
ción. La 4-desacetil VLB carboxihidrazida en C-3 así prepa-
rada tuvo una banda de absorción carbometoxi en el infrarro-
5 jo a 1725-1735 cm^{-1} , diferenciándolo por lo tanto del com-
puesto 18'-descarbometoxi de Neuss y otros anterior, y una
banda a 1690 cm^{-1} en el infrarrojo, atribuible a la función
hidrazida. El peso molecular mediante espectrografía de ma-
sas fue de 768, de conformidad con el valor teórico calcula-
do para $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_7$. El espectro de resonancia magnética nu-
10 clear contuvo la resonancia prominente delta 3,6, represen-
tando el grupo metilo de la función carbometoxi en C-18.

Ejemplo 2

4-Desacetil VLB carboxazida en C-3

15 Se preparó una solución de 678 mg. de 4-desace-
til VLB carboxihidrazida en C-3 (del ejemplo 1) en 15 ml. de
metanol anhidro. Se agregaron aproximadamente 50 ml. de áci-
do clorhídrico 1 normal, y la solución resultante se enfrió
a aproximadamente 0°C. Se agregaron entonces aproximadamente
20 140 mg. de nitrito de sodio, y la mezcla de reacción resul-
tante se agitó durante 10 minutos, mientras se mantiene la
temperatura a aproximadamente 0°C. La solución se volvió ro-
ja obscura-café mediante la adición del nitrito de sodio. La
mezcla de reacción se hizo básica después mediante la adición
de un exceso de bicarbonato de sodio acuoso frío al 5 por-
25 ciento. La solución acuosa se extrajo tres veces con dicloru-
ro de metileno. La 4-desacetil VLB carboxazida en C-3 forma-
da en la reacción anterior se hizo pasar al dicloruro de me-
tileno.

30 Aunque ordinariamente se utiliza la solución de
dicloruro de metileno de 4-desacetil vinblastina carboxazida

1 en C-3 sin purificación ulterior, se trató una alícueta co-
mo sigue a fin de caracterizar la azida: La evaporación del
dicloruro de metileno dejó la azida en un estado amorfo. El
residuo de azida se lavó con éter, y la suspensión resultan-
5 te se filtró. El polvo color canela residual tuvo las si-
guientes características físicas de distinción: espectro ul-
travioleta $\lambda_{\text{máx.}} = 269 \text{ m}\mu$. (épsilon = 16,700); resalto
en aproximadamente 290 m μ ; 309 m μ . (épsilon = 7,100); estu-
vo ausente el máximo de absorción infrarroja en 1690 cm^{-1}
10 (carboxihidrazida), mientras que no se afectó el máximo en
2135 cm^{-1} . Además, un máximo fuertemente definido a 2135 cm^{-1}
se notó característico de la función carboxazida. El espec-
trograma de masas reveló un ion molecular $m/e = 708$ que mues-
tra una pérdida de 71 unidades de masa (H, CON_3) del peso
15 molecular calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_7 = 779$.

Ejemplo 3

4-Desacetil VLB N-etilcarboxamida en C-3

Se preparó una solución de la 4-desacetil VLB
carboxazida en C-3 en solución de dicloruro de metileno, de
20 conformidad con el procedimiento del ejemplo 2, a partir de
900 mg. de 4-desacetil VLB carboxihidrazida en C-3. La so-
lución de dicloruro de metileno se secó y el volumen se re-
dujo a aproximadamente 20 ml.

La solución de la azida en dicloruro de metileno
25 se colocó entonces en un matraz equipado con un tubo de seca-
do y un agitador. Se agregaron a la misma, 50 ml. de metil-
amida anhidra, y la mezcla de reacción se agitó a temperatu-
ra ambiente durante dos horas. La evaporación de los consti-
tuyentes volátiles al vacío produjo un polvo amorfo color
30 canela que se cromatografió sobre gel de sílice. El cromato-

1 grama se reveló con un disolvente de acetato de etilo-etanol
anhidro (3:1). Las fracciones que contienen 4-desacetil VLB
N-etilcarboxamida en C-3, según se determina por cromatogra-
5 fía en capa delgada, se combinaron, y el disolvente se sepa-
ró de las fracciones combinadas, al vacío. Se obtuvieron
450 mg. de polvo amorfo con las siguientes características
físicas distintivas: espectro de ion molecular, $m/e = 781$
(que corresponde a $C_{45}H_{59}N_5O_7$); espectro infrarrojo; máximo
de absorción a 1730 cm^{-1} (éster), 1670 cm^{-1} (amida), 3420 cm^{-1}
10 (N-H-amida), $\text{rnn. delta } 1,18$ (tripleta-beta-metilo del gru-
po etilamida), $\text{delta } 3,28$ (cuartete-alfa-metileno del grupo
etilamida), $\text{delta } 3,59$ (singlete éster metílico).

Se preparó sulfato de 4-desacetil VLB N-etilcar-
boxamida en C-3 disolviendo el polvo amorfo anterior en eta-
15 nol anhidro y ajustando el pH a aproximadamente 4,0 con áci-
do sulfúrico al 2% en etanol anhidro. La evaporación del di-
solvente al vacío produjo un polvo color canela soluble en
agua que comprende sulfato de 4-desacetil VLB N-etilcarboxa-
mida en C-3.

20 Ejemplo 4

4-Desacetil VLB N-beta-butiloxietilcarboxamida en C-3

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, se pre-
paró 4-desacetil VLB N-beta-butiloxietilcarboxamida en C-3,
con las siguientes características físicas: espectro infra-
rojo; máximos a 3420 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} , y 1680 cm^{-1} , espectro
molecular; ion molecular, $M^+ = 867$ de acuerdo con la fórmula
empírica. $C_{49}H_{65}N_5O_9$.

Ejemplo 5

30 4-Desacetil VLB N-(2-hidroxietil)carboxamida en C-3

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, se pre-

1 paró 4-desacetil VLB N-(2-hidroxietyl)carboxamida en C-3,
haciendo reaccionar 4-desacetil VLB carboxazida en C-3 con
etanolamina. Este fue un sólido amorfo color canela con las
siguientes características físicas: espectro infrarrojo;
5 máximos a 3420 cm^{-1} (NH), 1732 cm^{-1} (COO), 1670 cm^{-1} (CON).
Ion molecular $M^+ = 797$ de acuerdo con la fórmula empírica
 $C_{45}H_{59}N_5O_8$. La sal sulfato correspondiente se preparó median
te el procedimiento anterior, y fue un polvo color canela,
soluble en agua.

10

Ejemplo 6

4-Desacetil VLB N-(2-acetoxietyl)carboxamida en C-3

15

Se preparó un 4-desacetil VLB N-(2-acetoxietyl)-
carboxamida en C-3 a partir de la N-hidroxietylcarboxamida
mediante acetilación. Esta fue un polvo amorfo color canela
con las siguientes características físicas: espectro infra-
rrojo, máximos a 3420 cm^{-1} (NH), 1740 cm^{-1} (COO), y 1670
 cm^{-1} (CON). Espectro molecular, ion molecular $M^+ = 839$ de
conformidad con la fórmula empírica $C_{47}H_{61}N_5O_9$; espectro de
resonancia magnética nuclear de acuerdo con la estructura,
20 particularmente con un máximo agregado a delta 1,91 (acetil-
metilo).

20

Ejemplo 7

4-Desacetil VLB N-(2-aminoetyl)carboxamida en C-3.

25

Se preparó 4-desacetil VLB N-(2-aminoetyl)carboxa-
mida en C-3 mediante el procedimiento anterior, y fue un pol
vo amorfo color canela con las siguientes características
físicas: $pK_a = 6,8, 9,0, 4,6$. Espectro infrarrojo; máximos
a 3420 cm^{-1} (NH), 1730 cm^{-1} (COO), 1670 cm^{-1} (CON: espectro
molecular; ion molecular, $M^+ = 796$ de conformidad con la fó
30 mula empírica $C_{45}H_{60}N_6O_7$. Se preparó también una sal sulfato

30

1 con un polvo amorfo color canela.

Ejemplo 8

4-Desacetil VLB N-2-dimetoxietilcarboxamida en C-3

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, se preparó
4-desacetil VLB N-2-dimetoxietilcarboxamida en C-3 con hacien
do reaccionar 4-desacetil VLB carboxazida en C-3 con 2-dime-
toxietylamina. La amida así producida tuvo las siguientes ca
racterísticas físicas: máximos de absorción infrarroja a
1665 cm^{-1} (amida) y a 1730 cm^{-1} (carboxilo); espectros de ion
10 molecular M/c), ion molecular a 841 otros máximos a 782, 651
500, 355, y 154; RMN delta 4,42 (tripleto) delta 3,41 (doble
te C_1 -2H), delta 3,36-3,45 (6 hidrógenos de éter metílico.

15 La sal sulfato se preparó disolviendo la base libre
preparada como antes en metanol, y agregando una solución
de ácido sulfúrico al 2%, también en metanol a la misma. La
evaporación de la solución resultante a sequedad produjo un
polvo soluble en agua, amorfo, color canela.

Ejemplo 9.

4-Desacetil VLB N-(2-metilmercaptoetil)carboxamida) en C-3

20 Se convirtieron 1,8 g. de 4-desacetil VLB carboxihi-
drazida en C-3 a la azida con el procedimiento del ejemplo
2, utilizando 100 ml. de ácido clorhídrico 1 normal y 180 mg.
de nitrito de sodio en metanol anhidro. Se hizo reaccionar.
una solución de la azida en dicloruro de metileno con 4 g.
25 de metilmercaptoetilamina después del procedimiento del ejem-
plo 3. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a tempe-
ratura ambiente. La solución se lavó entonces una vez con
agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disol-
vente se evaporó al vacío. El residuo se aplicó a una colum-
30 na de sílice y se eluyó con un eluente de acetato de etilo-

1 metanol (3:1). Se combinaron las fracciones que contiene la
N-(2-metilmercaptoetil)carboxamida y el disolvente se evapo-
2 ró al vacío. El rendimiento fue de 540 mg. La carboxamida
3 tuvo las siguientes características físicas distintivas: aná-
4 lisis elemental de S encontrado 3.47% (3.87% calculado); pi-
5 cos máximos de absorción infrarroja a 1740 y 1675 cm^{-1} ; rnm
delta 2,12 (-SCH₃) delta 2,80 (-NCH₃) delta 3,58 (-COOCH₃)
delta 3,78 (ArOCH₃); espectro de masa en 827 m/e 841 (trans-
metilación 486 (mitad de vindolina) sin máximo a 813.

10 La sal sulfato se preparó en la formula usual.

Ejemplo 10

4-Desacetil VLB N-(3-metilmercaptopropil)carboxamida en C-3

15 Se conectaron 4 g. de 4-desacetil VLB hidrazida
a la azida con 200 ml. de ácido clorhídrico nl normal, y
20 400 mg. de nitrito de sodio con el procedimiento del ejemplo
2. Se agregaron 5 g. de metilmercaptopropilamina a una solu-
ción de la azida en dicloruro de metileno, y la solución se
agitó toda la noche a temperatura ambiente, bajo las condi-
ciones del ejemplo 3. La solución se lavó una vez con agua,
25 se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El
residuo se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con un
eluyente de dicloruro de metileno:acetato de metilo-metanol
(1:1:1). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disol-
vente se separó al vacío. El rendimiento fue de 1,86 g. La
30 carboxamida tuvo las siguientes características físicas de
distinción: análisis elemental 53,71% (calculado 3,80%; pi-
cos máximos de absorción infrarroja a 1720 y 1660 cm^{-1} ; rnm,
delta 2,08 (-SCH₃) delta 2,79 (1-NCH₃) delta 3,58 (-COOCH₃)
delta 3,76 (-ArOCH₃); ion de espectro de masa 841 m/e 855
(ransmetilación) 500 (mitad de vindolina).

1 La sal sulfato se preparó en la forma usual.

Ejemplo 11

5 4-Desacetil VLB (N-2-mercaptoetil)carboxamida en C-3 y disulfuro de bis- [4-desacetil VLB (N-2-etilcarboxamida) en C-3] 7

10 Se convirtieron 12 g. de 4-desacetil VLB carboxihidrazida en C-3 a la azida, mediante el procedimiento del ejemplo 2. Después, se disolvieron 68,2 g. de clorhidrato de 2-mercaptoetilamina en una cantidad mínima de agua, y la solución ácida resultante se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso concentrado. La base libre de 2-mercaptoetilamina así formada, que es insoluble en la capa alcalina, se separó y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter y con dicloruro de metileno.

15 Los extractos orgánicos se combinaron y los disolventes se separaron de los mismos mediante evaporación. La amina residual se disolvió en una cantidad mínima de dicloruro de metileno y se agregó a una solución de la azida, preparada como antes, en 500 ml. de dicloruro de metileno. La mezcla de

20 reacción se calentó a 100°C. durante 5 minutos, y después se enfrió. Se agregaron 20 ml. de piridina, y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, se agregó un exceso de bicarbonato de sodio acuoso al 5% y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó

25 tres veces con agua y después se secó. El disolvente se separó por evaporación al vacío. El residuo, que comprende una mezcla de 4-desacetil VLB (N-2-mercaptoetil)carboxamida en C-3 y bisulfuro de bis- [4-desacetil VLB (N-2-etilcarboxamida) en C-3] 7 formada en la reacción anterior, se separó

30 mediante cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla di

1 solvente de 1:1:1 de dicloruro de metileno/acetato de etil-
lo/metanol, que contiene trietil- amina al 2%. Se obtuvieron
dos fracciones, una con un $R_f = 0,5$ y la segunda con un R_f
= 0,25. Ambas fracciones tuvieron varias propiedades fisi-
5 coquímicas virtualmente idénticas, como sigue: Espectro mo-
lecular: $m/e = 827$ (ion molecular + transmetilación), 486;
Espectro infrarrojo: máximos a 1730 y 1670 cm^{-1}) en cloro-
formo); resonancia magnética nuclear virtualmente sobrepues-
ta).

10 Los materiales se diferenciaron en cuanto a es-
tructura mediante los siguientes criterios: El material que
se mueve más rápido referido como fracción $R_f = 0,5$ tuvo
tres grupos titulables (endimetilformamida acuosa al 66 por
15 ciento) a 5,3, 7,38 y 11,8. La fracción que se mueve más len-
to $R_f = 0,25$ tuvo únicamente dos grupos titulables, presen-
tándose éstos a un p_k de 5,2 y 7,5. El $R_f = 0,5$ tuvo de es-
ta manera, un grupo tituable extra que sería el grupo sul-
fihidrilo de la amida en C-3. El grupo sulfhidrilo, por supues-
to, es omitido en el disulfuro que tiene la fracción R_f
20 = 0,25. Además, el análisis de resonancia magnética nuclear
 ^{13}C indicó que ambas fracciones tuvieron picos o máximos en
la región de 173,6-173,8 de acuerdo con un carbón de amida
secundaria (vindesina -- una carboxamida en O-3 y también
una amida primaria-- tiene un pico a 176,7). Ambas muestras
25 tuvieron muchos picos o máximos idénticos y únicamente dos
picos o máximos extraños, la fracción de $R_f = 0,5$ a 42,3 y
24,2 y la fracción de $R_f = 0,25$ a 39,0 y 37,6. Una interpre-
tación de estos espectros de resonancia magnética nuclear
30 ^{13}C indica que los primeros picos están de acuerdo con los
carbonos en la cadena lateral substituida (mercaptoetilamida)

1 y los últimos están de acuerdo con la misma interpretación,
excepto que el azufre está substituido (como en el disulfu-
ro). El peso molecular mediante determinación osmótica para
5 la fracción de $R_f = 0,25$ fue de 1770 (calculado = 1624) nue-
vamente con una estructura de sulfuro. El análisis de disul-
furo para la fracción de $R_f = 0,5$ fue de 0,8 y para la frac-
ción de $R_f = 0,25$ de 0.

Ejemplo 12

4-Desacetil VLB N-Acetaldehidocarboxamida de C-3

10 Se disolvió 4-desacetil VLB N-2-dimetoxietilcarbo-
xamida en C-3 preparada mediante el procedimiento del ejem-
plo 8, en ácido clorhídrico acuoso 1 normal. La mezcla de
reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4
15 horas, y después se hizo básica con hidróxido de amonio acuó-
so 14 normal. La amida, que es insoluble en la solución al-
calina, se separó y se extrajo en dicloruro de metileno. La
capa de dicloruro de metileno se separó, se secó, y el disol-
vente se separó mediante evaporación. La cromatografía del
20 polvo residual sobre la gel de sílice utilizando una mezcla
disolvente de 3:1 de acetato de etilo-etanol como el eluyen-
te produjo 4-desacetil VLB N-acetaldehidocarboxamida en C-3
purificada que tiene las siguientes características físicas:
 $R_f = 0,43$ (comparado con $R_f = 1,50$ para el dimetilacetal).
Espectro infrarrojo: picos a 3420 cm^{-1} (N-H), $1,735 \text{ cm}^{-1}$
25 (carboxilo), 1675 cm^{-1} (carboxamida); rmn delta 7,78 (triple-
te amida H) delta 9,67 (aldehído H).

30 La sal sulfato se preparó disolviendo la amida
anterior en etanol absoluto y ajustando el pH de la solución
resultante a 5,0 con ácido sulfúrico al 2% en etanol absolu-
to. La evaporación de disolvente a sequedad produjo la sal

1 sulfato como un polvo amorfo.

Ejemplo 13

4-Desacetil VLB N-2-acetilaminoetilcarboxamida en C-3

5 Se preparó una solución con 1600 mg. de 4-desace-
til VLB N-2-aminoetilcarboxamida en C-3 según se proporciona
por el ejemplo 8, en 30 ml. de dicloruro de dimetileno, a
los cuales se agregaron 5 ml. de piridina. Se agregaron des-
pués 200 mg. de anhídrido acético. El recipiente de reacción
10 se selló y la mezcla de reacción se agitó a temperatura am-
biente durante 24 horas. Se agregó entonces metanol para
reaccionar con el anhídrido en exceso. Los constituyentes
volátiles se separaron mediante evaporación y el residuo que
comprende 4-desacetil VLB N-2-acetilaminoetilcarboxamida en
C-3 se disolvió en dicloruro de metileno. La capa de diclo-
15 ruro de metileno se lavó varias veces con hidróxido de amo-
nio acuoso diluido, seguido por un lavado con agua. La capa
de dicloruro de metileno se secó, y el dicloruro de metileno
se evaporó de la misma. La cromatografía del residuo resul-
tante sobre gel de sílice, utilizando una mezcla disolvente
20 de acetato de etilo-metanol 1:1, produjo 4-desacetil VLB N-2-
-acetilaminoetilcarboxamida en C-3 purificada que tiene las
siguientes características físicas: Espectro molecular (m/e)
ion molecular - 838 de acuerdo con $C_{47}H_{62}N_6O_8$. Espectro in-
frarrojo: picos a 3429 cm^{-1} (n-H), 1735 cm^{-1} (carboxilo),
25 1670 cm^{-1} (amida). La resonancia magnética nuclear mostró
picos o máximos a delta 4,17 y 1,965 (hidrógenos de acetilo
en el grupo beta-amino).

Ejemplo 14

4-Desacetil VLB N-2-Acrililoxietilcarboxamida en C-3.

30 Se preparó una solución que contiene 1100 mg. de

1 4-desacetil VLB N-2-hidroxi-etilcarboxamida en C-3 del ejem-
plo 6, en 50 ml. de benceno. Se agregaron 150 mg. de cloru-
ro de acrililo. El recipiente de reacción se selló y la reac-
ción se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. El
5 recipiente de reacción se abrió entonces y se agregaron
200 mg. de cloruro de acrililo. El recipiente de reacción
se selló nuevamente y se mantuvo a temperatura ambiente du-
rante 10 horas adicionales. El recipiente de reacción se
10 abrió entonces, y la mezcla de reacción se trabajó poniendo
en contacto la solución orgánica con hidróxido de amonio di-
luído para separar cualquier exceso de cloruro de ácido. La
capa orgánica se secó entonces, y los disolventes se evapo-
raron de la misma. La cromatografía del residuo que compren-
de 4-deacetil VLB N-2-acrililoxietilcarboxamida con una mez-
15 cla disolvente de acetato de etilo-etanol de 3:1 sobre gel
de sílice, produjo la amida purificada (27 mgm) como un pol-
vo amorfo color canela, con las siguientes características
físicas: Espectro molecular (m/e) ion molecular = 851 de
acuerdo con $C_{48}H_{51}N_5O_9$. Máximos de espectro infrarrojo como
20 sigue: 3427 cm^{-1} , (NH), 1730 cm^{-1} (carboxilo), 1675 cm^{-1}
(amida).

Ejemplo 15

25 4-Desacetil VLB N-2-esteariloxietilcarboxamida en C-3
Utilizando 2 g. de 4-desacetil VLB N-2-hidroxi-etil-
carboxamida en C-3 siguiendo el procedimiento del ejemplo
14. pero empleando anhídrido esteárico por el cloruro de
acrililo se preparó 4-desacetil VLB N-2-estearoiloxietilcar-
boxamida en C-3 que tiene un ion molecular a 1063, de acuer-
do con $C_{63}H_{93}N_4O_9$ y otros máximos a 1004, 651, 355 y 154.
30 El sulfato se preparó en la forma usual utilizando etanol

1 anhidro. La sal sulfato resultante (151 mg.) fue un polvo amorfo color canela, insoluble en agua.

Ejemplo 16

Preparación de 4-desacetil VLB N-beta-metoxietilcarboxamida

5 Se convirtieron 5,0 g. de la 4-desacetil VLB Hidrazida a la azida, como en el ejemplo 2. Se agregaron 10 ml. de beta-metoxietilamina, a una solución de dicloruro de metileno, de la azida, y la solución de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, bajo las condiciones del ejemplo 3. La solución se lavó una vez con agua, se se-
10 có sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con un eluyente de dicloruro de metileno-metilo-acetato de etilo (1:1:1). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se separó al vacío. Se determinaron las características físicas sobre 50 mg. del material: picos máximos infrarrojos a 3670, 3550, 3470, 1730, 1760 cm^{-1} ; resonancia magnética nuclear en (CDCl_3) delta 2,80, 3,34, 3,58, 3,77; espectro de masa en 811, m/e) 825 (transmetilación), 780, 752,
15 571, 470, 353, 154, 124, 122; título (66% de DMF) pka 5,35 y
20 7,38. El material restante se convirtió a la sal sulfato en la forma usual. El rendimiento fue de 1,8 g.

Ejemplo 17

Preparación de Sales

25 Se preparan otras sales, incluyendo sales con aniones inorgánicas, tales como cloruro, bromuro, fosfato, nitrato, y similares, así como también sales con aniones orgánicos tales como acetato, cloroacetato, tricloroacetato, benzoato, alquil o arilsulfonatos y similares, a partir de
30 las bases de amida de esta invención, mediante un procedimiento análogo a aquel establecido en el ejemplo 1 anterior para

1 la preparación de la sal sulfato, empleando el ácido apropiado en un diluyente adecuado en lugar del ácido sulfúrico acuoso al 2 por ciento de ese ejemplo.

5 Como será aparente para aquellos expertos en la técnica, la presencia de otros grupos éster y/o amida en los compuestos de indol dihidroindol de la presente invención, requiere un cuidado extraordinario en la preparación de las sales a manera de evitar la hidrólisis, la trasesterificación y otras reacciones que tienen lugar a altas temperaturas, a pHs extremadamente ácidos, etc.

10 Los compuestos de esta invención han mostrado ser activos contra los tumores de los ratones, transplantados in vivo. Por ejemplo, el sulfato de 4-desacetil VLB N-2-butiroxietilcarboxamida en C-3, el sulfato de 4-desacetil VLB N-2-mercaptoetilcarboxamida en C-3, el sulfato de 4-desacetil VLB N-2-dimetiloxietilcarboxamida en C-3, el sulfato de 4-desacetil VLB N-2-acetilhidocarboxamida en C-3 y la 4-desacetil VLB N-2-acriloxietilcarboxamida en C-3 así como también otros compuestos que entran dentro del alcance de la fórmula anterior, demuestran tal actividad.

15 Para demostrar la actividad de los medicamentos de esta invención contra estos tumores, se utilizó un tratamiento que involucró la administración del medicamento, usualmente por la vía intraperitoneal, a un nivel de dosis dado durante de 7 a 10 días después de la inoculación con el tumor.

20 El siguiente cuadro - Cuadro 1 - da los resultados de varios experimentos en los cuales se trataron con éxito ratones que llevan tumores transplantados, con un compuesto de esta invención. En el cuadro, la columna 1, da el nombre del compuesto; la columna 2, el tumor transplantado;

25

30

1 la columna 3, el nivel de dosis o escala de nivel de dosis
 y el número de días en que se administró la dosis; y la co-
 luma 4 el porcentaje de inhibición del desarrollo del tumor
 o el porcentaje de prolongación del tiempo de supervivencia.
 5 ROS es una abreviación del sarcoma osteogénico de Ridgeway;
 GLS del linfosarcoma de Gardner; B16 de melanoma; P388 de
 la leucemia linfocítica; y P1533 de la leucemia.

Cuadro 1

	Compuesto	Tumor	mg/kg x días	Porcentaje de inhibición
10	Sulfato de VLB carboxamida en C-3	ROS	0,1-0,5 x 10	23-84
		GLS	0,05-0,8 x 8	47-100
	Sulfato de 4-desacetil VLB carboxamida en C-3	GLS	0,15-1,0 x 10	79-100
		ROS	0,15-0,4 x 10	49-100
		P1534 (J) (S.C.)	0,2-0,25 x 10	36-37
15	Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-butirotietilcarboxamida en C-3	ROS	0,2 x 10	100
			0,1-0,2 x 10	72-100
	Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-acetoxietilcarboxamida en C-3	ROS	0,2 x 10	100
		GLS	0,05-0,2 x 10	37-100
20	Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-dimetoxietilcarboxamida en C-3	GLS	0,1-0,2 x 7	83-100
		P388	0,05 x 10	40
	Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-acetaldehidocarboxamida	P388	0,4 x 10	48
		GLS	0,1-0,4 x 7-9	84-100
25	Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-acrililoxietilcarboxamida en C-3	P388	0,4 x 10	48
		GLS	0,05-0,4 x 7-10	53-100
	Sal sulfato de disulfuro de vis desacetil VLB (N-2-etilcarboxamida) en C-3	GLS	0,2-0,4 x 7-9	100
		B16	0,8-1,5 x 3	16-65
		P388	0,6-0,9 x 3	22-54
30				

1

Cuadro 1 (Continuación)

Compuesto	Tumor	mg/kg x días	Porcentaje de inhibición
5 Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-estearoil oxietilcarboxamida en C-3	GLS	0,2-0,4 x 7-9	87-100
Sulfato de 4-desacetil VLB N-2-metoxietilcarboxamida en C-3	B16	0,75 x 10	9 supervivientes indefinidos
10 4-Desacetil VLB N-2 metilmercatiletilcarboxamida en C-3	P388	0,9 x 3	42
sulfato de 4-desacetil VLB N-2-acetilaminoetilcarboxamida en C-3	GLS	0,125-0,5 x 10	92-100 (Días 7)
15 Sulfato de VCR carboxamida en C-3	ROS	0,5 x 10	49
Sulfato de 4-desacetil VCR carboxamida en C-3	GLS ROS	0,2 -1,0 x 7 1,0 x 10	36-75 39

20

II Sobrevivientes indefinidos que viven 60 días después del término de la terapia.

Se encontraron sobrevivientes indefinidos con el sulfato de 4-desacetil VLB N-2-metoxietilcarboxamida en C-3.

25

Los compuestos de esta invención, como con los medicamentos vendidos de leurocristina y VLB, se hacen tóxicos a los ratones a dosis superiores a aquellas en las cuales se produce una inhibición del 100% del tumor transplantado.

30

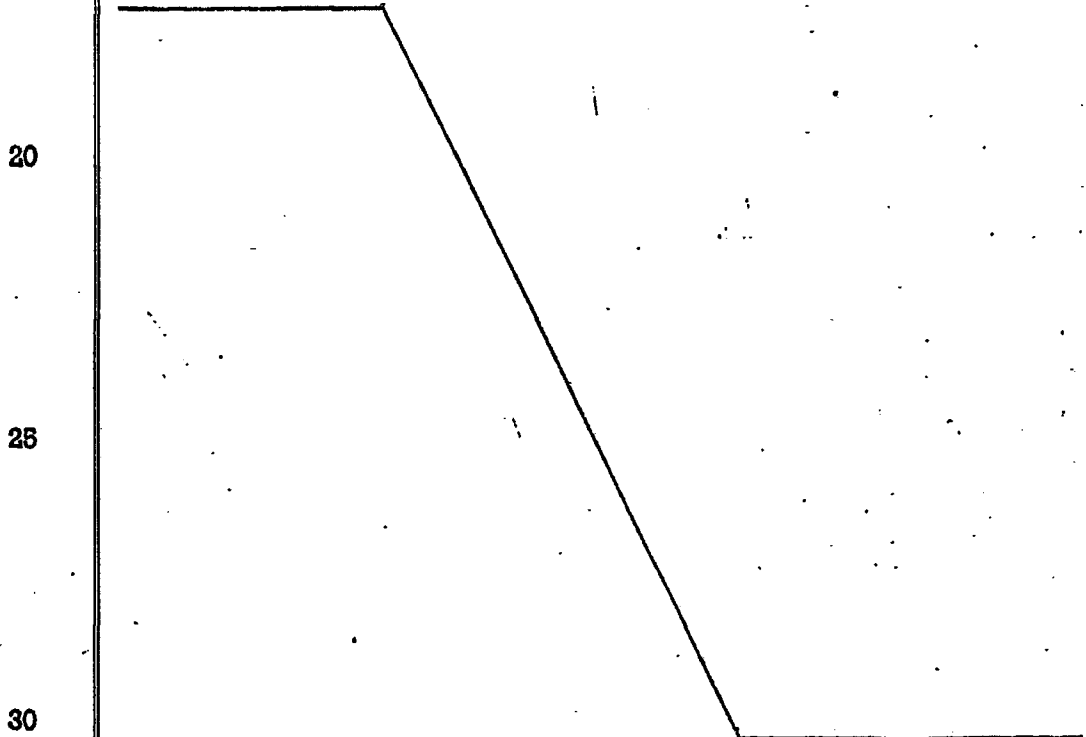
Además, por razones que no se entienden bien, todos los medicamentos en una prueba dada, incluyendo los medicamentos de control, pueden mostrar toxicidad a niveles de dosis en donde originalmente dieron una inhibición de tumor sin toxicidad.

1 De esta manera, los resultados establecidos en el cuadro 1,
son de experimentos típicos, en donde los medicamentos de
control dieron los resultados esperados y no son un promedio
de todas las operaciones.

5 Como se esperaría, las nuevas carboxamidas de es-
ta invención difieren en su espectro antitumor de VLB, leu-
rocristina y leurosina, así como también de los ésteres N,N-
dialquildiglicídilos en C-4 de VLB, en la misma forma que en
10 los espectros antitumor de aquellos compuestos difieren de
sí mismo, siendo algunos más efectivos contra ciertos tumo-
res o clases de tumores y menos efectivos contra otros. Sin
embargo al emplear un compuesto de esta invención clínica-
mente, el médico los administraría inicialmente a través de
15 la misma ruta en el mismo vehículo y contra los mismos tipos
de tumores como para el empleo clínico de la leurocristina
y VLB. Las diferencias en el nivel de dosis, estarían basa-
das, por supuesto, en la actividad relativa entre la leuro-
cristina y el nuevo medicamento en el mismo tumor experimen-
tal en los ratones. Las amidas de esta invención aparentemen-
20 te muestran una neurotoxicidad disminuída, comparadas con
la leurocristina.

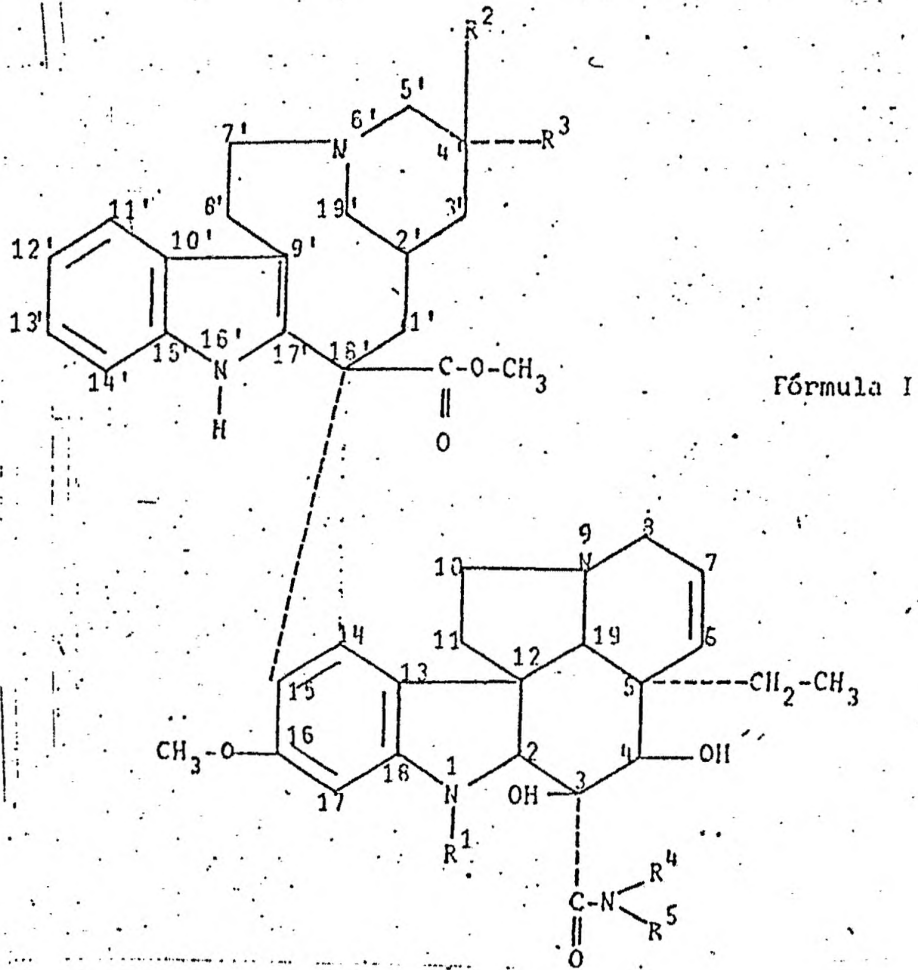
25 Al emplear las nuevas carboxamidas de esta inven-
ción como agentes anti-neoplásticos, pueden emplearse ya sea
en la vía de administración parenteral u oral. Para la dosis
oral, se mezcla una cantidad adecuada de una sal farmacéuti-
camente aceptable de la fórmula I, formada con un ácido no
tóxico con almidón u otro excipiente, y la mezcla se coloca
en cápsulas de gelatina telescopiables y que contiene cada
una de 7,5 a 50 mg. de ingredientes activos. Similarmente,
30 la sal anti-neoplásticamente activa puede mezclarse con al-

1 midon, un aglutinante y un lubricante, y la mezcla comprimi-
mirse a tabletas que contienen cada una de 7,5 a 50 mg. de
sal. Las tabletas pueden marcarse si se van a utilizar dosis
5 divididas o inferiores. Para este propósito, se emplean so-
luciones isotónicas, que contienen de 1 a 10 mg/ml. de una
sal de una indol-dihidroindolcarboxamida de fórmula I. Los
compuestos se administran al régimen de 0,01 a 1 mg/kg. y
preferiblemente de 0,1 a 1 mg/kg. de peso del cuerpo del
10 mamífero, una o dos veces a la semana, o cada dos semanas,
dependiendo en ambos casos de la actividad y la toxicidad
del medicamento. Un método alternativo para llegar a una
dosis terapéutica, se basa en el área superficial del cuer-
po, con una dosis en la escala de 0,1 a 10 mg/metro cuadra-
do de la superficie de cuerpo del mamífero cada 7 o 14 días.
15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una indol inhiindolcarboxamida dimérica de fórmula:



Fórmula I

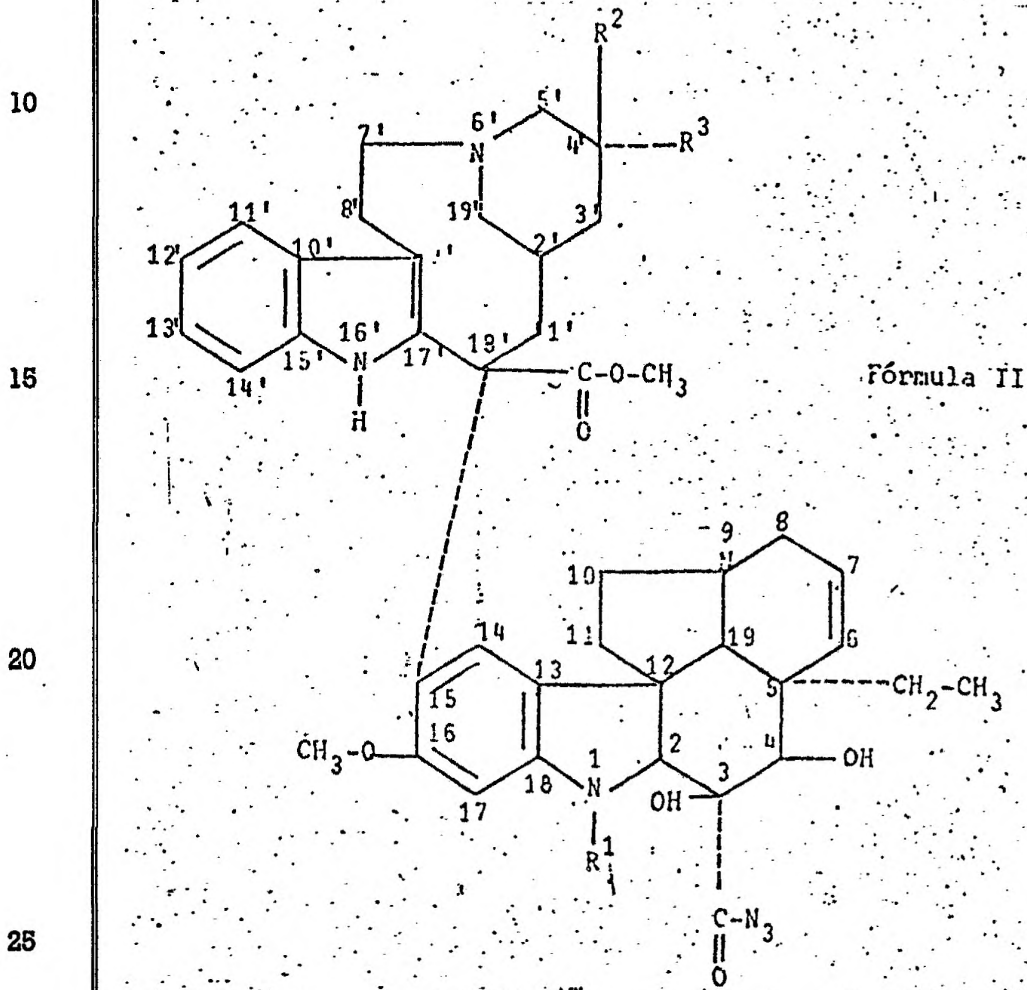
en donde R^4 es $-(CH_2)_m-CH(R^6)-R^7$ en donde m es 1, 2 ó 3, y

R^6 es $-CHO$, $-O-C(=O)-C_1-C_{17}$ alquilo, $-O-C(=O)-C_2-C_7$ alque-

nilo- $O-C_1-C_3$ alquilo, $-NH-C(=O)-C_1-C_3$ alquilo o $-S-Y$,

en donde Y es H, alquilo de C_1-C_3 o un enlace, di-

1 cho enlace uniendo los átomos de azufre en dos porciones de
la fórmula I, en donde Y es un enlace, y R^7 es H; o R^6 y R^7
cada uno son $-O-C_1-C_3$ alquilo; y R^5 es H; uno de R^2 y R^3 es
5 H o $-OH$, y el otro es $-C_2H_5$; y R_1 es CH_3 o $-CHO$; y sus sa-
les farmacéuticamente aceptables;
caracterizado por hacer reaccionar una indol dihidroindol-
carboxazida dimérica de la fórmula:



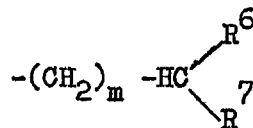
30 con una amina R^4R^5NH , en donde de R^1 a R^7 son como se definió
antes, con la condición de que Y en R^6 es diferente a un
enlace, y recuperar el producto de la fórmula I, en la

1 forma de la amina libre o una sal farmacéuticamente aceptable.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar una indol-dihidroindol carboxamida dimérica de fórmula I, caracterizado por llevar a cabo la reacción en dicloruro de metileno.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, para preparar una indol-dihidroindol carboxamida dimérica de fórmula I, caracterizado por llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3, para preparar una indoldihidroindolcarboxamida dimérica de fórmula I, en donde R⁴ es



en donde m es 1, 2 o 3, R⁶ es -S-Y, en donde Y es un enlace, R⁷ es H y R⁵ es H, caracterizado por hacer reaccionar una indoldihidroindolcarboxazida dimérica de fórmula II con una amina de fórmula H₂N-C₁-C₃ alquilo-S-H en presencia de una base.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar disulfuro de bis [4-desacetil VLB (N-2-etilcarboxamida) en C-3], caracterizado por hacer reaccionar 4-desacetil VLB carboxazida en C-3 con 2-aminoetilmercaptano, en presencia de una base.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3, para preparar 4-desacetil VLB N-beta-butiriloxietilcarboxamida en C-3, caracterizada por hacer reaccionar 4-desacetil VLB carboxazida en C-3 con butiriloxietilamina.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3,

1 para preparar 4-desacetil VLB N-2-dimetoxietilcarboxamida
en C-3, caracterizado por hacer reaccionar 4-desacetil VLB
carboxazida en C-3 con 2-dimetoxietilamina.

5 8. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3,
para preparar 4-desacetil VLB N-2-metilmercaptoetilcarboxa-
mida en C-3, caracterizado por hacer reaccionar 4-desacetil
VLB carboxazida en C-3 con metilmercaptoetilamina.

10 9. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3,
para preparar 4-desacetil VLB N-(3-metilmercaptopropil)
carboxamida en C-3, caracterizado por hacer reaccionar 4-de-
sacetil VLB carboxazida en C-3 con 3-metilmercaptopropila-
mina.

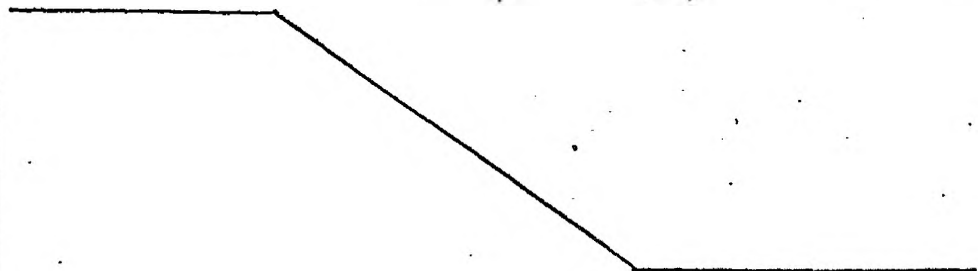
15 10. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3,
para preparar 4-desacetil VLB N-2-mercaptoetilcarboxamida
en C-3, caracterizado por hacer reaccionar 4-desacetil VLB
carboxazida en C-3 con 2-aminoetilmercaptano.

20 11. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o
3, para preparar 4-desacetil-VLB N-beta-metoxietilcarboxami-
da en C-3, caracterizado por hacer reaccionar 4-desacetil
VLB carboxazida en C-3 con beta-metoxietilamina.

25 12. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA INDOL DIHIINDOLCARBOXAMIDA
DIMERICA.

25

30



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 septiembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

30