



402678

Int. Cl.: C07D 11/061K

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

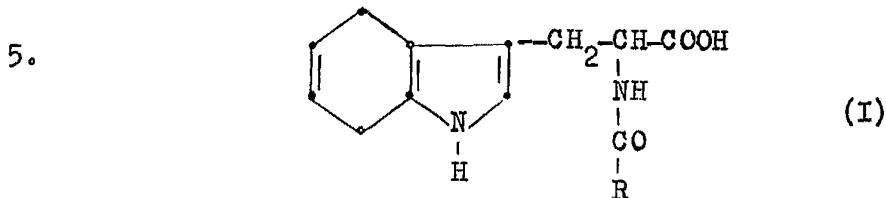
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE TRIPTOFANO", a fa-
vor de la firma italiana ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.p.A. re-
sidente en S. Fruttuoso di Monza (MILAN) Italia.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un método para produ-
cir nuevos derivados de triptófano, en las formas L, DL y D, que
pueden representarse por la fórmula



en la que R puede ser:

10. (1) - un grupo fenílico, mono- o poli-sustituido en la posición
orto, meta o para con sustituyentes de la clase constituida por:

402678



Cl, Br, F, I, CN, NO₂, NH₂, OH, CCH₃, COOH, COOC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CF₃;

(2) - un grupo hidroxilbencílico mono- o poli-sustituido, eligiéndose los sustituyentes de la clase indicada en (1).

5. Estos compuestos muestran propiedades farmacológicas interesantes para los mamíferos. Una de dichas propiedades estriba en un elevado efecto antiespástico sobre el sistema muscular liso del tracto gastroentérico. Otra propiedad es la de producir un efecto regulador de la secreción gástrica, en particular, un efecto antisecretivo en los casos de hipersecreción. Todavía otra propiedad es la de establecer un efecto protector y cicatrizante sobre la mucosa gastroentérica.

10. Por consiguiente, los compuestos antes citados pueden utilizarse para superar diversas enfermedades que atacan el sistema digestivo del hombre que, en efecto, tienen su origen en trastornos de la secreción gástrica, espasmos y lesiones de la mucosa, como por ejemplo úlceras gastroduodenales o pépticas o bien colitis.

15. Los compuestos preferidos son N-p-clorobenzoil-L-triptofano, N-p-clorobenzoil-DL-triptofano, N-p-toluil-L-triptofano, y N-p-clorocarbobenzoil-triptofano L y DL.

20. Los compuestos de la fórmula (I) se obtienen mediante condensación de triptófano con un cloruro que tiene la fórmula general R-CCl (en donde R tiene el significado ya indicado antes a excepción del sustituyente COOH) en medio acuoso a una temperatura de -5°C a unos +10°C, de preferencia unos +5°C, en presencia de aceptor de HCl constituido por el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, o una base orgánica terciaria. El metal alcalino es, de preferencia, sodio o potasio. La base orgánica terciaria es, de preferencia, piri-dina, trietilamina o etilmorfolina. Los reactivos se utilizan, de preferencia, en cantidades equimoleculares.

402678

12/11/54



El cloruro R-COCl puede utilizarse como tal o, de preferencia, disuelto en un disolvente orgánico, que puede ser miscible con agua (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano) o, de preferencia, inmiscible con agua (por ejemplo acetato de etilo).

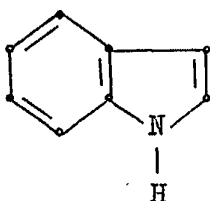
5. El tiempo de la reacción puede variar entre media hora y 24 horas aproximadamente; por lo general, puede decirse que la reacción concluye al cabo de 12 horas.

10. El producto reaccional (I) es hidrosoluble y, por consiguiente, se recupera de la fase acuosa. A tal efecto, cuando el cloruro R-COCl se ha utilizado como tal o se ha disuelto en un disolvente miscible en agua, se adiciona al medio reaccional un disolvente inmiscible en agua para extraer de éste las impurezas; el disolvente inmiscible en agua es, de preferencia, acetato de etilo. La adición del disolvente inmiscible en agua no es necesaria cuando el cloruro se disuelve ya previamente en un disolvente de esta índole.
- 15.

20. Después de separar la fase orgánica, que contiene los productos indeseados, se libera el producto (I) de la fase acuosa mediante acidificación, de preferencia con ácido clorhídrico, seguida de filtración (cuando el producto es sólido) o extracción de disolvente (cuando el producto es líquido o sólido). La extracción de disolvente se lleva a cabo, de preferencia, con acetato etílico, cloroformo, tetracloruro de carbono o éter etílico. Se concentra el extracto obtenido y se recristaliza el producto del concentrado.
- 25.

En los ejemplos que siguen Ar es un anillo bencénico y R es

30.

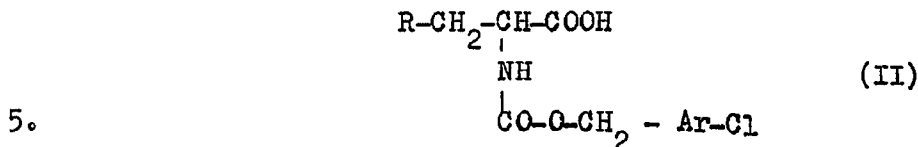


402678



EJEMPLO 1

N-p-cloro-carbobenzoxi-L-triptófano



10. A una solución de 30 g (0,147 moles) de L-triptófano en 147 cc de 1N NaOH, mantenida a 5°C, se le adiciona, al propio tiempo, otros 147 cc de 1N NaOH y 30,08 g (0,147 moles) de cloruro de p-cloro-carbobenzoxi disueltos en 150 cc de acetato etílico. Se prosigue la agitación durante 12 horas. Se separa la fase acuosa de la fase orgánica y se acidifica; se precipita y separa por filtración el N-p-cloro-carbobenzoxi-L-triptófano. Punto de fusión 124-126°C. Se obtienen 48,2 g. Rendimiento 88%.

15. EJEMPLO 2

N-m-cloro-carbobenzoxi-L-triptófano

20. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de m-cloro-carbobenzoxi en lugar de cloruro p-cloro-carbobenzoxi. Rendimiento 84%. Punto de fusión 107-108°C.

EJEMPLO 3

N-o-cloro-carbobenzoxi-L-triptófano

25. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de o-cloro-carbobenzoxi. Rendimiento 81%. Punto de fusión 97-99°C.

EJEMPLO 4

N-p-cloro-carbobenzoxi-DL-triptófano

30. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose DL-triptófano en lugar de L-triptófano. Rendimiento 85%. Punto de fusión 178-180°C.

402678



EJEMPLO 5

N-p-cloro-carbobenzoxi-D-triptófano

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose D-triptófano en lugar de L-triptófano. Rendimiento 83%.

5. Punto de fusión 132-133°C.

EJEMPLO 6

N-p-bromo-carbobenzoxi-L-triptófano

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-bromo-carbobenzoxi. Rendimiento 79%. Punto de fusión 141-142°C.

10.

EJEMPLO 7

N-p-yodo-carbobenzoxi-L-triptófano

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-yodo-carbobenzoxi. Rendimiento 80%. Punto de fusión 170-172°C.

15.

EJEMPLO 8

N-p-ciano-carbobenzoxi-L-triptófano

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-ciano-carbobenzoxi. Rendimiento 82%. Punto de fusión 111-112°C.

20.

EJEMPLO 9

N-p-metil-carbobenzoxi-L-triptófano

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-metil-carbobenzoxi. Rendimiento 77%. Punto de fusión 75-77°C.

25.

EJEMPLO 10

N-p-etil-carbobenzoxi-L-triptófano

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-etil-carbobenzoxi. Rendimiento 78%. Punto de fusión 114-115°C.

30.

8-7-75

= 6 =

402678



EJEMPLO 11

N-p-trifluorometil-carbobenzoxi-L-triptófano

5. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-trifluorometil-carbobenzoxi. Rendimiento 77%. Punto de fusión 146-147°C.

EJEMPLO 12

N-p-nitro-carbobenzoxi-L-triptófano

10. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-nitro-carbobenzoxi. Rendimiento 82%. Punto de fusión 134-135°C.

EJEMPLO 13

N-(2,4-dicloro)-carbobenzoxi-L-triptófano

15. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de 2,4-dicloro-carbobenzoxi. Rendimiento 74%. Punto de fusión 138-139°C.

EJEMPLO 14

N-(2,6-dicloro)-carbobenzoxi-L-triptófano

20. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de 2,6-dicloro-carbobenzoxi. Rendimiento 47%. Punto de fusión 132-133°C.

EJEMPLO 15

N-(2,3-dicloro)-carbobenzoxi-L-triptófano

25. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de 2,3-dicloro-carbobenzoxi. Rendimiento 53%. Punto de fusión 146-147°C.

EJEMPLO 16

N-(3,4-dicloro)-carbobenzoxi-L-triptófano

30. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de 3,4-dicloro-carbobenzoxi. Rendimiento 56%. Punto de fusión 144-145°C.

402678



EJEMPLO 17

N-(3-cloro-4-metil)-carbóbenzoxi-L-triptófano

5. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de 3-cloro-4-metil-carbóbenzoxi. Rendimiento 57%. Punto de fusión 132-133°C.

EJEMPLO 18

N-p-cloro-benzoil-L-triptófano

10. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-cloro-benzoilo. Rendimiento 87%. Punto de fusión 148-150°C. El producto vuelve a solidificarse a 180°C y funde de nuevo a 234-237°C.

EJEMPLO 19

N-p-bromo-benzoil-L-triptófano

15. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-bromo-benzoilo. Rendimiento 84%. Punto de fusión 162-163°C.

EJEMPLO 20

N-p-trifluorometil-benzoil-L-triptófano

20. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-trifluorometil-benzoilo. Rendimiento 78%. Punto de fusión 160-161°C.

EJEMPLO 21

N-p-toluil-L-triptófano

25. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-toluido. Rendimiento 88%. Punto de fusión 149-151°C.

EJEMPLO 22

N-p-toluil-D-triptófano

30. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-toluido y D-triptófano. Rendimiento 82%. Punto de fusión 146,5-147,5°C.

402678



EJEMPLO 23

N-p-tolúil-DL-triptófano

- El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-tolúilo y DL-triptófano. Rendimiento 82%.
5. Punto de fusión 217,5-218,5°C.

EJEMPLO 24

N-p-ciano-benzoil-L-triptófano

- El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-ciano-benzoilo. Rendimiento 87%. Punto de fusión 125-127°C.
- 10.

EJEMPLO 25

N-p-fluoro-benzoil-L-triptófano

- El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-fluoro-benzoilo. Rendimiento 86%. Punto de fusión 85-87°C.
- 15.

EJEMPLO 26

N-p-metoxi-benzoil-L-triptófano

- El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-metoxi-benzoilo. Rendimiento 67%. Punto de fusión 63-65°C.
- 20.

EJEMPLO 27

N-p-carboxibenzoil-L-triptófano

- El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-carboxi-benzoilo. Rendimiento 81%. Punto de fusión 187-189°C.
- 25.

EJEMPLO 28

N-p-nitro-benzoil-L-triptófano. C₂H₅OH

- Este compuesto contiene una molécula de etanol de cristalización. Se prepara de acuerdo con el ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-nitro-benzoilo en lugar de cloruro de p-cloro-carboxibenzoxi. Rendimiento 92%. Punto de fusión 115-117°C.
- 30.

402678



EJEMPLO 29

N-m-cloro-benzoil-L-triptófano

5. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de m-cloro-benzoilo. Rendimiento 73%. Punto de fusión 160-161°C.

EJEMPLO 30

N-o-clorobenzoil-L-triptófano

10. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de o-clorobenzoilo. Rendimiento 88%. Punto de fusión 65-76°C.

EJEMPLO 31

N-o-clorobenzoil-DL-triptófano

15. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de o-clorobenzoilo y DL-triptófano. Rendimiento 84%. Punto de fusión 56-70°C.

EJEMPLO 32

N-o-clorobenzoil-D-triptófano

20. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de o-clorobenzoilo y D-triptófano. Rendimiento 83%. Punto de fusión 74-83°C.

EJEMPLO 33

N-p-clorobenzoil-DL-triptófano

25. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-clorobenzoilo y DL-triptófano. Rendimiento 94%. Punto de fusión 236-239°C.

EJEMPLO 34

N-p-clorobenzoil-D-triptófano

30. El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 1, utilizándose cloruro de p-clorobenzoilo y D-triptófano. Rendimiento 88%. Punto de fusión 148-150°C. El producto vuelve a solidificarse a 180°C y funde de nuevo a 234-237°C.

402678¹²



La tabla 1 que sigue resume las propiedades principales de los compuestos descritos en los ejemplos que preceden, particularmente la actividad antisecretiva, que está desprovista de cualquier componente anticolinérgico, esta actividad es particularmente interesante por el hecho de que se manifiesta con dosis relativamente reducidas.

TABLE 1

	Valor DL ₅₀ * ₁	Actividad A * ₂	Actividad B * ₃
10. Compuesto			
Ej. 1 (CR449)	240	131	127
Ej. 2 (CR527)	450	176	147
Ej. 3 (CR468)	640	118	267
Ej. 4 (CR463)	217	161	130
Ej. 5 (CR638)	280	142	107
Ej. 6 (CR451)	125	92.1	77
15. Ej. 7 (CR498)	166	75	94
Ej. 8 (CR496)	1070	281.8	340.5
Ej. 9 (CR454)	320	186.7	125
Ej. 10 (CR500)	158	142	117
Ej. 11 (CR515)	175	112	92
Ej. 12 (CR438)	700	267.2	195
Ej. 13 (CR470)	170	130	97
20. Ej. 14 (CR495)	268	132	108
Ej. 15 (CR499)	175	100	60
Ej. 16 (CR469)	208	137	104
Ej. 17 (CR497)	190	231	196
Ej. 18 (CR501)	263	117	110
Ej. 19 (CR503)	360	111	85
Ej. 20 (CR505)	210	160	110
25. Ej. 21 (CR510)	700	184	318
Ej. 22 (CR556)	365	354	190
Ej. 23 (CR555)	340	204	172
Ej. 24 (CR512)	1450	500	360
Ej. 25 (CR506)	655	223	295
Ej. 26 (CR507)	1000	437	494
Ej. 27 (CR508)	900	514	406
Ej. 28 (CR502)	806	339	270
30. Ej. 29 (CR546)	560	210	147
Ej. 30 (CR617)	1270	299	255
Ej. 31 (CR618)	1400	345	320
Ej. 32 (CR637)	1530	440	390
El. 33 (CR663)	260	137	191

*₁ en el DL₅₀ en el ratón mg/kg i.v.
 *₂ actividad antisecretiva en la rata con píloro lig. DE₅₀ mg/kg i.v.
 *₃ actividad anti-secretiva en la rata mediante estímulo gástrico, DE₅₀ mg/kg, oral

402678



Otro aspecto característico de estos compuestos radica en una considerable diferencia de la toxicidad entre la administración intravenosa y la administración por vía oral, mientras que la actividad terapéutica permanece inalterada; así pues, el coeficiente terapéutico aumenta considerablemente y por ende la tolerabilidad de los propios compuestos cuando se administran al hombre por vía oral (Tabla 2).

TABLA 2

10. Ejemplos de diferencias entre la toxicidad (DL₅₀) en el ratón) con administración intravenosa y administración oral en mg/kg. Variación en el coeficiente terapéutico

		<u>Coeficiente</u>					
15.	Compuesto	2 DL ₅₀ iv	3 Activi- dad * ₃	4 Coefi- ciente * ₄	5 DL ₅₀ oral	6 Activi- dad * ₆	7 Coefi- ciente * ₇
	Ej. 1 (449)	240	131	1.8	1410	154	9.1
	Ej. 6 (451)	185	92	2.0	-	133	-
	Ej. 9 (454)	320	187	1.7	-	268	-
20.	Ej.19 (501)	263	117	2.2	1100	130	8.4
	El.21 (510)	700	184	3.8	2000	346	5.8
	El.33 (663)	260	137	1.9	900	152	5.9
25:			* ₃ actividad antisecrec tiva DE ₅₀ i.v. mg/kg	* ₄ coeficiente terapéutico i.v. 2/3		* ₆ actividad antisecrec tiva DE ₅₀ oral	* ₇ coeficien te tera- péutico oral

30. La actividad antiespástica que los presentes compuestos ejercen sobre todo el sistema digestivo es particularmente notable. Esta actividad medida en el ratón, utilizando la prueba de carbón vegetal (velocidad de tránsito a través del estómago e intestino), es en ciertos casos comparativamente mayor que la actividad antisecretiva (Tabla 3).

402678



TABLA 3

Ejemplo de actividad antiespástica de los compuestos, mediante administración subcutánea en la rata, comparada con la actividad antiseecretiva. Valores en mg/kg de peso corporal

1	2	3	3/2
5. Compuesto	Actividad antiespástica DE ₅₀ mg/kg	Actividad antiseecretiva DE ₅₀ mg/kg	Proporción 3/2
Ej. 1 (449)	72	131	1.8
Ej. 3 (468)	58	118	2.0
Ej. 9 (454)	120	187	1.6
10. Ej.18 (501)	75	117	1.4
Ej.30 (617)	300	299	1
Ej.33 (663)	95	137	1.5

15. La tolerancia con administración prolongada ha sido confirmada a través de experimentos apropiados sobre animales en el caso de alguno de estos compuestos. Por consiguiente es posible utilizarlos para el tratamiento humano en diversas situaciones patológicas, por ejemplo, en síndromes espásticos y aflictivos en general, particularmente afecciones del sistema digestivo, úlceras gástricas o duodenales, gastritis y duodenitis,

20. Las formas farmacéuticas de los compuestos según el invento pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Para muchos de estos compuestos (por ejemplo CR 501 y CR 663) pueden prepararse y utilizarse convenientemente pastillas conteniendo cada una de 100 a 200 mg del compuesto, así como frascos para administración intramuscular conteniendo cada uno de 150 a 250 mg del compuesto.

25. Como promedio, las formas orales pueden contener de 50 a 300 mg del compuesto, mientras que aquellas para administración parenteral pueden contener de 100 a 300 mg. Para preparar estas formas se utilizan excipientes y disolventes convencionales, aceptables en farmacia.

30.

402678

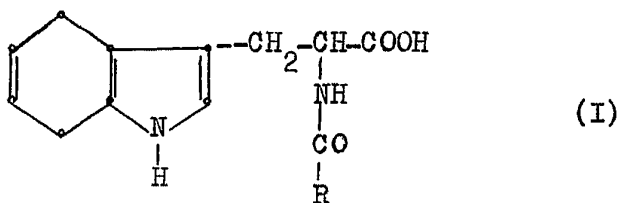


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 68652-A/71 del 18 de Mayo de 1971.

1.- Método para producir nuevos derivados de triptófano, en las formas L, DL y D, que pueden representarse por la fórmula:

10.



en la que R puede ser:

15.

(1) - un grupo fenílico, mono- o poli-sustituido en la posición orto, meta o para con sustituyentes de la clase constituida por: Cl, Br, F, I, CN, NO₂, NH₂, OH, OCH₃, COOH, COOC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CF₃;

20.

(2) - un grupo hidroxilbenzílico mono- o poli-sustituido, eligiéndose los sustituyentes de la clase indicada en (1),

caracterizado porque se condensa el triptófano con un cloruro que tiene la fórmula R-COCl (en donde R tiene el significado indicado antes con la excepción del sustituyente COOH) en medio acuoso a una temperatura de -5°C a +10°C, en presencia de un aceptor

25.

de ácido clorhídrico constituido por el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, o una base orgánica terciaria, y porque el producto reaccional se recupera

30.

de la fase acuosa.



402678



- 2.- Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque como aceptor de ácido clorhídrico se utiliza el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato sódico o potásico.
- 3.- Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque la base orgánica terciaria es piridina, trietilamina o etilmorfolina.
- 4.- Método, según las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque los reactivos se utilizan en proporciones sustancialmente equimoleculares.
- 5.- Método, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el cloruro citado se utiliza en la forma de su solución en un disolvente orgánico apropiado.
- 6.- Método, según la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente es dioxano, tetrahidrofurano o acetato etílico.
- 7.- Método, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el producto reaccional se recupera de la fase acuosa mediante acidificación seguida de filtración o extracción de disolvente.
- 8.- Método, según la reivindicación 7, caracterizada porque la acidificación se lleva a cabo por medio de ácido clorhídrico.
- 9.- Método, según la reivindicación 7, caracterizado porque la extracción de disolvente se lleva a cabo por medio de acetato etílico, cloroformo, tetracloruro de carbono o éter etílico.
- 10.- Método, según la reivindicación 7 o 9, caracterizado porque se concentra el extracto y el producto se recupera de éste por cristalización.

= 15 =

402678



- 11.- Método, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el L-triptófano se condensa con cloruro de p-cloro-benzoilo.
- 12.- Método, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 10, caracterizado porque el DL-triptófano se condensa con cloruro de p-cloro-benzoilo.
- 5.
- 13.- Método para producir nuevos derivados de triptófano.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 MAYO 1972

p.a.

JAIME ISERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.

