

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
AGENTES DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Carrera 9 No. 93-89
Bogotá-Colombia

80
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00097375 00000003 Folios: 32
Fecha (AMD): 2001-04-17 15:34:25
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E.

S.

D.

COMPLEMENTACION DE INFORMACION

Ref.: Expediente No. 00.097.375

Solicitud de Patente de Invención para:

"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL".

Solicitante: **ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al plé de mi firma, me permito complementar la traducción simple en español de la copia certificada del documento de prioridad de Alemania No. 199 62300.7 de Diciembre 23 de 1999. Teniendo en cuenta que la traducción simple en Español de la carátula y reivindicaciones se presentaron con el memorial de fecha de radicación de Marzo 21 de 2001.

Atentamente solicito a Ud. se anexe dicha traducción al expediente de la referencia y se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

81

Del Señor Jefe,

Margarita Castellanos
Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 9 No. 93 - 09 - Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 80

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

xgt/4801

17 ABR. 2001

4801 82

3416

República Federal de Alemania

Certificación de prioridad de la presentación de una solicitud de patente

Nº de actas: 199 62 300.7

Día de la solicitud: 23 de diciembre de 1999

Solicitante / propietario: ASTA Medica Aktiengesellschaft, Dresde /
DE

Denominación: Derivados sustituidos del ácido N - bencil -
indol - 3 - il - glioxílico con efecto
antitumoral

CIP: C 07 D, A 61 K

**Las certificaciones encuadradas son una correcta y exacta reproducción
de los documentos originales de esta solicitud de patente.**

Munich, 11 de diciembre de 2000

El Presidente de la Oficina Alemana de Patentes y Marcas

Por poder

98
83

Firma Seiler

A 9161

03/00

EDV-L

Resumen

La invención se refiere a nuevos derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico de la fórmula que figura a continuación y su utilización para el tratamiento de afecciones tumorales

****fórmula 1 - En adelante todas las referencias a fórmulas y/o figuras y/o tablas de la presente traducción, se refieren al correspondiente documento de prioridad en idioma alemán.-)**

Además, son objeto de la invención sus sales de adición de ácidos de tolerancia fisiológica y, siempre que sea posible, sus N - óxidos. Además, la invención se refiere a los preparados farmacéuticos con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula antes mencionada o sus sales o N - óxidos con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y, llegado el caso, vehículos y / o diluyentes o excipientes de aplicación farmacéutica, así como a las formas de aplicación de los compuestos de la fórmula antes mencionada con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de esta fórmula o sus sales en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastros, preparados en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.

Derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico con efecto antitumoral

Las indol - 3 - glioxilamidas se aplican en múltiples formas como compuestos farmacodinámicamente activos y como elementos estructurales de la síntesis en la química farmacéutica.

En la Solicitud de patente holandesa 6502481 se describen compuestos que disponen de un perfil de acción antiinflamatoria y antipirética y una actividad analgésica.

En la Solicitud británica GB - PS 1 028 812 se mencionan derivados del ácido indolil - 3 - glioxílico y sus amidas como compuestos de acción analgésica, anticonvulsivante y β - adrenérgica.

G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) describe las 3 - indolil - glioxilamidas que no están caracterizadas farmacológicamente.

E. Walton informa en J. Med. Chem. 11, 1252 (1968) acerca de derivados del ácido indolil - 3 - glioxílico de efecto inhibitorio sobre la di-glicerofosfato - deshidrogenasa y lactato - deshidrogenasa.

En la Patente europea EP 675110 se describen amidas del ácido 1 H - indol - 3 - glioxílico, que tienen un perfil como inhibidores sPLA2 y que se utilizan en el tratamiento del shock séptico, en caso de pancreatitis, en el tratamiento de rinitis alérgica y artritis reumatoidea.

Además, en la solicitud alemana de patente con el número 19814 838.0 se propuso la aplicación de los compuestos según la DE - OS 196 36 150 A1 como fármacos antitumorales.

La finalidad de la presente invención es poner a disposición nuevos compuestos de la serie de ácido indol - 3 - il - glioxílico de la fórmula

general 1, que poseen un buen efecto antitumoral y que pueden utilizarse para preparar fármacos antitumorales;

****Fórmula 1 -página 6 del documento original****

donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

R = nitro, amino, mono o di (C₁ - C₆) - alquilamino, mono o di (C₁ - C₆) - cicloalquilamino, (C₁ - C₆) - acilamino, fenil (C₁ - C₆) - alquilamino, aroilamino, heteroaroilamino, (C₁ - C₆) - alquilsulfonamido, arilsulfonamido, maleinimido, succinimido, ftalimido, benciloxycarbonilamino (Z - amino), tert. - butoxycarbonilamino (BOC - amino), 9 - fluorenilmetoxycarbonilamino (Fmoc - amino), trifenilmetilamino (Tr - amino), 2 - (4' - piridil) - etoxycarbonilamino (Pyoc - amino), difenilmetilsilil - amino (DPMS - amino), donde los radicales para R pueden estar sustituidos opcionalmente en los átomos de C 2, 3 y 4 del anillo del fenilo,

R para el caso de que R₁ = hidrógeno y represente el grupo metilo o fenilmetilo, así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical de tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:

- NH - CH₂ - COOH; - NH - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - CH₂ - CH₂ - CH (NH) - COOH; H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH (NH) - COOH; HOH₂C - CH (NH) - COOH; fenil - CH₂ - CH (NH) -

COOH; (4 - imidazoil) - CH₂ - CH (NH) - COOH; HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (NH) - COOH; H₂N - (CH₂)₄ - CH (NH) - COOH; H₂N - CO - CH₂ - CH (NH) - COOH; HOOC - (CH₂)₂ - CH (NH) - COOH

R₁ = hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido una o varias veces por el anillo del fenilo y este anillo del fenilo puede estar sustituido a su vez una o varias veces por halógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, por grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con C₁ - C₆ - alcoholes, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos etoxi, grupos benciloxi, así como por un grupo bencilo sustituido una o varias veces en la parte del fenilo con grupos (C₁ - C₆) - alquilo, átomos de halógeno o grupos trifluorometilo,

R₁ es, además, el grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxicarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcoxicarbonil - amino y el grupo carboxilo o carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2

****Fórmula 2 de página 7 del original****

y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con los sustituyentes R_5 y R_6 . Los radicales R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado $(C_1 - C_6)$ - alquilo y el significado $(C_3 - C_7)$ - cicloalquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxycarbonilamino así como el grupo carboxialquiloxi, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.

R_2 puede ser, además, un heterociclo de 2 ó 4 - pirimidinilo, donde el anillo de 2 - pirimidinilo puede estar sustituido una o varias veces con el grupo metilo, además puede significar la estructura de 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - y 8 - quinolilo sustituida con $(C_1 - C_6)$ - alquilo, halógeno, el grupo nitro, el grupo amino y el radical $(C_1 - C_6)$ - alquilamino, puede representar un grupo 2 -, 3 - y 4 - quinolilmetilo, donde los carbonos anulares del radical piridilmetilo del grupo quinolilo y del radical quinolilmetilo puede estar sustituido con $(C_1 - C_6)$ - alquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, nitro, amino y $(C_1 - C_6)$ - alcoxycarbonilamino.

R_2 para el caso de que R_1 = hidrógeno, represente el grupo metilo o bencilo así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical

tert. - butoxicarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales: - CH₂COOH; - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - (CH₂)₂ - CH (COOH) -; H₃C - H₂C - CH (CH₃) - CH (COOH) -; HO - H₂C - CH (COOH) -; fenil - CH₂ - CH (COOH) -; (4 - imidazolil) - CH₂ - CH (COOH) -, HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (COOH) -; H₂N - (CH₂)₄ - CH (COOH) -; H₂N - CO - CH₂ - CH (COOH) -; HOOC - (CH₂)₂ - CH (COOH) -;

R₂ además, para el caso de que R₁ signifique hidrógeno, el grupo Z, el radical BOC, el grupo acetilo o el grupo bencilo, puede ser el radical del ácido de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo puede representar el radical α - glicilo, α - sarcosilo, α - alanilo, α - leucilo, α - isoleucilo, α - serilo, α - fenilalanilo, α - histidilo, α - prolilo, α - arginilo, α - lisilo, α - asparagilo y α - glutamilo, donde los grupos amino de los correspondientes aminoácidos pueden estar desprotegidos o protegidos. Como grupo de protección de la función amino se tienen en cuenta el radical carbobenzoxi (radical Z) y el radical tert. - butoxicarbonilo (radical BOC), así como el grupo acetilo. En el caso del radical asparagilo y glutamilo reivindicado para R₂, el segundo grupo carboxilo no unido existe como grupo carboxilo libre o en forma de un grupo carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, por ejemplo como éster metílico, etílico o éster metilbutílico terciario. Además, R₂ puede significar el grupo alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo. R₁ y R₂ pueden formar, además, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un

anillo de piperazina de la fórmula 3 ó un anillo de homopiperazina, siempre que R_2 represente un grupo aminoalquileo, donde

****Fórmula 3 – página 8 del original****

R_7 representa un radical alquilo, significa un anillo de fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con $(C_1 - C_6)$ alquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno, el grupo nitro, la función amino y con el grupo $(C_1 - C_6)$ - alquilamino. R_7 significa, además, el grupo benzhidrilo y el grupo bis - p - fluorobenzhidrilo.

R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno, $(C_1 - C_6)$ - alquilo, $(C_3 - C_7)$ - cicloalquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcanilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno y benciloxi. Además, R_3 y R_4 pueden significar el grupo nitro, el grupo amino, el grupo amino sustituido con mono - o di - $(C_1 - C_4)$ - alquilo y significar la función $(C_1 - C_6)$ - alcoxi - carbonilamino o la función $(C_1 - C_6)$ - alcóxicarbonilamino - $(C_1 - C_6)$ - alquilo.

Z es O y S.

Bajo la denominación de grupo alquilo, alcohol, alcoxi o alquilamino, para los radicales R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 deben entenderse regularmente grupos alquilo ya sea "de cadena recta" como "de cadena ramificada", donde los "grupos alquilo de cadena recta" pueden

significar, por ejemplo, radicales como metilo, etilo, n - propilo, n - butilo, n - pentilo, n - hexilo y los "grupos alquilo ramificados", por ejemplo, pueden designar radicales como isopropilo o tert. - butilo. Por "cicloalquilo" deben entenderse los radicales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. La denominación "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo. La denominación "grupo alcoxi" representa radicales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o pentoxi. Bajo la denominación de acilo de los radicales de acilamino deben entenderse los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo e isovalerilo. La denominación aroilo de los grupos aroilamino es benzoilo, naftoilo, toluoilo, ftaloilo y el grupo heteroaroilo de los radicales heteroaroilamino es nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo. Bajo la denominación arilo del grupo arilsulfonamido se entiende fenilo, tolilo y naftilo.

Los compuestos también pueden utilizarse como sales de adición de ácidos, por ejemplo como sales de ácidos minerales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, sales de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxí - etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.

Tanto los compuestos de la fórmula 1 como sus sales son biológicamente activos. Los compuestos de la fórmula 1 pueden

administrarse en forma libre o como sales con ácidos de tolerancia fisiológica.

La aplicación puede realizarse en forma peroral, parenteral, endovenosa, transdérmica o inhalativa.

Además, la invención se refiere a preparados farmacéuticos con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula 1 o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica.

Como formas de aplicación son apropiadas por ejemplo los comprimidos, las grageas, las cápsulas, las soluciones para infusión o las ampollas, los supositorios, los emplastros, los preparados en polvo de aplicación inhalatoria, las suspensiones, las cremas y los ungüentos.

Los procedimientos para preparar los compuestos conformes a la invención se describen en los siguientes esquemas de reacción 1 y 2 (etapas 1 - 3) así como en las disposiciones generales. Todos los compuestos pueden prepararse tal como se describe o en forma análoga: los compuestos de la fórmula general 1 con $Z = O$, $R = NO_2$ y NH_2 y $R_2 =$ arilo, aralquilo y heteroarilo pueden obtenerse según el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema 1:

**** de página 11 del original****

1ª etapa:

El derivado de indol, que puede estar insustituido o sustituido una o varias veces en la estructura del fenilo o en C - 2, se disuelve en un solvente orgánico prótico, dipolar aprótico o no polar, como por ejemplo isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N - metilpirrolidona, dioxano, tolueno o cloruro de metileno, y se vierte por goteo en una suspensión de una base molar o en exceso preparada en un matraz de tres bocas bajo una atmósfera de N₂, como por ejemplo hidruro de sodio, hidróxido de potasio pulverizado, tert. butilato de potasio, dimetilaminopiridina o amida de sodio en un solvente apropiado. Luego se agrega, por ejemplo, el halogenuro de alquilo, de aralquilo o de heteroaralquilo deseado, llegado el caso agregando un catalizador, como por ejemplo cobre, y se hace reaccionar durante un tiempo, por ejemplo 30 minutos a 12 horas, manteniendo la temperatura dentro de un rango de 0° C a 120° C, preferentemente de 30° C a 80° C, de particular preferencia de 50° C a 65° C. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución se extrae por ejemplo con éter dietílico, diclorometano, cloroformo, éter metilbutilico terciario o tetrahidrofurano y la fase orgánica obtenida en cada caso se seca en sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentra por evaporación, se cristaliza el residuo restante por fricción o se purifica el residuo oleoso por recristalización, destilación o por cromatografía en columna o de flash en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente sirve, por ejemplo, una mezcla de diclorometano y éter dietílico en una relación de 8 : 2 (vol / vol) o una mezcla de diclorometano y etanol en una relación de 9 : 1 (vol / vol).

2ª etapa

El indol sustituido con N obtenido según la disposición de la primera etapa antes mencionada se disuelve bajo una atmósfera de nitrógeno en un solvente orgánico aprótico o no polar, como por ejemplo éter dietílico, éter metilbutilico terciario, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, cloruro de metileno o cloroformo y se agrega a una solución preparada bajo una atmósfera de nitrógeno de una cantidad de cloruro de oxalilo molar simple hasta un exceso del 60 % en un solvente aprótico o no polar como, por ejemplo, en éter dietílico, éter metilbutilico terciario, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, cloruro de metileno, manteniendo la temperatura entre -5°C y 20°C . Luego se calienta la solución de reacción a una temperatura de entre 10°C y 130°C , preferentemente entre 20°C y 80°C , en especial entre 30°C y 50°C durante un período de 30 minutos hasta 5 horas, y después se evapora el solvente. El residuo restante del "cloruro del ácido indolil - 3 - glioxílico" formado de esta manera se disuelve en un solvente aprótico como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno o también en un solvente dipolar aprótico como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, se enfría a una temperatura de entre 10°C y -15°C , preferentemente de entre -5°C y 0°C y se mezcla en presencia de un captador de ácidos con una solución de la amina primaria o secundaria en un diluyente. Como diluyentes se tienen en cuenta los solventes utilizados anteriormente para la disolución del cloruro del ácido indolil - 3 - glioxílico. Como captador de ácidos se aplican la trietilamina, la piridina, la dimetilaminopiridina, el intercambiador básico de iones, el

carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el hidróxido de potasio en polvo así como la amina primaria o secundaria aplicada en exceso en la reacción. La reacción tiene lugar a una temperatura de 0° C a 120° C, preferentemente de 20° - 80° C, especialmente entre 40° C y 60° C. Luego de un tiempo de reacción de 1 - 3 horas y 24 horas de reposo a temperatura ambiente, se filtra el clorhidrato del captador de ácidos, el filtrado se concentra por evaporación al vacío y el residuo se recrystaliza de un solvente orgánico o por cromatografía en columna en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente se utiliza por ejemplo una mezcla de diclorometano y etanol (95 : 5, vol / vol).

3ª etapa

La "amida del ácido indol - glioxílico" sustituida con N - nitrobencilo obtenida según la disposición antes mencionada (2ª etapa) se disuelve en un solvente prótico como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol o en un solvente no polar, como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o éter glicoldimetílico o en un solvente dipolar aprótico como por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida o N - metilpirrolidona, y la solución se mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno y agitación con un catalizador de hidrogenación como por ejemplo níquel de Raney, paladio / carbón o platino. En la suspensión se introduce hidrógeno bajo agitación constante a una presión de gas de 1 - 15 bar, preferentemente de 2 - 10 bar, especialmente de 4 - 6 bar y la temperatura se eleva a aprox. 20° - 80° C, preferentemente 30° - 60° C, en especial a 45 - 55° C. Eventualmente luego de aprox. 1 hora se

agrega nuevamente una cantidad de catalizador y se continúa con la hidrogenación. Luego de un tiempo de reacción de 4 - 10 horas, finalizó la hidrogenación. El catalizador se filtra bajo una atmósfera de nitrógeno, el solvente se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y el residuo incoloro a amarillento se seca al vacío a 40° C.

Ejemplos de realización

Según la disposición general para las etapas 1 - 3, sobre las cuales se basa el esquema de síntesis 1, se sintetizaron los siguientes compuestos, que con la indicación de la denominación química correspondiente, se desprenden del resumen que figura a continuación:

Ejemplo 1

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

1ª etapa

1 - (4 - nitrobencil) - indol

Una mezcla de 5,28 g de hidruro de sodio (0,22 mol, suspensión en aceite mineral) en 200 ml de dimetilsulfóxido se mezcla con una solución de 23,4 g (0,2 mol) de indol en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta 1 hora a 65° C, se deja enfriar y luego se vierten por goteo 37,7 g (0,22 mol) de cloruro de 4 - nitrobencilo. La solución se calienta a 60° C, se deja 14 horas a temperatura ambiente y luego se vierte bajo agitación en 700 ml de

agua. Se extrae de a porciones con un total de 300 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra por evaporación al vacío. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice (gel de sílice 60, empresa Merck AG, Darmstadt; eluyente cloruro de metileno / etanol 9 : 1, v / v).

Rendimiento: 43,9 g (87 % del teórico).

MS: m/e 253 (M + H)

2ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68836)

Una solución de 4,50 ml de cloruro de oxalilo en 50 ml de éter se mezcla por goteo a 0° C y bajo una atmósfera de nitrógeno con una solución de 10,09 g (0,04 mol) de 1 - (4 - nitrobencil) - indol en 50 ml de éter. Se calienta durante 2 horas a temperatura de reflujo y luego se evapora el solvente. Al residuo se agregan 100 ml de tetrahidrofurano, se enfría a - 5° C y se agrega por goteo una solución de 9,32 g (0,099 mol) de 4 - aminopiridina en 400 ml de tetrahidrofurano. Se calienta durante 3 horas a reflujo y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. El cloruro de 4 - aminopiridina se extrae, el precipitado se lava con tetrahidrofurano, el filtrado se concentra por evaporación y el residuo de recristaliza a partir de éster acético.

Rendimiento: 13,5 g (84 % del teórico)

MS: m/e 401 (M + H)

3ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

Una mezcla de 200 mg de níquel de Raney en 50 ml de dioxano se mezcla con una suspensión de 320 mg (0,8 mmol) de amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] - glioxílico en una mezcla de solventes de 150 ml de dioxano y 20 ml de isopropanol. En esta suspensión se introduce hidrógeno bajo agitación a una presión de gas de 5 bar y la temperatura se mantiene a 30 - 35° C. Luego de aprox. 3 horas se agregan nuevamente 400 mg de níquel de Raney y la hidrogenación se continúa bajo agitación fuerte otras 8 horas a 35° C y a 5 bar. El catalizador se filtra bajo una atmósfera de N₂, el filtrado se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y el residuo se seca al vacío a 40° C.

Rendimiento: 273 mg (92 % del teórico)

MS: m/e 371 (M + H)

Además, también pueden sintetizarse los compuestos de la fórmula general 1 con Z = O, R = NO₂ y NH₂ y R₂ = arilo, aralquilo, heteroarilo,

heteroaralquilo y el grupo alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo según la vía de síntesis del esquema 2:

Esquema 2

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) indol - 3 - il] glioxílico

1ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - (indol - 3 - il) glioxílico

A una solución de 9 ml de cloruro de oxalilo en 100 ml de éter anhidro se agrega por goteo a 0° C una solución de 10 g (85,3 mmol) de indol en 100 ml de éter. La mezcla se mantiene durante 3 horas a reflujo. Luego se agrega por goteo a - 5° C una suspensión de 12 g (127,9 mmol) de 4 - amino - piridina en 500 ml de tetrahidrofurano, se calienta la mezcla de reacción bajo agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo y se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, se trata con agua y el compuesto seco se lava sobre una columna con gel de sílice (gel de sílice 60, empresa Merck AG, Darmstadt) utilizando el eluyente cloruro de metileno / etanol (10 : 1, v / v).

Rendimiento: 9,8 g (43,3 % del teórico)

MS: m/e 266 (M + H)

2ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

La amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - indol - 3 - il] glioxílico obtenido según la 2ª etapa (esquema 2) se transforma según la "disposición de bencilación" (página 5 del original) con cloruro de 4 - nitrobencilo y se aísla el compuesto obtenido amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) indol - 3 - il] glioxílico.

Rendimiento: 64 % del teórico.

MS: m/e 401 (M + H)

3ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

La amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] glioxílico obtenida según la 2ª etapa (esquema 2) se hidrogena de conformidad con la "disposición de hidrogenación" (página 7 del original) en forma catalítica y se aísla el compuesto obtenido amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) indol - 3 - il] glioxílico.

Rendimiento: 94 % del teórico.

MS: m/e 371 (M + H)

Disposición general para obtener los compuestos de la fórmula general 1 según el esquema 2

1ª etapa:

A una solución preparada bajo una atmósfera de nitrógeno de una cantidad de cloruro de oxalilo molar simple hasta en un exceso del 60 % en un solvente aprótico o no polar, como por ejemplo en éter dietílico, éter metilbutílico terciario, tetrahydrofurano, dioxano o también diclorometano, se agrega por goteo a una temperatura de entre -5° C y +5° C el derivado de indol disuelto en un solvente tal como se indicó por ejemplo anteriormente para el cloruro de oxalilo, que puede ser insustituido o estar sustituido en C - 2 o en el anillo del fenilo. Se calienta la solución de reacción durante 1 a 5 horas a una temperatura de entre 10° C y 120° C, preferentemente de entre 20° C y 80° C, en especial de entre 30° C y 60° C y luego se evapora el solvente. El residuo restante del cloruro del ácido (indol - 3 - il) glioxílico se disuelve o se suspende en un solvente aprótico como por ejemplo tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno o también en un solvente aprótico dipolar, como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, se enfría a una temperatura de entre -10° C y +10° C, preferentemente entre -5° C y 0° C y se mezcla en presencia de un captador de ácidos con una solución de la amina primaria o

secundaria en un diluyente. Como diluyentes se tienen en cuenta los solventes utilizados para la disolución del "cloruro del ácido indolil - 3 - glioxílico". Como captador de ácidos se aplican la trietilamina, la piridina, la dimetilaminopiridina, el intercambiador básico de iones, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el hidróxido de potasio en polvo así como la amina primaria o secundaria utilizada para la reacción. La reacción tiene lugar a una temperatura de 0° C a 120° C, preferentemente a 20 - 80° C, en especial entre 40° C y 60° C. Luego de 1 - 4 horas de tiempo de reacción y 24 horas de reposo a temperatura ambiente se filtra, el precipitado se digiere con agua, se absorbe y se seca al vacío. El compuesto deseado se purifica por recristalización en un solvente orgánico o por cromatografía en columna en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente se utiliza, por ejemplo, una mezcla de diclorometano y etanol (10 : 1, vol / vol).

2ª etapa

La "amida del ácido indol - 3 - il - glioxílico" obtenida según la disposición anterior de la 1ª etapa se disuelve en un solvente orgánico prótico, dipolar aprótico o no polar como, por ejemplo, isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N - metilpirrolidona, dioxano, tolueno o cloruro de metileno y se agrega por goteo a una suspensión de una base molar preparada en un matraz de tres bocas bajo una atmósfera de N₂ o aplicada en exceso como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de potasio en polvo, tert - butilato de potasio, dimetilaminopiridina o amida de sodio, en un solvente apropiado. Luego se agrega el halogenuro de alquilo, aralquilo o heteroaralquilo deseado ya sea

sin diluir o en un diluyente que se utilizó por ejemplo para la solución de la "amida del ácido indol - 3 - il - glioxílico", eventualmente agregando un catalizador como por ejemplo cobre, y se hace reaccionar algún tiempo, por ejemplo 30 minutos a 12 horas, manteniendo la temperatura dentro de un rango de entre 0° C y 120° C, preferentemente entre 30° C y 80° C, en especial entre 50° C y 70° C. Luego de terminar la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución se extrae por ejemplo con éter dietílico, diclorometano, cloroformo, éter metilbutílico terciario, tetrahidrofurano o n - butanol y la fase orgánica obtenida en cada caso se seca con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentra por evaporación al vacío, el residuo restante se cristaliza por fricción o el residuo oleoso se purifica por destilación o por cromatografía en columna o de flash en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente sirve, por ejemplo, una mezcla de cloruro de metileno y éter dietílico en una relación de 8 : 2 (vol / vol) o una mezcla de cloruro de metileno y etanol en una relación de 9 : 1 (v / v).

3ª etapa

La "amida del ácido indol - glioxílico" sustituida con N - nitrobencilo obtenida según la disposición antes mencionada (2ª etapa) se disuelve en un solvente prótico como por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol o en un solvente no polar, como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o éter glicoldimetílico o en un solvente dipolar aprótico como por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida o N - metilpirrolidona y la solución se mezcla bajo una

atmósfera de nitrógeno y agitación con un catalizador de hidrogenación como por ejemplo níquel de Raney, paladio / carbón o platino. En la suspensión se introduce hidrógeno bajo agitación constante a una presión de gas de 1 - 15 bar, preferentemente de 2 - 10 bar, especialmente de 4 - 6 bar y la temperatura se eleva a aprox. 20° - 80° C, preferentemente 30° - 60° C, en especial a 45 - 55° C. Llegado el caso se agrega, luego de aprox. 1 hora, nuevamente una cantidad de catalizador y se continúa con la hidrogenación. Luego de un tiempo de reacción de 4 - 6 horas, finaliza la hidrogenación. El catalizador se filtra bajo una atmósfera de nitrógeno, el solvente se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y el residuo incoloro a amarillento se seca al vacío a 40° C.

Según esta disposición general para las etapas 1 - 3, sobre las que se basa el esquema de síntesis 2, se sintetizaron los compuestos D - 68836 y D - 68838, que también se obtuvieron conforme al desarrollo de síntesis del esquema de reacción 1.

En un ensayo de polimerización de tubulina se pudo mostrar la actividad de los presentes compuestos. En especial se demostró que el D - 68838 inhibe la polimerización de la tubulina ejerciendo así un efecto desestabilizador sobre los microtúbulos o el huso mitótico.

Reivindicaciones

1. Nuevos derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico con efecto antitumoral de fórmula general 1

****Fórmula 1 – de página 17 del original****

donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado :

R = nitro, amino, mono o di (C₁ - C₆) - alquilamino, mono o di (C₁ - C₆) - cicloalquilamino, (C₁ - C₆) - acilamino, fenil (C₁ - C₆) - alquilamino, aroilamino, heteroaroilamino, (C₁ - C₆) - alquilsulfonamido, arilsulfonamido, maleinimido, succinimido, ftalimido, benciloxycarbonilamino (Z - amino), tert. - butoxycarbonilamino (BOC - amino), 9 - fluorenilmetoxycarbonilamino (Fmoc - amino), trifenilmetilamino (Tr - amino), 2 - (4' - piridil) - etoxycarbonilamino (Pyoc - amino), difenilmetilsilil - amino (DPMS - amino), donde los radicales para R pueden estar sustituidos opcionalmente en los átomos de C 2, 3 y 4 del anillo del fenilo,

R para el caso de que R₁ = hidrógeno y represente el grupo metilo o fenilmetilo, así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical de tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:

- NH - CH₂ - COOH; - NH - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - CH₂ - CH₂ - CH (NH) - COOH; H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH (NH) - COOH; HOH₂C - CH (NH) - COOH; fenil - CH₂ - CH (NH) - COOH; (4 - imidazoil) - CH₂ - CH (NH) - COOH; HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (NH) - COOH; H₂N - (CH₂)₄ - CH (NH) - COOH; H₂N - CO - CH₂ - CH (NH) - COOH; HOOC - (CH₂)₂ - CH (NH) - COOH

R₁ = hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido una o varias veces por el anillo del fenilo y este anillo del fenilo puede estar sustituido a su vez una o varias veces por halógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, por grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con C₁ - C₆ - alcoholes, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos etoxi, grupos benciloxi, así como por un grupo bencilo sustituido una o varias veces en la parte del fenilo con grupos (C₁ - C₆) - alquilo, átomos de halógeno o grupos trifluorometilo,

R₁ es, además, el grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxicarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcoxicarbonil - amino y el grupo carboxilo

o carboxilo esterificado con $C_1 - C_6$ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2 y su N - óxido

****Fórmula 2 – de página 22 ****

y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con los sustituyentes R_5 y R_6 . Los radicales R_5 y R_6 en la fórmula 2 pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado ($C_1 - C_6$) - alquilo y el significado ($C_3 - C_7$) - cicloalquilo, ($C_1 - C_6$) - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxicarbonilamino así como el grupo carboxialquiloxi, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.

R_2 puede ser, además, un heterociclo de 2 ó 4 - pirimidinilo, donde el anillo de 2 - pirimidinilo puede estar sustituido una o varias veces con el grupo metilo, además puede significar la estructura de 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - y 8 - quinolilo sustituida con ($C_1 - C_6$) - alquilo, halógeno, el grupo nitro, el grupo amino y el radical ($C_1 - C_6$) - alquilamino, puede representar un grupo 2 -, 3 - y 4 - quinolilmetilo, donde los carbonos anulares del radical piridilmetilo del grupo quinolilo y del radical quinolilmetilo puede estar sustituido con ($C_1 - C_6$) - alquilo, ($C_1 - C_6$) - alcoxi, nitro, amino y ($C_1 - C_6$) - alcoxycarbonilamino.

R_2 para el caso de que R_1 = hidrógeno, represente el grupo metilo o bencilo así como el radical benciloxicarbonilo (radical Z), el radical tert. - butoxicarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales: - CH_2COOH ; - $\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{COOH}$; $(\text{CH}_3)_2\text{CH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}(\text{COOH}) -$; $\text{H}_3\text{C} - \text{H}_2\text{C} - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}(\text{COOH}) -$; $\text{HO} - \text{H}_2\text{C} - \text{CH}(\text{COOH}) -$; fenil - $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{COOH}) -$; (4 - imidazolil) - $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{COOH}) -$, $\text{HN} = \text{C}(\text{NH}_2) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}(\text{COOH}) -$; $\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH}(\text{COOH}) -$; $\text{H}_2\text{N} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{COOH}) -$; $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}(\text{COOH}) -$;

R_2 además, para el caso de que R_1 signifique hidrógeno, el grupo Z, el radical BOC, el grupo acetilo o el grupo bencilo, puede ser el radical del ácido de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo puede representar el radical α - glicilo, α - sarcosilo, α - alanilo, α - leucilo, α - isoleucilo, α - serilo, α - fenilalanilo, α - histidilo, α - prolilo, α - arginilo, α - lisilo, α - asparagilo y α - glutamilo, donde los grupos amino de los correspondientes aminoácidos pueden estar desprotegidos o protegidos. Como grupo de protección de la función amino se tienen en cuenta el radical carbobenzoxi (radical Z) y el radical tert. - butoxicarbonilo (radical BOC), así como el grupo acetilo. En el caso del radical asparagilo y glutamilo reivindicado para R_2 , el segundo grupo carboxilo no unido existe como grupo carboxilo libre o en forma de un grupo carboxilo esterificado con $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - alcoholes, por ejemplo como éster metílico, éster etílico o éster metilbutílico terciario. Además, R_2 puede significar el grupo

alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo. R_1 y R_2 pueden formar, además, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina de la fórmula 3 ó un anillo de homopiperazina, siempre que R_2 represente un grupo aminoalquileo, donde

****Fórmula 3 – de página 23 del original****

R_7 representa un radical alquilo, significa un anillo de fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con $(C_1 - C_6)$ alquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno, el grupo nitro, la función amino y con el grupo $(C_1 - C_6)$ - alquilamino. R_7 significa, además, el grupo benzhidrilo y el grupo bis - p - fluorobenzhidrilo.

R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno, $(C_1 - C_6)$ - alquilo, $(C_3 - C_7)$ - cicloalquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcanoilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno y benciloxi; además, R_3 y R_4 pueden significar el grupo nitro, el grupo amino, el grupo amino sustituido con mono - o di - $(C_1 - C_4)$ - alquilo y significar la función $(C_1 - C_6)$ - alcoxi - carbonilamino o la función $(C_1 - C_6)$ - alcoxicarbonilamino - $(C_1 - C_6)$ - alquilo.

Z es O y S.

2. Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

3. Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitroencil) - indol - 3 - il] - glioxílico (D - 68836)
4. Sales de adición de ácidos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 como sales de ácidos minerales, sales de ácidos orgánicos, en especial ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxí - etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.
5. Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica.
6. Formas de aplicación de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastros, preparaciones en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.

7. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 para preparar medicamentos antitumorales.
8. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 para el tratamiento de afecciones tumorales.