

443.618

Int. Cl.: C07C/A61K

nº 443.618

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 14-10, Nihonbashi 3-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIROSINA"

=====

Inventores: Tosaku Miki, Yasuhiro Hosokawa, Tamotsu Miwa, Hiroshi Fujita, Masahide Asano y Shunzo Aibara

Prioridades: Solicitudes de patente en Japón nos. 145133/74 y 145134/74, ambas de fecha 18 diciembre 1974.

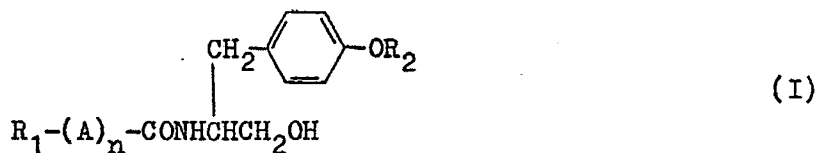
COPIA

22 JUN. 1977

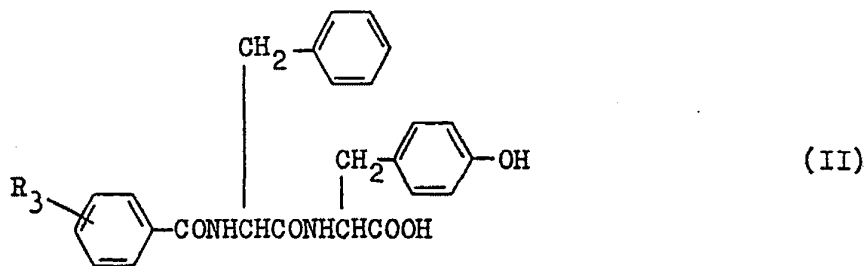
MEMORIA DESCRIPTIVA

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5. La presente invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de tirosina que tienen una acción anti-úlcer. Los nuevos derivados preparados según esta invención se representan por medio de las siguientes fórmulas generales (I) ó (II) -----



6



10. En la fórmula (I), R<sub>1</sub> significa fenilo o cicloalquilo tal como ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano y el fenilo puede tener uno o más substituyentes tales como alquilo infe-

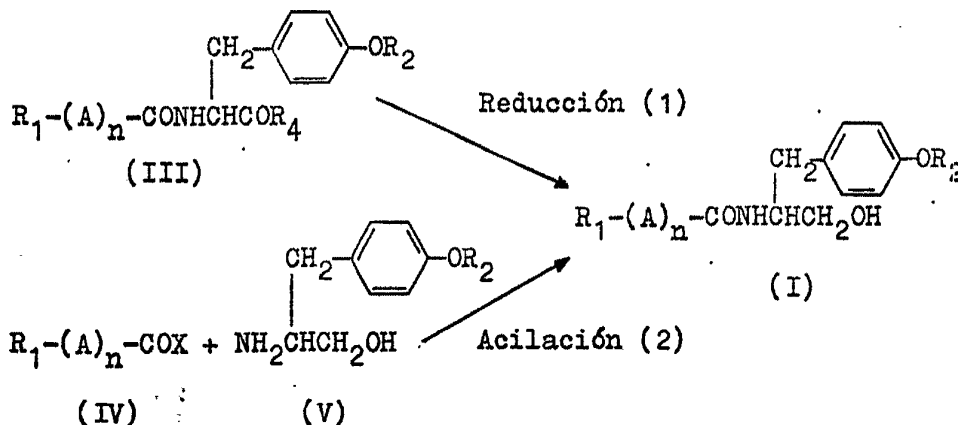
5. rior, alcoxi inferior, halógeno, amino o nitro,  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior, A significa  $-\text{CH}_2\text{O}-$  ó  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O-alquilo inferior})$  y n significa cero (0) o uno (1). Sin embargo cuando  $R_1$  junto con  $(A)_n$  significan fenilo in-

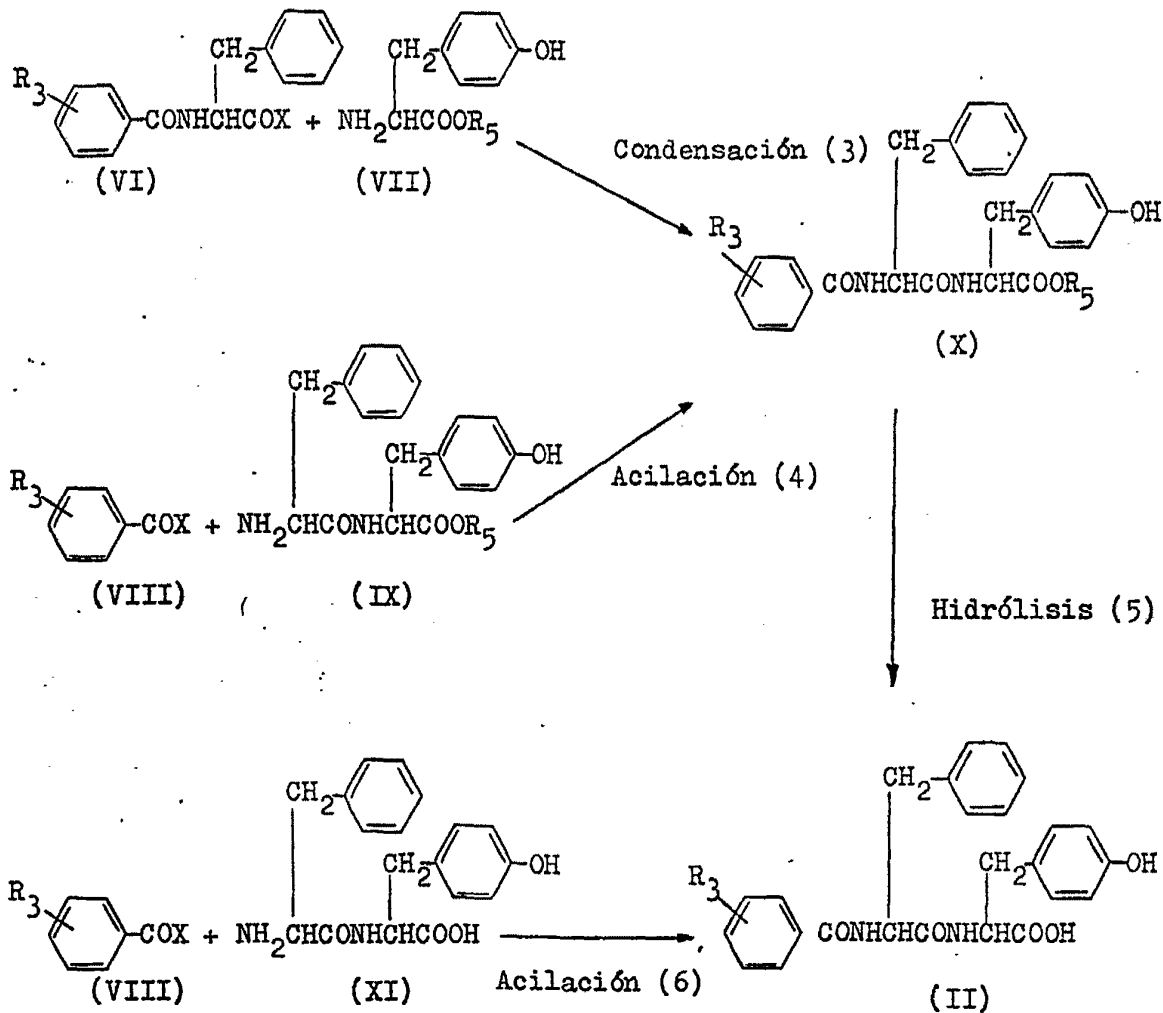
10. substituido,  $R_2$  es alquilo. En la fórmula (II),  $R_3$  significa hidrógeno o alcoxi inferior. -----

El compuesto de la fórmula (I) es un derivado de tirosinol, el compuesto de la fórmula (II) es un derivado de fenilalaniltirosina y ambas sustancias se consideran derivados de tirosina; además, ambas presentan un notable efecto antiúlceras, especialmente respecto a las úlceras gástricas crónicas. -----

15. El compuesto (I) puede sintetizarse por medio de varias reacciones conocidas per se, tales como la reducción del correspondiente ácido carboxílico éster o aldehído, y la acilación de tirosinol u O-metiltirosinol. Asimismo, el compuesto (II) puede sintetizarse por acilación de fenilalaniltirosina, condensación de N-acilfenilalanina con éster de tirosina y similares. Estas reacciones de síntesis se resumen como sigue: -----

20.





en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , A y n son iguales que anteriormente y  $R_4$  es H, OH ó alcoxi,  $R_5$  es alquilo y X forma un grupo carboxilo o un grupo funcional de grupo carboxilo junto con -CO, tal como hidroxilo, halógeno, anhídrido de ácido, éster y similares. -----

5.

La reacción reductora (1) se realiza por contactación del compuesto (III) con un agente reductor adecuado en

- un disolvente inerte. Como agente reductor, son útiles un complejo de hidruros metálicos tal como borohidruro sódico, borohidruro lítico o hidruro de litio y aluminio, un complejo de hidruros organometálicos tal como dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato sódico o diborano y similares. Entre éstos, el borohidruro sódico es ventajoso puesto que la reacción puede realizarse en un alcohol o en un alcohol acuoso. En algunos casos es eficaz la adición opcional de varios compuestos de halógeno, tales como cloruro de aluminio, cloruro cálcico o trifluoruro de boro. Algunos ejemplos de disolventes que pueden utilizarse como medio de reacción son éteres, tales como éter de etilo, tetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno; y piridina. - - - - -
- 5.
- 10.
15. Esta reacción tiene lugar en general a temperatura ambiente; sin embargo puede realizarse, si se desea, bajo condiciones de refrigeración o de calentamiento. - - - - -
20. Cuando en la fórmula (III)  $R_4$  es OH, el compuesto se hace reaccionar preferentemente primero con un éster de ácido clorocarbónico y luego con un agente reductor. Especialmente, el compuesto (III) se mezcla con un éster clorocarbónico, tal como éster de metilo, etilo, n-propilo o isobutilo, para reaccionar a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $+15^{\circ}\text{C}$  en presencia de aminas terciarias, tales como trietilamina, trimetilamina, piridina y similares. Entonces el producto se reduce como anteriormente para proporcionar compuesto (I). - - - - -
- 25.

El compuesto (I) puede también prepararse por medio de acilación. La reacción (2) de acilación puede realizarse poniendo en contacto tirosinol u O-alquiltirosinol (V) con compuesto (IV) (derivado funcional de ácido carboxílico, tal como haluro de ácido) en un disolvente adecuado.

5. La reacción tiene lugar ventajosamente en presencia de aceptor de ácido, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, o de aminas terciarias, tales como trietilamina, trimetilamina, piridina y similares. La temperatura de reacción se elige preferentemente según los reaccionantes, eligiéndose por ejemplo la temperatura ambiente, la temperatura elevada o la refrigeración. Como disolvente puede utilizarse el agua, los alcoholes, tales como metanol o etanol, los ésteres acéticos, el cloroformo y el benceno;

10. se prefieren los disolventes acuosos. El deseado compuesto (I) puede aislarse y purificarse por métodos convencionales, tales como extracción, cromatografía, recristalización y similares. - - - - -

15.

A fin de preparar el compuesto (II) pueden seguirse varios caminos. Los caminos constan de condensación, acilación e hidrólisis, tal como se ha resumido anteriormente en esta memoria. Las acilaciones (4) y (6) pueden realizarse de una manera similar a la acilación (2). La reacción (3) de condensación puede realizarse haciendo reaccionar el

20. compuesto (VI) (por ejemplo, X = OH) con compuesto (VII) en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-metilaminopropil)car-

25.

- bodiimida o difenilfosforilazuro. Otro método de condensación puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (VI) (por ejemplo, haluros de ácido, ésteres activos, anhídruros de ácido mixtos) con compuesto (VII) en presencia de un adecuado aceptador de ácido. Estas reacciones de condensación pueden realizarse a temperatura ambiente; sin embargo se puede proceder a elevada temperatura o bajo refrigeración, si se desea. Son ejemplos de disolvente que puede utilizarse como medio de reacción el cloroformo, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, el acetato de etilo y similares.
5. Como aceptador de ácido, se utiliza hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o potásico, aminas terciarias orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina o piridina, y similares. - - - - -
- 10.
- 15.

La reacción (5) de hidrólisis se realiza por medio de métodos convencionales, es decir que el compuesto (X) se hidroliza en presencia de ácido o base a temperatura ambiente, a elevada temperatura o con refrigeración. - - -

20. El deseado producto (II) puede aislarse y purificarse de manera usual, tal como extracción, cromatografía, recristalización y similares. El compuesto se obtiene normalmente como ácido libre; sin embargo puede obtenerse como sal con metal alcalino, tal como sodio, potasio o litio; metal alcalinotérreo, tal como calcio, magnesio; aluminio y similares. - - - - -
- 25.

Se revelarán después algunos ejemplos de preparación de los nuevos compuestos. - - - - -

El efecto antiúlceras de los compuestos preparados según esta invención ha sido confirmado por úlcera experimental en ratas. La úlcera ha sido producida según el método de K. Takagi, S. Okabe y R. Saziki, haciendo actuar ácido acético sobre el órgano digestivo (Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 19 páginas 418 - 426 (1969), Yakkyoku, Vol. 25 páginas 1453 - 1459 (1974) y Experientia, Vol. 27 páginas 146 - 148 (1971)). Se sabe que esta úlcera experimental se parece a la úlcera péptica humana en cuanto a tamaño y a contenido histológico y en cuanto al proceso de recuperación. Los detalles experimentales que confirman el efecto antiúlceras son como sigue: - - - - -

5. 15. Se anestesiaron con éter ratas macho de la cepa Donryu con un peso corporal de 230 - 270 g (diez ratas por grupo), ayunadas durante 24 horas, y entonces se realizó una laparotomía. Se dejó expuesto el estómago y se inyectaron en la capa subserosal 0,05 ml de ácido acético al 10%,  
20. en la parte glandular de la pared anterior para producir úlcera experimental; entonces se cerró el abdomen. A partir del día siguiente de la ulceración, se administraron oralmente a las ratas, durante 13 días, los compuestos preparados según esta invención. Las ratas se alimentaron normalmente y se sacrificaron al quinceavo día de la formación de  
25. la úlcera. Entonces se midió el tamaño de la úlcera (longitud y anchura) en la parte glandular del estómago y el pro-

ducto de la longitud y la anchura se tomó como índice de úlcera (IU). Se calculó la relación curativa (%) a partir del índice de úlcera de las ratas que se medicaban en comparación con el índice del grupo de control: - - - - -

$$\text{Relación curativa (\%)} = \frac{\text{IU}_{\text{control}} - \text{IU}_{\text{medicadas}}}{\text{IU}_{\text{control}}} \times 100$$

5. Con el fin de comparar el efecto con los de las drogas conocidas, se calculó el efecto terapéutico relativo de los compuestos preparados según esta invención, de la tirosina misma y del gefarnato respecto a glutamina y se indica en la Tabla 1. De estos compuestos, el gefarnato (farne-silacetato de geranilo, patente U.S. 3.154.570 (1964)) y la glutamina son drogas antiúlcera conocidas. - - - - -
- 10.

15. Se sabe que la úlcera del ácido acético en la rata sufre una curación parcial y una reulceración de modo que la úlcera se parece a la úlcera crónica humana, histológicamente y en cuanto al proceso. A fin de examinar el efecto antiúlcera respecto a la úlcera crónica, los compuestos preparados según esta invención se administraron oralmente a ratas durante 14 días, a partir de los días 41 a 54 después de ulceración con ácido acético. El día 55, las ratas se sacrificaron y se midió el tamaño de la úlcera y entonces se calculó el efecto terapéutico relativo respecto a la glutamina y se indica en la Tabla 2. El proceso de ulceración y de examen del efecto son iguales que los descritos
- 20.

anteriormente. - - - - -

5. Como se comprende claramente de los datos de la Tabla 1 y de la Tabla 2, es de prever que los derivados de tirosina preparados según esta invención tengan un efecto notable con respecto a las úlceras gástricas del hombre; especialmente, el efecto respecto a la úlcera crónica experimental es sorprendentemente superior al de las drogas conocidas. - - - - -

10. Cuando se aplican los derivados de tirosina al hombre para impedir o para tratar las úlceras gástricas, la dosis oral diaria puede hallarse normalmente dentro de la gama de 200 a 1.200 mg/persona, preferentemente 400 a 800 mg/persona. - - - - -

15. En cuanto a la toxicidad aguda, los derivados de tirosina preparados según esta invención resultaron tenerla superior a 4 g/kg de peso corporal en el ratón y superior a 2 g/kg de peso corporal en la rata, cuando se administraron oralmente. - - - - -

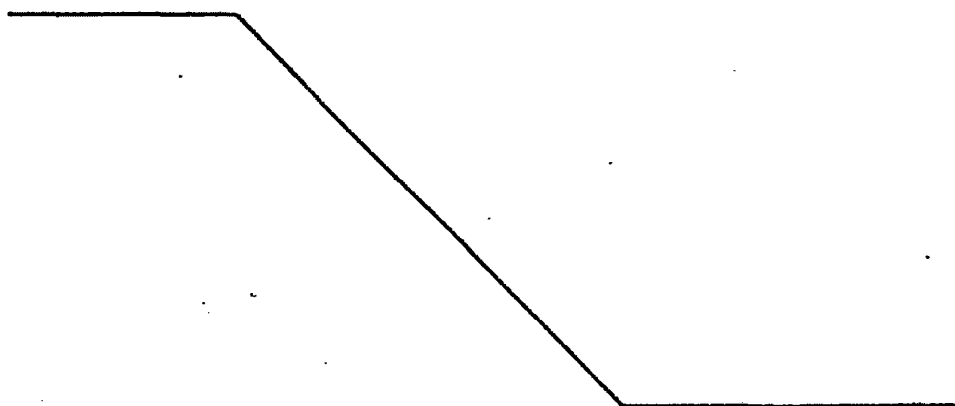


TABLA 1

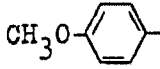
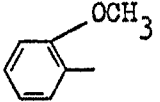
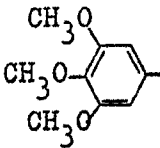
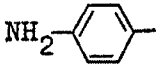

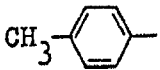
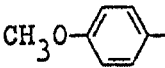
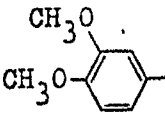
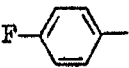
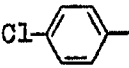

Compuesto				Dosis	Efecto te	DL <sub>50</sub>
Compuesto (I)				mg/kg/día	rapéutico	g/kg de peso
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	A		relativo	corporal
						(ratón p.o.)
	H	0	-	200	1,76	> 4
	H	0	-	200	1,29	
	H	0	-	200	1,43	> 4
	H	0	-	200	1,24	
	CH <sub>3</sub>	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	1,03	> 4
	H	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	1,81	> 4
	H	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	1,75	> 4
	CH <sub>3</sub>	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	0,98	> 4
	H	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	1,14	
	H	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	0,81	
	H	1	-CH <sub>2</sub> O-	200	1,60	

TABLA 1 (cont.)



<u>Compuesto</u>				<u>Dosis</u>	<u>Efecto te</u>	<u>DL<sub>50</sub></u>
				<u>mg/kg/día</u>	<u>rapéutico</u>	<u>g/kg de peso</u>
					<u>relativo</u>	<u>corporal</u>
						<u>(ratón p.o.)</u>
<u>Compuesto (I)</u>						
<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>n</u>	<u>A</u>			
	H	1	-CH <sub>2</sub> CH-   OCH <sub>3</sub>	200	1,01	> 4
<u>Compuesto (II)</u>						
	R <sub>3</sub> = H			200	1,19	> 4
	R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub> O			200	1,75	> 4
Glutamina				200	0,30	
				1000	1,00	
Gefarnato				200	1,06	
Tirosina				200	0,37	

TABLA 2

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u>	<u>Efecto terapéutico</u>
	<u>mg/kg/día</u>	<u>relativo</u>
<u>Compuesto (I)</u>		
R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> O- 		
R <sub>2</sub> = H	50	7,72
n = 1		
A = -CH <sub>2</sub> O		
<u>Compuesto (II)</u>		
R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub> O	50	7,85
Glutamina	1000	1,00
Gefarnato	200	0,77

- Los siguientes ejemplos ilustrarán el proceso para preparar el compuesto, según esta invención, y en los ejemplos todos los aminoácidos o dipéptidos utilizados se hallan en sus formas ópticamente activas L o se han preparado de las mismas, a menos que se especifique de otro modo.-
- 5.

EJEMPLO 1

- Se disolvieron, en 30 ml de tetrahidrofurano, 3,2 g de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosina. A la disolución se le añadieron 1,1 g de clorocarbonato de etilo y 1,0 g de trietilamina bajo refrigeración con hielo, con agitación. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, los precipitados se eliminaron por filtración. El filtrado se añadió a una suspensión de 1,0 g de borohidruro sódico y 10 ml de tetrahidrofurano regenerada con hielo. La mezcla se agitó durante dos horas y entonces se neutralizó con ácido clorhídrico y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo para dar 2,3 g de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol con un punto de fusión de 121-126°C. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{25}O_4N$ , C 66,43, H 8,20, N 4,56; hallado C 66,65, H 8,11, N 4,32. - - - - -

EJEMPLO 2

- Se suspendieron, en 20 ml de tetrahidrofurano,
- 25.

- 574 mg de hidruro de litio y aluminio. A la suspensión se le añadieron gota a gota 20 ml de disolución en tetrahydrofurano que contenía 1,0 g de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosina con agitación bajo refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la adición de ácido clorhídrico al 5%, la mezcla se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo y se sometió a cromatografía en columna con 10 g de gel de sílice para dar 322 mg de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol. - - - - -
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 3

- Se disolvieron, en 20 ml de tetrahydrofurano, 10 ml de disolución en tolueno al 65% de dihidro-bis-(2-metoxi etoxi)aluminato sódico. A la disolución se le añadieron gota a gota 20 ml de disolución en tetrahydrofurano que contenía 1,0 g de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosina con agitación bajo refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de adición de ácido clorhídrico al 5%, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo para dar 410 mg de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol. - - - - -
- 15.
- 20.

#### EJEMPLO 4

- Se disolvió, en 50 ml de tetrahydrofurano, 1,0 g
- 25.

- de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosina. A la disolución se le añadieron 380 mg de borohidruro sódico con agitación. Después de 10 minutos se añadieron a la mezcla, gota a gota, 15 ml de disolución en tetrahidrofurano que contenía 1,45 ml de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agitó durante 20 horas. Después de adición de ácido clorhídrico al 3%, la mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo y se sometió a cromatografía en columna de 10 g de gel de sílice para dar N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol. - - -
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5

- Se disolvió, en 15 ml de diglime (bis(2-metoxi-  
etil)éter), 1,0 g de N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosina. A la disolución se le añadieron 570 mg de borohidruro sódico y 50 ml de disolución en diglime que contenía 7 g de cloruro aluminico anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la adición de 150 ml de agua, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo para dar N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol. - - - - -
- 15.
- 20.

- Según el mismo proceso que el del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes derivados de tirosinol a partir de las correspondientes aciltirosinas. - - - - -
- 25.

EJEMPLO 6

N-(4-metoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 55%,  
p.f. 181-183°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{19}O_4N$ , C 67,76,  
H 6,36, N 4,65, hallado C 67,44, H 6,51, N 4,73. - - - - -

5.

EJEMPLO 7

N-(2-metoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 70%,  
p.f. 121-122°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{19}O_4N$ , C 67,76,  
H 6,36, N 4,65, hallado C 67,89, H 6,24, N 4,81. - - - - -

EJEMPLO 8

10.

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)tirosinol, rendimiento  
61%, p.f. 112-114°C; análisis calculado para  $C_{19}H_{23}O_6N$ ,  
C 63,14, H 6,42, N 3,88 hallado C 63,24, H 6,54, N 4,01. - -

EJEMPLO 9

15.

N-(4-clorobenzoil)tirosinol, rendimiento 74%, p.f.  
183-184°C; análisis calculado para  $C_{16}H_{16}O_3NCl$ , C 62,85,  
H 5,27, N 4,58, hallado C 62,92, H 5,14, N 4,63. - - - - -

EJEMPLO 10

20.

N-(2-clorobenzoil)tirosinol, rendimiento 82%, pol  
vo amorfo; análisis calculado para  $C_{16}H_{16}O_3NCl$ , C 62,85,  
H 5,27, N 4,58, hallado C 62,54, H 5,53, N 4,67. - - - - -

EJEMPLO 11

N-(4-aminobenzoil)tirosinol, rendimiento 45%,  
p.f. 174-177°C; análisis calculado para  $C_{16}H_{18}O_3N_2$ ,  
C 67,11, H 6,34, N 9,78, hallado C 67,58, H 6,20, N 9,38.-

5.

EJEMPLO 12

O-metil-N-benciloxicarboniltirosinol, rendimien-  
to 68%, p.f. 99-100°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ ,  
C 68,55, H 6,71, N 4,44, hallado C 68,40, H 6,42, N 4,59.-

EJEMPLO 13

10.

N-(4-metilbenciloxicarbonil)tirosinol, rendimien-  
to 68%, p.f. 128-129°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ ,  
C 68,55, H 6,72, N 4,44, hallado C 68,42, H 6,54, N 4,71. -

EJEMPLO 14

15.

N-(2-metilbenciloxicarbonil)tirosinol, rendimien-  
to 60%, p.f. 78-81°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ ,  
C 68,55, H 6,72, N 4,44, hallado C 68,72, H 6,53, N 4,12. -

EJEMPLO 15

20.

N-(4-metoxibenciloxicarbonil)tirosinol, rendimien-  
to 68%, p.f. 139-141°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_5N$ ,  
C 65,24, H 6,39, N 4,23, hallado C 65,31, H 6,11, N 4,47  
 $\alpha_D^{22}$  - 41,9° (metanol). - - - - -

EJEMPLO 16

5. O-metil-N-(3,4-dimetoxibenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento 70%, p.f. 97-98°C; análisis calculado para  $C_{20}H_{25}O_6N$ , C 63,98, H 6,71, N 3,73, hallado C 63,72, H 6,94, N 3,53. - - - - -

EJEMPLO 17

10. N-(4-fluobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento 61%, p.f. 114-116°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{18}O_4NF$ , C 63,94, H 5,68, N 4,39, hallado C 63,61, H 5,24, N 4,58. -

EJEMPLO 18

N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento 78%, p.f. 139-141°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{18}O_4NCl$ , C 60,80, H 5,40, N 4,17, hallado C 60,99, H 5,25, N 4,48. -

EJEMPLO 19

15. N-(alfa-metoxi-beta-fenilpropionil)tirosinol, rendimiento 65%, p.f. 139-141°C; análisis calculado para  $C_{19}H_{23}O_4N$ , C 69,28, H 7,04, N 4,25, hallado C 69,01, H 7,41, N 4,05. - - - - -

EJEMPLO 20

20. Se añadieron, a 150 ml de metanol acuoso al 50%, 13,1 g de borohidruro sódico, con agitación bajo refrigeración con hielo. A la mezcla se le añadieron gota a gota 250

- ml de disolución en metanol que contenía 26,5 g de metil N-(4-metilbenciloxicarbonil)tirosinato. La mezcla se agitó bajo refrigeración con hielo durante dos horas y a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después de la neutralización con ácido clorhídrico al 10%, la mezcla se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo para dar 17,9 g de N-(4-metilbenciloxicarbonil)tirosinol. Rendimiento 74%, p.f. 128-129°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ , C 68,55, H 6,72, N 4,44, hallado C 68,51, H 6,84, N 4,29. - - - - -
- 5.
- 10.

- Según el mismo proceso que el del Ejemplo 20, se prepararon los siguientes derivados de tirosinol a partir del correspondiente éster de tirosina. - - - - -
- 15.

EJEMPLO 21

N-(4-metoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 48% - -

EJEMPLO 22

N-(2-metoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 76% - -

20.

EJEMPLO 23

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 65% - - - - -

EJEMPLO 24

N-(4-clorobenzoil)tirosinol, rendimiento 88% - -

EJEMPLO 25

N-(2-clorobenzoil)tirosinol, rendimiento 91% - -

5.

EJEMPLO 26

N-(4-aminobenzoil)tirosinol, rendimiento 60% - -

EJEMPLO 27

O-metil-N-benciloxicarboniltirosinol, rendimien-  
to 80% - - - - -

10.

EJEMPLO 28

N-(2-metilbenciloxicarbonil)tirosinol, rendimien-  
to 50% - - - - -

EJEMPLO 29

15.

N-(4-metoxibenciloxicarbonil)tirosinol, rendimien-  
to 63% - - - - -

EJEMPLO 30

O-metil-N-(3,4-dimetoxibenciloxicarbonil)tirosi-  
nol, rendimiento 76% - - - - -

EJEMPLO 31

N-(4-fluobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento  
67% - - - - -

EJEMPLO 32

5. N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento  
83% - - - - -

EJEMPLO 33

N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol, rendimiento  
79% - - - - -

10.

EJEMPLO 34

N-(alfa-metoxi-beta-fenilpropionil)tirosinol, rendimiento  
79% - - - - -

EJEMPLO 35

15. Se disolvió, en 30 ml de tetrahidrofurano, 1,0 g de N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinato de metilo. A la disolución se le añadieron poco a poco 280 mg de hidruro de sodio y aluminio con agitación y la mezcla se agitó durante dos horas. Después de la adición de 50 ml de ácido clorhídrico 1N, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua,  
20. se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo pa

ra dar 610 mg de N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento 66%. - - - - -

EJEMPLO 36

5. Se disolvió, en 30 ml de tetrahidrofurano, 1 g de N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinato de metilo. A la disolución se le añadieron gota a gota 10 ml de disolución en tetrahidrofurano que contenía 4,2 ml de dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato sódico (disolución en tolueno al 65%) con agitación bajo refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la adición de 200 ml de ácido clorhídrico al 3%, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo y se sometió a cromatografía en columna de 10 g de gel de sílice para dar 509 mg de N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinol. Rendimiento 56%. - - - - -

EJEMPLO 37

20. Según el mismo proceso que el del Ejemplo 20 se preparó N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinol con un rendimiento de 95%. - - - - -

EJEMPLO 38

Se disolvieron 1,6 g de tirosinol en una mezcla de 10 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. A la disolu-

- ción se le añadieron gota a gota 2 g de cloruro de 2-metilbenciloxicarbonilo y 10 ml de disolución en agua que contenía 1,3 g de carbonato sódico, alternadamente con agitación bajo refrigeración con hielo. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, se recogió la capa de acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico al 5% y entonces con agua. La capa se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo para dar 2,2 g de N-(2-metilbenciloxicarbonil)tirosinol con un p.f. de 78-81°C. Rendimiento 70%. Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ , C 68,55, H 6,72, N 4,44, hallado C 68,88 H 6,84, N 4,42. - - - - -
- 5.
- 10.

- Según el mismo proceso que el del Ejemplo 38, se prepararon los siguientes derivados de tirosinol a partir del correspondiente cloruro. - - - - -
- 15.

EJEMPLO 39

N-(4-metoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 54%, p.f. 181-183°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{19}O_4N$ , C 67,76, H 6,36, N 4,65, hallado C 67,43, H 6,54, N 4,81. - - - - -

20.

EJEMPLO 40

N-(2-metoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 62%, p.f. 121-122°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{19}O_4N$ , C 67,76, H 6,36, N 4,65, hallado C 68,60, H 6,58, N 4,38. - - - - -

EJEMPLO 41

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)tirosinol, rendimiento 50%, p.f. 112-114°C; análisis calculado para  $C_{19}H_{23}O_6N$ , C 63,14, H 6,42, N 3,88, hallado C 62,89, H 6,31, N 3,98. -

5.

EJEMPLO 42

N-(4-clorobenzoil)tirosinol, rendimiento 72%, p.f. 183-184°C; análisis calculado para  $C_{16}H_{16}O_3NCl$ , C 62,85, H 5,27, N 4,58, hallado C 62,53, H 5,58, N 4,29. -

EJEMPLO 43

10. N-(2-clorobenzoil)tirosinol, rendimiento 78%, polvo amorfo; análisis calculado para  $C_{16}H_{16}O_3NCl$ , C 62,85, H 5,27, N 4,58, hallado C 63,03, H 5,11, N 4,81. - - - -

EJEMPLO 44

15. N-(4-aminobenzoil)tirosinol, rendimiento 52%, p.f. 174-177°C; análisis calculado para  $C_{16}H_{18}O_3N_2$ , C 67,11, H 6,34, N 9,78, hallado C 67,45, H 6,01, N 9,52. - - - -

EJEMPLO 45

20. O-metil-N-benciloxycarbonil-tirosinol, rendimiento 78%, p.f. 99-100°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ , C 68,55, H 6,71, N 4,44, hallado C 68,21, H 6,91, N 4,30.-

EJEMPLO 46

N-(4-metilbenciloxycarbonil)tirosinol, rendimien-

to 53%, p.f. 128-129°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_4N$ ,  
C 68,55, H 6,72, N 4,44, hallado C 68,29, H 6,88, N 4,21. -

EJEMPLO 47

5. N-(4-metoxibenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento  
to 42%, p.f. 139-141°C; análisis calculado para  $C_{18}H_{21}O_5N$ ,  
C 65,24, H 6,39, N 4,23, hallado C 65,01, H 6,58, N 4,52  
 $[\alpha]_D^{22}$  - 41,9° (metanol). - - - - -

EJEMPLO 48

10. O-metil-N-(3,4-dimetoxibenciloxicarbonil)tirosi-  
nol, rendimiento 39%, p.f. 97-98°C; análisis calculado para  
 $C_{20}H_{25}O_6N$ , C 63,98, H 6,71, N 3,73, hallado C 63,62, H 6,99,  
N 3,50. - - - - -

EJEMPLO 49

15. N-(4-fluobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento  
59%, p.f. 114-116°C; análisis calculado para  $C_{10}H_{18}O_4NF$ ,  
C 63,94, H 5,68, N 4,39, hallado C 63,68, H 5,91, N 4,43. -

EJEMPLO 50

20. N-(4-clorobenciloxicarbonil)tirosinol, rendimiento  
to 66%, p.f. 139-141°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{18}O_4NCl$ ,  
C 60,80, H 5,40, N 4,17, hallado C 60,55, H 5,62, N 4,01. -

EJEMPLO 51

N-(ciclohexilmetoxicarbonil)tirosinol, rendimien-

to 68%, p.f. 121-126°C; análisis calculado para  $C_{17}H_{25}O_4N$ ,  
C 66,43, H 8,20, N 4,56, hallado C 66,09, H 8,42, N 4,81. -

EJEMPLO 52

5. N-(alfa-metoxi-beta-fenilpropionil)tirosinol,  
rendimiento 61%, p.f. 139-141°C; análisis calculado para  
 $C_{19}H_{23}O_4N$ , C 69,28, H 7,04, N 4,25, hallado C 69,42, H 6,87,  
N 4,33. - - - - -

EJEMPLO 53

10. Se disolvieron 4,4 g de N-benzoilfenilalaniltirosi  
nato de metilo en 50 ml de metanol. Después de adición de  
23 ml de hidróxido sódico 1N la disolución se agitó durante  
una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clor  
hídrico, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El  
extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la  
15. sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de  
etilo para dar 3,8 g de N-benzoilfenilalaniltirosina con un  
p.f. de 191-192°C y con un rendimiento de 87%; análisis cal  
culado para  $C_{25}H_{24}O_5N_2$ , C 69,43, H 5,59, N 6,48, hallado  
C 68,98, H 5,72, N 6,37. - - - - -

20.

EJEMPLO 54

Se disolvieron, en 150 ml de metanol, 30 g de  
N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosinato de metilo. Después  
de la adición de 145 ml de hidróxido sódico 1N, la mezcla  
se agitó a 50°C durante dos horas. La mezcla de reacción se

- neutralizó con ácido clorhídrico, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 23,9 g de N-(4-metoxi
5. benzoil)fenilalaniltirosina con un p.f. de 198-200°C y con un rendimiento de 82%; análisis calculado para  $C_{26}H_{26}O_6H_2$ , C 67,52, H 5,67, N 6,06, hallado C 67,17, H 5,69, N 5,95. -

EJEMPLO 55

- Se disolvieron, en 100 ml de una mezcla de cloro-
10. formo-tetrahidrofurano (2:1), 5,39 g de N-benzoilfenilalanina, 4,64 g de hidrocloruro de tirosinato de metilo, 2,02 g de trietilamina y 2,30 g de N-hidroxisuccinimida y la disolución se refrigeró con hielo. A la disolución fría se le añadieron 4,12 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla
15. se agitó durante tres horas y entonces se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con ácido clorhídrico al 2%, bicarbonato sódico al 4% y
20. agua y entonces se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter de petróleo para dar 6,6 g de N-benzoilfenilalaniltirosinato de metilo con un p.f. de 188-190°C y con un rendimiento de 74%; análisis calculado para  $C_{26}H_{26}O_5N_2$ , C 69,94, H 5,87, N 6,27, hallado C 69,56, H 6,01, N 6,39. - - - - -
- 25.

Este éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 53 para dar N-benzoilfenilalaniltirosina. - - -

EJEMPLO 56

Se disolvieron, en 500 ml de una mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano (2:1), 29,9 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalanina, 23,2 g de hidrocloreuro de tirosinato de metilo, 10,1 g de trietilamina y 11,6 g de N-hidroxisuccinimida y se refrigeró con hielo. A la disolución fría se le añadieron 20,6 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se agitó durante dos horas y entonces se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los precipitados por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico al 2%, bicarbonato sódico al 4% y agua y entonces se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 35 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosinato de metilo con un p.f. de 195-197°C y con un rendimiento del 74%; análisis calculado para  $C_{27}H_{28}O_6N_2$ , C 68,05, H 5,92, N 5,88, hallado C 67,84, H 5,92, N 5,57. - - - - -

Este éster puede hidrolizarse de la misma manera que la del Ejemplo 54 para dar N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosina. - - - - -

EJEMPLO 57

A una disolución de 10 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalanina y 100 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 3,4 g de N-metilmorfolina. A la mezcla se le añadieron 4,6 g de clorocarbonato de isobutilo con agitación a -15°C.

La mezcla se agitó durante 30 minutos y se le añadieron 100 ml de una mezcla de 7,8 g de hidrocloreuro de tirosinato de metilo, 3,4 g de trietilamina y 100 ml de cloroformo. La mezcla resultante se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante dos horas y a

5. temperatura ambiente durante tres horas. Se eliminaron los precipitados por filtración y el filtrado se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico al 2%, bicarbonato sódico al 4% y agua y entonces se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se

10. cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 9,9 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosinato de metilo con un p.f. de  $195-197^{\circ}\text{C}$  y con un rendimiento de 62%; análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2$ , C 68,05, H 5,92, N 5,88, hallado C 68,34, H 5,77, N 5,91. - - - - -

15. Este éster puede hidrolizarse de la misma manera que la del Ejemplo 54 para dar N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosina. - - - - -

EJEMPLO 58

Se suspendieron 3,79 g de hidrocloreuro de fenilalaniltirosinato de metilo y 0,53 g de carbonato sódico en una mezcla de 10 ml de agua y 50 ml de cloroformo. A la mezcla se le añadieron gota a gota 1,75 g de cloruro de 4-metoxibenzoilo en paralelo con 10 ml de disolución de carbonato sódico (0,75 g), con agitación bajo refrigeración con hielo.

20.

25. La mezcla se agitó durante dos horas y se recogió la capa de cloroformo. La capa se lavó con ácido clorhídrico al 5%

5. y agua y se secó y concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 3,9 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosinato de metilo con un p.f. de 195-197°C y con un rendimiento de 82%; análisis calculado para  $C_{27}H_{28}O_6N_2$ , C 68,05, H 5,92, N 5,88, hallado C 68,42, H 6,08, N 5.74. - - - - -

El éster se hidrolizó de la misma manera que la del Ejemplo 54 para dar N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosina. - - - - -

10.

EJEMPLO 59

15. Se disolvieron 3,28 g de fenilalaniltirosina en 20 ml de disolución de hidróxido sódico 1N y la disolución se refrigeró con hielo. A la disolución fría se le añadieron gota a gota 1,7 g de cloruro de 4-metoxibenzoilo y 10 ml de disolución de hidróxido sódico 1N. Después de agitar durante dos horas, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 20. 2,6 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosina con un rendimiento de 56%. - - - - -

EJEMPLO 60

25. Se añadieron 10 ml de agua a una disolución de 0,9 g de N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosina y 10 ml de etanol. La mezcla se ajustó a pH 8 con hidróxido sódico 1N

y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvo N-(4-metoxibenzoil)fenilalaniltirosinato sódico en forma de polvo. - - -

EJEMPLO 61

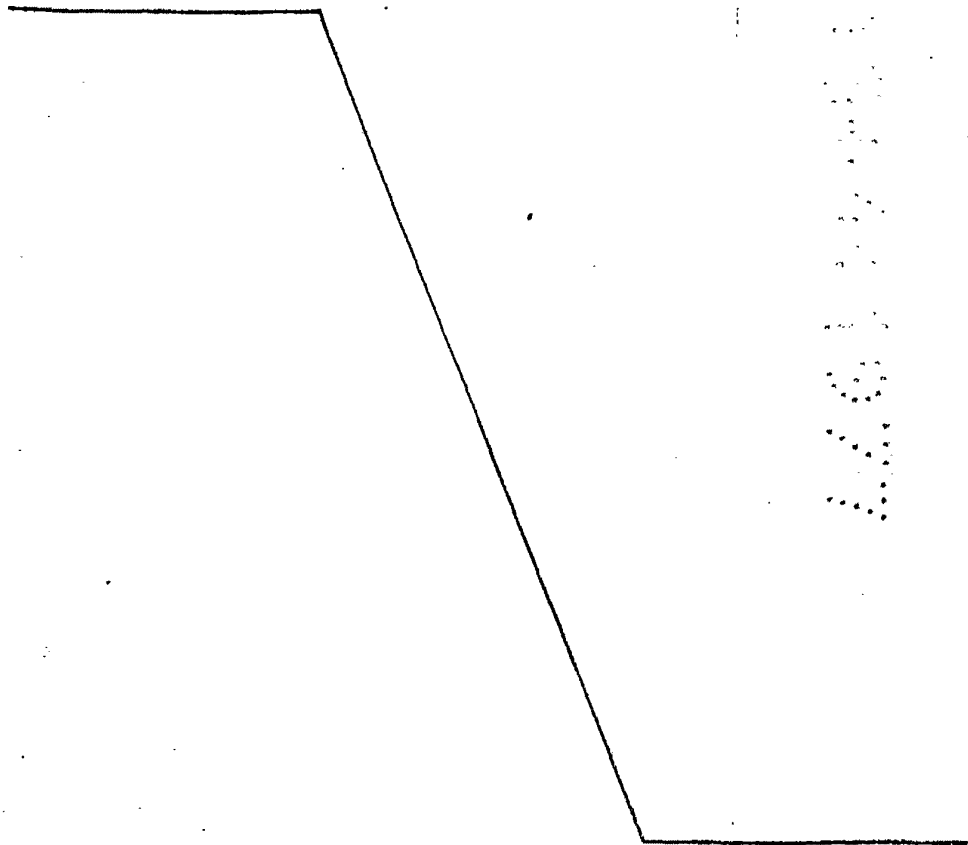
- Se disolvieron 20 g de N-benzoilfenilalaniltirosina en 400 ml de una mezcla de agua-isopropanol (1:1) y se calentaron a 40°C. Se añadieron a la disolución 200 ml de disolución en isopropanol que contenía 18,8 g de isopropóxido de aluminio con agitación. Después de la agitación a 40°C durante una hora, la mezcla se dejó reposar durante la noche y entonces se centrifugó. Se concentró el fluido sobrenadante y el residuo se disolvió en isopropanol. La disolución se centrifugó y el fluido sobrenadante se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en isopropanol y se añadió agua a éste para precipitar 10 g de N-benzoilfenilalaniltirosina de aluminio en forma de polvo con un p.f. de 287°C (descomposición). - - - - -

EJEMPLO 62

- Se disolvieron 6,54 g de N-(3,4-dimetoxibenciloxi carbonil)tirosinato de metilo en una mezcla de 80 ml de etanol y 30 ml de piridina. A la disolución se le añadieron 4,41 g de dihidrato de cloruro cálcico. Entonces se añadieron poco a poco a la mezcla 2,27 g de borohidruro sódico con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante tres horas y se neutralizó con ácido clorhídrico al 3%. Después de la adición de 250 ml de agua, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se ex

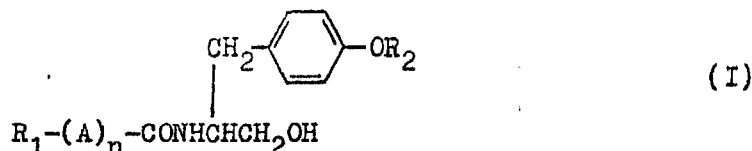
- trajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró hasta la sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 3,82 g de N-(3,4-dimetoxibenciloxicarbonil)tirosinol. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol para dar pequeñas agujas con un p.f. de 152-155°C. Análisis calculado para  $C_{19}H_{23}NO_6$ , C 63,14, H 6,42, N 3,88, hallado C 63,30, H 6,29, N 3,99. - - - - -
- 5.

- A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -
- 10.

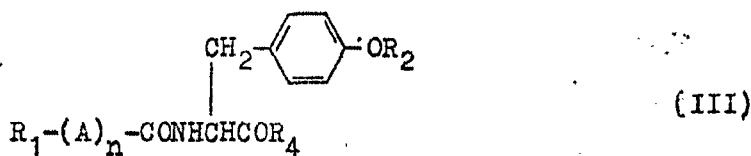


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de tiro-  
sina y, más particularmente, para preparar un compuesto de  
la fórmula general I - - - - -

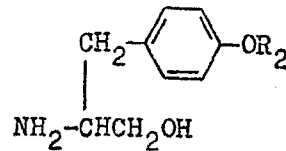


5. y sus sales, en la cual fórmula  $R_1$  es fenilo o cicloalquilo y el fenilo puede tener uno o más substituyentes elegidos del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, ha-  
lógeno, amino y nitro,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior, A es  $-\text{CH}_2\text{O}-$  ó  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}-\text{alquilo inferior})-$  y n es cero (0) o uno (1), con la salvedad de que, cuando  $R_1$  junto con  $(\text{A})_n$   
10. significan fenilo insubstituido,  $R_2$  es alquilo, caracteriza-  
do porque comprende someter a reducción un compuesto de la  
fórmula III - - - - -



- en que  $R_1$ ,  $R_2$ , A y n son como se ha definido anteriormente  
15. y  $R_4$  es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi, o hacer reaccionar un  
compuesto de la fórmula  $R_1 - (\text{A})_n - \text{COX}$  con un compuesto de la

fórmula V -----



(V)

- en las cuales fórmulas  $R_1$ ,  $R_2$ , A y n son como se ha definido anteriormente y -COX es carboxilo, haluro de carbonilo, éster carboxílico o residuo de anhídrido de ácido carboxílico, y porque el compuesto de fórmula I obtenido se convierte, en su caso, en una sal del mismo. -----
- 5.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIROSINA". -----

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de treinta y cuatro hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras. ....

MADRID, 18 DIC. 1975

P.A. M. CURELL SUÑOL

