

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 460 931

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 80 15237**

(54) Médicaments à base de dérivés N-acylés du tryptophane.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 209/20; A 61 K 31/40.

(22) Date de dépôt..... 9 juillet 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 9 juillet 1979, n° 55,801.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 30-1-1981.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ SA, société par actions, résidant en Suisse.

(72) Invention de : John G. Heider et Faizulla Gulamhusein Kathawala.

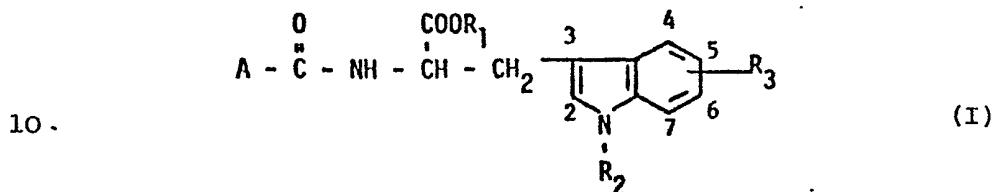
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Laboratoires Sandoz SARL,
14, bd Richelieu, BP 313, 92506 Rueil-Malmaison Cedex.

1

La présente invention a pour objet, à titre de médicaments, des dérivés N-acylés du tryptophane.

L'invention concerne plus particulièrement un médicament contenant, à titre de principe actif, un 5 tryptophane N-acylé répondant à la formule I



dans laquelle

- 15 R_1 représente un atome d'hydrogène ou le cation d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique,
 R_2 signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzyle,
 R_3 est situé en position 4,5,6 ou 7 et représente un 20 atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 3 atomes de carbone, et
A représente
(i) le reste d'un acide gras insaturé à longue chaîne,
25 contenant de 7 à 23 atomes de carbone et comportant de 1 à 4 doubles liaisons insaturées, ou
(ii) un reste correspondant à celui spécifié sous i), dans lequel chaque double liaison insaturée
(-CH=CH-) est remplacée par un groupe cyclopropylène (-CH-CH-)
30 CH₂

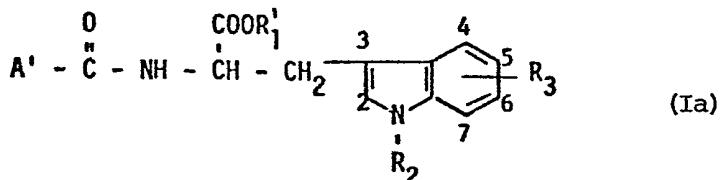
Les composés de formule I dans laquelle A représente un groupe cis-heptadécène-8 yle ou cis,cis-heptadécadiène-8,11 yle et R_2 et R_3 signifient chacun 35 un atome d'hydrogène, à savoir le N-oléoyl-DL-tryptophane

et le N-linoléyl-L-tryptophane) sont connus; ils sont décrits dans Chemical Abstracts 66, 29 058y et dans le brevet japonais mentionné dans Chemical Abstracts 89, 152 571n, sans que soit mentionnée une application en thérapeutique. Les autres composés de formule I sont nouveaux.

La demande de brevet japonais n° 9131/65 décrit d'une manière très générale des esters d'aminoacides et des aminoacides acylés utilisables comme agents anti-artériosclérotiques, sans mentionner les composés de la présente invention ni leur activité pharmacologique.

L'invention comprend également les composés de formule Ia

15



20

dans laquelle

R_1' représente un atome d'hydrogène ou un cation,

R_2 et R_3 ont les significations déjà données, et

A' a l'une des significations données pour A, A' ne

25 pouvant toutefois représenter un groupe cis-heptadécène-8-yile ou cis, cis-heptadécadiène-8,11-yile lorsque R_2 et R_3 signifient chacun un atome d'hydrogène, et le N-linoléyl-DL-tryptophane ainsi que leur préparation.

Les composés de formule I se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques; ils abaissent notamment le taux de cholestérol et de cholestérol estérifié dans les parois artériielles des mammifères.

30 L'abaissement du taux de cholestérol et de cholestérol estérifié exercé par les composés de formule I a été mis en évidence par des essais *in vivo*

chez le lapin. Pendant 9 semaines, on administre quotidiennement à des lapins la substance à essayer par voie orale, tout en nourrissant ces animaux avec des aliments riches en cholestérol (2%). Au bout de cette période,

- 5 on détermine l'action des composés de formule I par comparaison avec les animaux témoins. Administrés par voie orale à une dose quotidienne de 200 mg/kg, les composés de formule I abaissent, dans cet essai, le taux de cholestérol et de cholestérol estérifié dans le
- 10 sérum et réduisent ou suppriment la formation de plaques sur les parois artérielles.

La détermination du taux de cholestérol et de cholestérol estérifié dans le sang est effectuée selon des méthodes connues; à titre d'exemple, on

- 15 prélève des échantillons de sérum et, à 1 ml de sérum, on ajoute 9 ml d'isopropanol redistillé. On prélève ensuite un échantillon de ce mélange que l'on analyse en procédant comme décrit par Heider et Boyett dans J. of Lipid Research, 19, 514 (1978).

- 20 Grâce à ces propriétés, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme agents anti-artériosclérotiques, par exemple pour le traitement prophylactique de l'artériosclérose ou pour contrôler l'artériosclérose due à une accumulation de cholestérol estérifié dans les parois artérielles. Les composés de formule I sont dénués de toute action secondaire significative. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 100 et 5000 mg de substance active, de préférence entre 100 et 2000 mg,
- 25 qu'on administrera en plusieurs doses unitaires contenant chacune de 25 à 2500 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour, ou sous forme retard.

En tant que médicaments, les composés de formule I peuvent être administrés par voie orale ou parentérale, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées, telles que des

comprimés, des poudres, des granulés, des capsules, des élixirs, des suspensions, des dispersions, des émulsions, des sirops et des solutions ou des suspensions injectables.

5 Les compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir, outre la substance active, un ou plusieurs excipients organiques ou minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, ainsi que des édulcorants, des aromatisants, des colorants, des agents de conservation, des anti-oxydants, par exemple la vitamine E, l'acide ascorbique, le 2,6-di-tert.-butyl-p-crésol ou le butyl-hydroxy-anisole,etc... Pour la préparation des comprimés on pourra utiliser, comme excipients, le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose, le talc etc..., des agents de granulation et de désagrégation tels que l'amidon, l'acide alginique etc..., des liants tels que de l'amidon, la gélatine, la gomme arabique etc..., des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, etc.... Les comprimés peuvent être revêtus ou non. Le revêtement a pour but, entre autres, de retarder la décomposition et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard. Les suspensions, 25 les sirops et les élixirs peuvent contenir, outre la substance active, des agents de suspension tels que la méthylcellulose, la gomme adragante, l'alginate de sodium etc..., des mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène, le mono-oléate de 30 polyoxyéthylènesorbitane, et des agents de conservation tels que le p-hydroxybenzoate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle. Les suspensions peuvent contenir environ de 0,5 à 5% d'agent de suspension, les sirops environ de 10 à 50% de sucre et les élixirs environ de 20 à 50% 35 d'éthanol. Les capsules peuvent contenir la

substance active soit seule, soit en mélange avec des excipients inertes solides, comme par exemple l'amidon, le lactose, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin. Comme excipients liquides, on 5 peut utiliser de l'eau stérilisée, des polyéthylène-glycols, des huiles comestibles telles que l'huile de maïs, d'arachide ou de sésame.

Les solutions ou suspensions injectables peuvent être préparées de manière connue et contenir, 10 outre la substance active, des solvants, des solubilisants, des agents de dispersion ou des mouillants appropriés et des agents de suspension identiques ou semblables à ceux cités plus haut.

Les compositions pharmaceutiques peuvent 15 contenir, par exemple, environ de 0,5 à 90% en poids de principe actif, plus particulièrement de 5 à 60% en poids, associé à des excipients et supports inertes.

Les compositions pharmaceutiques préférées du point de vue de la facilité de la préparation et 20 de l'administration, sont les compositions solides, en particulier les comprimés et les capsules contenant soit un solide, soit un liquide.

Des capsules de gélatine préparées selon les méthodes habituelles et ayant la composition suivante 25 peuvent être utilisées pour le traitement de l'artériosclérose, administrées par voie orale à raison de 3 fois par jour.

<u>Composition</u>	<u>Poids</u>	<u>Poids</u>
N-oléoyl-DL-tryptophane		300 mg
30 N-linoléyl-DL-tryptophane	300 mg	
Huile de maïs	200 mg	
Lactose		200 mg

Lorsque dans les composés de formule I A 35 représente un reste tel que spécifié sous i), il a de préférence la signification de A", ce symbole A"

- représentant le reste d'un acide gras à longue chaîne contenant de 7 à 23 atomes de carbone et ayant de 1 à 4 groupes insaturés éthyléniques. Ces restes sont dérivés des acides gras à longue chaîne de formule A"-COOH
- 5 contenant de 8 à 24 atomes de carbone et comportant de 1 à 4 groupes insaturés éthyléniques. Ces acides sont de préférence à chaîne droite et appartiennent de préférence à la classe des acides gras naturels, en particulier de ceux contenant un nombre pair d'atomes de carbone.
- 10 A" est de préférence un reste linéaire contenant de préférence un nombre impair d'atomes de carbone.

A" représente de préférence un reste de formule III (désigné par reste A")₁

- 15 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}=\text{CH}-\overset{\circ}{\text{O}}-\text{CH}_2)_p$ (III)
dans laquelle n signifie un nombre de 1 à 10 inclus,
o signifie un nombre de 1 à 4 inclus, et
p signifie un nombre de 3 à 9 inclus,
la somme n + (2 x o) + p ne devant pas excéder 22,
- 20 ou un reste de formule IV (désigné par reste A")₂

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_r-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_s-(\text{CH}_2)_t-$ (IV)
dans laquelle r signifie un nombre de 1 à 4 inclus,
s signifie un nombre de 2 à 4 inclus, et
t signifie un nombre de 1 à 7 inclus,

- 25 la somme r + (3 x s) + t ne devant pas excéder 22.

Les restes préférés de formule III sont ceux dans lesquels la somme n + (2 x o) + p représente un nombre pair, en particulier ceux dans lesquels n signifie 5 ou 7, o signifie 1 et p signifie 7. Les restes préférés de formule IV sont ceux dans lesquels r + (3 x s) + t signifie un nombre pair, en particulier ceux dans lesquels r = 1 ou 4, s signifie un nombre de 2 à 4 inclus et t signifie 2 ou 6.

- Les composés dans lesquels A signifie A"
35 peuvent se trouver sous forme d'isomères en raison de la

présence d'une ou de plusieurs liaisons insaturées.

Bien que l'invention ne soit pas limitée à une forme isomère quelconque, les composés préférés sont ceux où les atomes d'hydrogène situés sur les atomes de

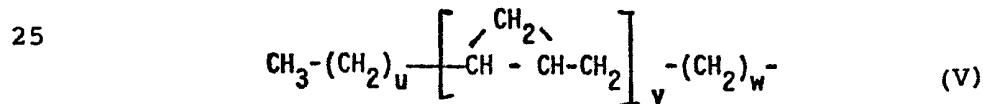
5 carbone insaturés éthyléniques sont en position cis.

Comme restes préférés de formule A'', on peut citer les restes des acides suivants : l'acide palmitoléique, l'acide oléique, l'acide pétrosélénique, l'acide vaccénique, l'acide punicique, l'acide parinarique, 10 l'acide gadoléique, l'acide cétoléique, l'acide linoléique, l'acide linolémique et l'acide arachidonique, en particulier l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linolénique, l'acide arachidonique et l'acide palmitoléique.

Lorsque A représente un reste tel que défini 15 sous ii), il a de préférence la signification de A''', ce symbole A''' représentant des restes correspondant aux restes A'' dans lesquels les groupes -CH=CH- ont été remplacés dans des groupes cyclopropylène

20 $(-\text{CH}(\text{CH}_2)-)$. Les restes A''' sont de préférence linéaires (excepté les restes cyclopropylène).

Comme restes A''' préférés, on peut citer ceux répondant à la formule V (A''' étant alors A'''₁),



dans laquelle

u signifie un nombre de 1 à 15 inclus,

30 v signifie 1 ou 2, et

w signifie un nombre de 1 à 13 inclus,

la somme u + (3 x v) + w ne devant pas excéder 22.

Les restes A'''₁ particulièrement préférés de formule V sont ceux dans lesquels :

35 (i) la somme u + w signifie un nombre de 7 à 19 inclus lorsque v signifie 1,

la somme $u + w$ signifie un nombre de 4 à 16 inclus lorsque v signifie 2;

5 (ii) la somme $u + w$ représente un nombre impair lorsque v signifie 1; la somme $u + w$ représente un nombre pair lorsque v signifie 2;

(iii) u signifie 5 ou 7 et w signifie 6 lorsque v signifie 1; u signifie 4 et w signifie 6 lorsque v signifie 2.

10 Les restes A'' préférés sont ceux dérivés des acides gras mono-insaturés ou di-insaturés naturels, par exemple l'acide palmitoléique ou l'acide oléique ($v = 1$) ou l'acide linoléique ($v = 2$).

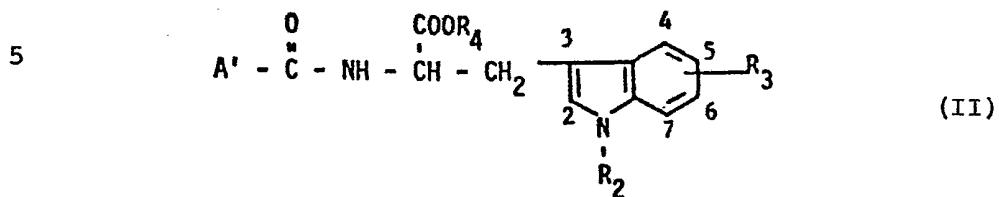
15 Les composés dans lesquels A signifie un reste A'' existent sous la forme d'isomères. Il est entendu que l'invention ne se limite pas à une forme particulière d'isomères mais comprend toutes les formes. Toutefois, les formes isomères préférées sont celles dans lesquelles les atomes d'hydrogène fixés sur les 20 atomes de carbone tertiaire des restes cyclopropylène se trouvent en position cis.

25 Les restes A'' comportant un seul groupe cyclopropylène comportent moins d'atomes de carbone asymétriques que ceux contenant plusieurs groupes cyclopropylène; leur préparation étant plus aisée, les composés comportant un seul groupe cyclopropylène sont préférés lorsque la facilité de purification joue un rôle important.

Dans les composés mentionnés ci-dessus, les

~~lorsque R₃ est différent de l'hydrogène~~

Pour préparer les composés de formule Ia,
on hydrolyse un composé de formule II



- 10 dans laquelle A', R₂ et R₃ ont les significations déjà données, et
R₄ représente un groupe alkyle contenant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzyle.
- L'hydrolyse est effectuée selon des méthodes connues. On peut par exemple traiter le composé de formule II par une solution aqueuse diluée d'un hydroxyde alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium (de 5 à 15%), à température modérée, par exemple entre 20 et 100°, de préférence en présence d'un co-solvant miscible à l'eau, tel qu'un alcool inférieur, par exemple l'éthanol. Une telle hydrolyse permet d'obtenir un composé de formule Ia dans laquelle R₁ est le cation correspondant à celui de l'hydroxyde de métal alcalin utilisé. Le composé de formule Ia peut être isolé sous forme de sel ou, après neutralisation, à l'état d'acide libre (composé de formule Ia dans laquelle R₁ signifie l'hydrogène).

Dans le cas où l'ester de formule II est plus facilement hydrolysable en milieu acide qu'en milieu basique, par exemple lorsque R₄ représente un groupe tert.-butyle, on peut procéder comme décrit ci-dessus, mais en remplaçant l'hydroxyde de métal alcalin par de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique dilués. Dans ce cas, on obtient le composé de formule Ia à l'état d'acide libre au lieu du sel correspondant à

l'hydroxyde de métal alcalin.

Le cas échéant, on peut transformer les acides libres de formule I en sels en procédant selon des méthodes connues. A partir des sels, on peut 5 libérer les composés de formule Ia. A ce propos, les composés de formule Ia peuvent être répartis en deux groupes, à savoir les composés de formule Ia dans laquelle R₁ représente l'hydrogène (désignés par composés Ib) et les composés de formule Ia dans laquelle R₁ représente 10 un cation (désignés par composés Ic). On peut, si on le désire, transformer un composé Ic en composé Ib, par exemple en acidifiant une solution aqueuse d'un composé Ic et en isolant ensuite le composé Ib. On peut également traiter un composé Ib par une base 15 appropriée comportant le cation désiré afin d'obtenir le composé Ic désiré. On peut aussi préparer des sels de composés de formule I qui ne sont pas acceptables du point de vue pharmaceutique et convertir ensuite, selon des méthodes connues, ces sels en sels acceptables 20 du point de vue pharmaceutique lorsqu'un tel procédé permet d'isoler le produit plus facilement ou lorsque la manipulation est plus aisée.

Le procédé de préparation décrit ci-dessus permet également de préparer les composés connus de 25 formule I.

Les composés de formule II sont connus et sont décrits par exemple dans la demande de brevet anglais n° 2.012.216A et peuvent être préparés par exemple selon les méthodes décrites dans ladite demande. 30 Les produits intermédiaires et les produits finals décrits dans la présente demande peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles, par exemple par cristallisation, distillation ou chromatographie sur colonne ou en couche mince. 35 Les exemples suivants illustrent la présente

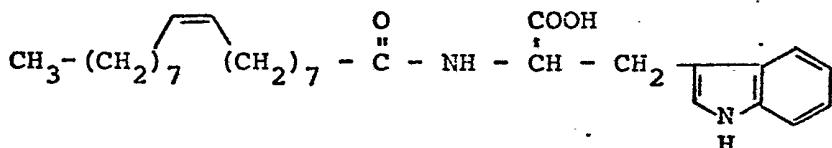
11

invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius et la température ambiante est comprise entre 20 et 30°, sauf mention contraire.

5

Exemple 1N- oléoyl-DL-tryptophane

10



A une solution de 7,8 g d'ester éthylique du N-oléoyl-DL-tryptophane dans 400 ml d'éthanol, on ajoute 200 ml d'hydroxyde de sodium 2N et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 18 heures. A ce mélange, on ajoute ensuite une solution 2N d'acide chlorhydrique, jusqu'à ce qu'il soit acide puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation dans du chloroforme, on lave la phase chloroformique à plusieurs reprises avec une solution de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium anhydre, on la filtre et on l'évapore sous pression réduite. Après trituration du résidu d'évaporation avec un mélange d'éther et de pentane, on obtient le composé du titre fondant à 135-137°.

Exemple 2

On procéde comme décrit à l'exemple 1, mais on remplace l'ester éthylique du N-oléoyl-DL-tryptophane, par des quantités approximativement équivalentes d'esters éthyliques appropriés. On obtient ainsi :

- le N-linoléyl-DL-tryptophane (sous forme d'une cire);
- le N-linolényl-DL-tryptophane;
- le N-palmitolyl-DL-tryptophane;
- le N-[(1-oxo-5,8,11,14-éicosatétraénylamino)]-DL-tryptophane (isomère cis, cis, cis, cis);

12

- e) l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(1-méthyl-3-indolyl)-propanoïque;
- f) l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(5-méthoxy-3-indolyl)-propanoïque;
- 5 g) l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(5-chloro-3-indolyl)-propanoïque;
- h) l'acide 2-oléoylamino-3-(1-benzyl-3-indolyl)-propanoïque;
- i) l'acide 2-oléoylamino-3-(5-fluoro-3-indolyl)-propanoïque;
- j) l'acide α -(1-oxo-9,10-méthylène-12,13-méthylène-octa-décylamino)-indole-3-propanoïque,
- 10 (isomère cis, cis); et
- k) l'acide α -(1-oxo-9,10-méthylène-octadéylamino)-indole-3-propanoïque (isomère cis).

Exemple 3

On procède comme décrit à l'exemple 1,
 15 mais au lieu de l'ester éthylique du N-oléoyl-DL-tryptophane, on utilise une quantité approximativement équivalente de l'ester n-propyle, n-butylique, n-octylique ou benzylique, ce qui donne le N-oléoyl-DL-tryptophane.

Exemple 4

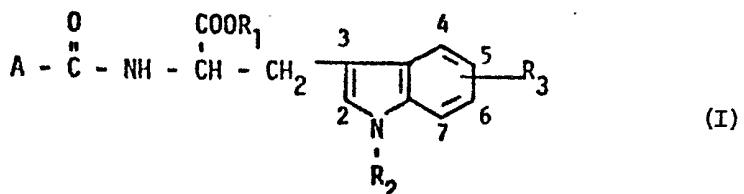
20 On procède comme décrit à l'exemple 2a, mais on remplace l'ester éthylique du N-linoléyl-DL-tryptophane, par une quantité approximativement équivalente de l'ester n-propyle, n-butylique, n-octylique ou benzylique, ce qui donne le N-linoléyl-DL-tryptophane.

25 Les esters utilisés comme produits de départ dans les exemples 1 à 4 peuvent être préparés par exemple comme décrit dans la demande de brevet anglais
 n° 2.012.261A.

REVENDICATIONS

1.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé N-acylé du tryptophane répondant à la formule I

5



10

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène ou le cation d'un

15 sel acceptable du point de vue pharmaceutique,
R signifie un état illégal.

R_2 signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzyle.

R_3 est situé en position 4, 5, 6 ou 7 et représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 3 atomes de carbone, et

A représente

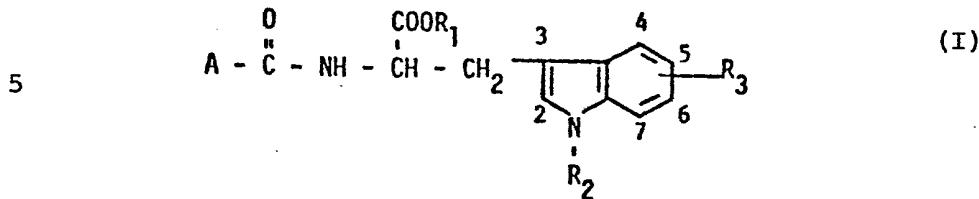
(i) le reste d'un acide gras insaturé à longue chaîne, contenant de 7 à 23 atomes de carbone et comportant de 1 à 4 doubles liaisons insaturées ou

(ii) un reste correspondant à celui spécifié sous i), dans lequel chaque double liaison insaturée

(-CH=CH-) est remplacée par un groupe cyclopropyl-

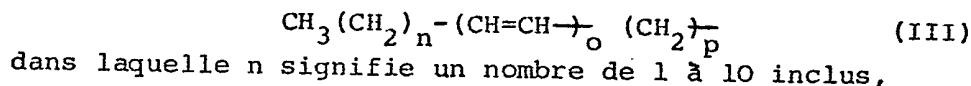
30 **lène** (-CH=CH-)
 |
 CH₂

2.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé N-acylé du tryptophane répondant à la formule I



dans laquelle

- 10 R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données à la revendication 1, et
 A représente un reste de formule III

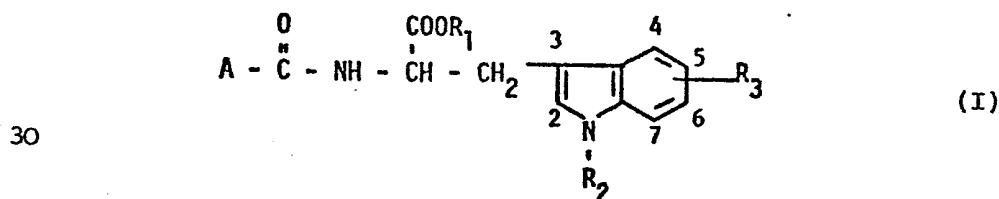


- 15 o signifie un nombre de 1 à 4 inclus, et
 p signifie un nombre de 3 à 9 inclus,
 la somme $n + (2 \times o) + p$ ne devant pas excéder 22,

qu'un reste de formule IV

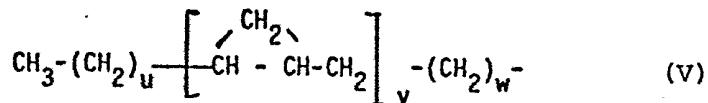
- 20
- $$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_r-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_s-(\text{CH}_2)_t- \quad (\text{IV})$$
- dans laquelle r signifie un nombre de 1 à 4 inclus,
 s signifie un nombre de 2 à 4 inclus, et
 t signifie un nombre de 1 à 7 inclus,
 la somme $r + (3 \times s) + t$ ne devant pas excéder 22.

- 25 3.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé N-acylé du tryptophane répondant à la formule I



dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données à la revendication 1, et
 35 A représente un reste répondant à la formule V



5

dans laquelle

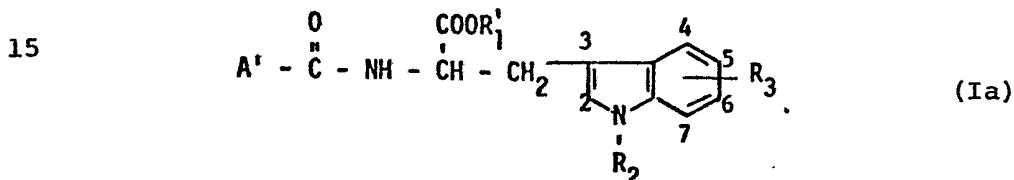
u signifie un nombre de 1 à 15 inclus.

v signifie 1 ou 2, et

w signifie un nombre de 1 à 13 inclus.

10 la somme $u + (3 \times v) + w$ ne devrait pas excéder 22.

4.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé N-acylé du tryptophane répondant à la formule Ia



dans laquelle

20 R₁' représente un atome d'hydrogène ou le cation d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique,

R₂ signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzyle,

R₃ est situé en position 4,5,6 ou 7 et représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 3 atomes de carbone, et

A' représente

- (i) le reste d'un acide gras insaturé à longue chaîne, contenant de 7 à 23 atomes de carbone et comportant de 1 à 4 doubles liaisons insaturées, ou
- (ii) un reste correspondant à celui spécifié sous i), dans lequel chaque double liaison insaturée (-CH=CH-) est remplacée par un groupe cyclopropylène (-CH-CH-)
 

A' ne pouvant toutefois représenter un groupe cis-heptadécène-8 yle ou cis,cis-heptadécadiène-8,11 yle lorsque R₂ et R₃ signifient chacun un atome d'hydrogène.

5.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé N-acylé du tryptophane choisi parmi le N-linolényl-DL-triptophane, le N-palmitolyl-DL-triptophane, le N-[(1-oxo-5,8,11,14-éicosatétraénylamino)]-DL-triptophane (isomère cis, cis,cis,cis), l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(1-méthyl-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(5-méthoxy-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(5-chloro-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-3-(1-benzyl-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-3-(5-fluoro-3-indolyl)-propanoïque, l'acide α-(1-oxo-9,10-méthylène-12,13-méthylène-octadécylamino)-indole-3-propanoïque (isomère cis,cis), et l'acide α-(1-oxo-9,10-méthylène-octadécylamino)-indole-3-

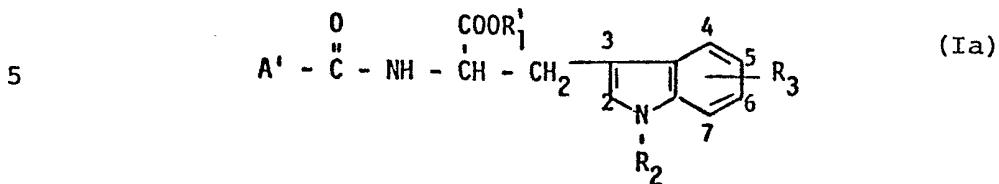
10 propanoïque (isomère cis), à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

20 6.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le N-oléoyl-DL-triptophane, à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

25 7.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le N-linoléyl-DL-triptophane, à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

30 8.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient, comme principe actif, l'un au moins des dérivés N-acylés du tryptophane spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 7, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

35 9.- Nouveaux dérivés N-acylés du tryptophane, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ia



dans laquelle

- 10 R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un cation,
 R_2 signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle conte-
nent de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzyle,
 R_3 est situé en position 4,5,6 ou 7 et représente un
atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome ou
15 un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 3
atomes de carbone, et
- 16 A' représente

- (i) le reste d'un acide gras insaturé à longue chaîne,
contenant de 7 à 23 atomes de carbone et compor-
tant de 1 à 4 doubles liaisons insaturées, ou
20 (ii) un reste correspondant à celui spécifié sous i),
dans lequel chaque double liaison insaturée
(-CH=CH-) est remplacée par un groupe cyclopropo-
lène $\begin{array}{c} (-\text{CH}-\text{CH}-) \\ \backslash \quad / \\ \text{CH}_2 \end{array}$

25 A' ne pouvant toutefois représenter un groupe cis-heptadé-
cène-3 yle ou cis,cis-heptadécadiène-8,11 yle lorsque R_2
et R_3 signifient chacun un atome d'hydrogène.

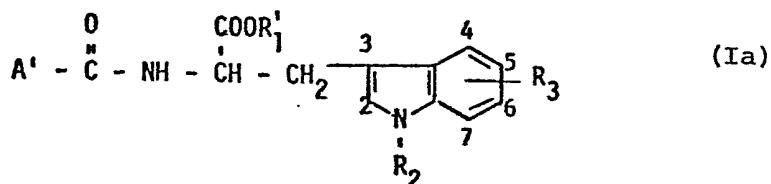
- 30 10.- Nouveaux dérivés N-acylés du trypto-
phane, caractérisés en ce qu'ils sont choisis
parmi le N-linolényl-DL-tryptophane, le N-palmi-
tolyl-DL-tryptophane, le N-[(1-oxo-5,8,11,14-
éicosatétraénylamino)]-DL- tryptophane (isomère cis,
cis,cis,cis), l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(1-méthyl-3-
35 indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(5-

méthoxy-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-DL-3-(5-chloro-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-3-(1-benzyl-3-indolyl)-propanoïque, l'acide 2-oléoylamino-3-(5-fluoro-3-indolyl)-propanoïque, l'acide α -(1-oxo-9,10-méthylène-12,13-méthylène-octadécylamino)-indole-3-propanoïque, (isomère cis, cis), et l'acide α -(1-oxo-9,10-méthylène-octadécylamino)-indole-3-propanoïque (isomère cis), et les sels que forment ces composés.

10 11.- Le N-linoléyl-DL-tryptophane, et les sels que forme ce composé.

12.- Un procédé de préparation des dérivés N-acylés du tryptophane répondant à la formule Ia

15



20

dans laquelle

R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un cation,

25 R'₂ signifie un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzyle,

R'₃ est situé en position 4,5,6 ou 7 et représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 3 atomes de carbone, et

30 A' représente

(i) le reste d'un acide gras insaturé à longue chaîne, contenant de 7 à 23 atomes de carbone et comportant de 1 à 4 doubles liaisons insaturées, ou

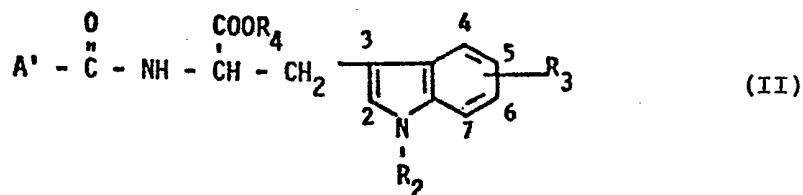
(ii) un reste correspondant à celui spécifié sous i), dans lequel chaque double liaison insaturée

35

(-CH=CH-) est remplacée par un groupe cyclopropylène (-CH-CH-),
 CH₂

A' ne pouvant toutefois représenter un groupe cis-heptadé-
 5 cène-8 yle ou cis,cis-heptadécadiène-8,11 yle lorsque R₂
 et R₃ signifient chacun un atome d'hydrogène,
 et du N-linoléyl-DL-tryptophane et de ses sels,
 caractérisé en ce qu'on hydrolyse un composé de
 formule II

10



15 dans laquelle

A', R₂ et R₃ ont les significations déjà données, et
 R₄ représente un groupe alkyle contenant de 1 à 8 atomes
 de carbone ou un groupe benzyle.