

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑪

N° 81 06593

⑤4 Dérivés butyrylés de la proline, de l'hydroxyproline et de l'hydroxylysine. Mode de préparation. Emploi chez l'homme dans des préparations cosmétiques ou thérapeutiques et chez le végétal comme agents de protection et de stimulation de développement.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 103/46; A 01 N 37/46; A 61 K 7/00.

②2 Date de dépôt 2 avril 1981.

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 8-10-1982.

⑦1 Déposant : MORELLE Jean Valentin et LAUZANNE-MORELLE Eliane Marie-Thérèse, résidant en France.

⑦2 Invention de : Jean Valentin Morelle et Eliane Marie-Thérèse Lauzanne-Morelle.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Jean Morelle,
170, av. Parmentier, 75010 Paris.

L'invention concerne de nouveaux dérivés d'acides aminés autres les acides aminés soufrés, ainsi que la proline, hydroxyproline et hydroxylysine qui ont fait l'objet également d'autres brevets d'invention; caractérisés en ce que leurs fonctions acylables sont
5 essentiellement combinées à la chaîne butyrique; cette chaîne est le premier représentant de la série des acides gras.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par acides aminés, les constituants fondamentaux des protéines, conformément aux structures décrites dans la littérature scientifique et par
10 la nomenclature biochimique, caractérisés par une fonction amine acide en position alpha.

Comparativement aux autres lipoaminoacides comportant des chaînes grasses à plus de 5 atomes de carbone, les lipoaminoacide à chaîne butyrique réalisés par la présente invention, conduisent
15 aux avantages suivants:

I-En raison de la structure lipidoprotidique, de la nature de la chaîne acyle hydrosoluble et soluble dans de nombreux solvant les butyrylaminoacides sont hydrophiles et lipophiles. Leur hydro
solubilité varie en fonction de la nature de l'acide aminé, il en
20 est de même pour leur liposolubilité.

Contrairement aux acides aminés qui sont pratiquement insolubles dans l'éthanol, tous les dérivés butyryls y sont très so-
lubles. Ils sont également solubles dans les solvants polaires et
apolaires: acétone, méthanol acétate d'éthyle, benzène chloroforme
25 ether éthylique etc...

Comme pour les structures lipoaminoacides comportant des chaînes grasses à plus de 5 atomes de carbone, les butyrylaminoac
sont très solubles dans les mélanges de solvants polaires et apo
laires: chloroforme/méthanol par exemple. Ils sont insolubles dan
30 l'éther de pétrole, l'hexane et, dans certains cas dans l'éther i
propylique.

2-Du fait de l'existence dans la structure de ce type de lip
aminoacides, d'une chaîne butyryle courte, le pouvoir acidifiant d
carboxyle en position alpha, de l'acide aminé, est doué d'un poten
35 tiel acidifiant très nettement supérieur.

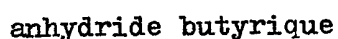
3-Le pouvoir de pénétration tissulaire est sensiblement plus
élevé en raison de la nature de la structure lipidoprotidique et
de son caractère d'hydrosolubilité.

4-De pouvoir conduire à des résultats d'efficacité nettement
40 plus rapides, pour des teneurs sensiblement moins élevées.

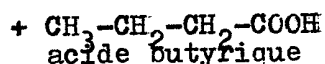
Dans la présente invention, on classera les butyrylaminoacide

b) ceux obtenus à partir de mélanges d'acides aminés issus d'hydrolysats totaux de protéines animales ou végétales, conduisant ainsi à des butyrylpolyaminoacides.

IO



Butyrylaminoacide



15

Butyrylglycocolle ou Butyrylglycine

20

25

30

Poids obtenu	51 grs
Rendement par rapport à la théorie	88%

Analyse: P.M.:I45-Azote théorique: 9,6, Azote trouvé: 9,4- Indi
d'acide théorique:386,Indice d'acide trouvé: 382

Exemple 2

Butyrylphénylalanine

5 33 grs de phénylalanine sont introduits dans le réacte
contenant 40 ml de solution de soude caustique à 30%.On ajoute
20 ml d'eau.On coule goutte à goutte 36 grs d'anhydride butyriq
on opère ensuite comme pour l'exemple précédent.

10 Poids obtenu 42 grs
Rendement par rapport à
la théorie 90%

Analyse: P.M. : 235- Azote théorique: 5,9%, Azote trouvé: 5,7%
Indice d'acide théorique: 238, Indice d'acide trouvé: 235.

Exemple 3

15 Butyrylthréonine

36 grs de thréonine (3/IOe de mol) sont introduits dan
le réacteur contenant 50 ml de solution de soude caustique à 30
et 25 ml d'eau. On coule,sous bonne agitation,51 grs d'anhydrid
butyrique;le reste des opérations s'effectue de la même façon q
20 pour l'exemple I.

Poids obtenu 57 grs
Rendement par rapport à
la théorie 99%

25 Analyse: P.M. : I89- Azote théorique: 7,4, Azote trouvé: 7,2-
Indice d'acide théorique: 296, Indice d'acide trouvé: 293.

Exemple 4

Acide butyrylaspartique

30 53 grs (4/IOe de mol) d'acide aspartique sont introduit
dans le réacteur contenant 60 ml de solution de soude à 30%. On
coule,comme indiqué en I, l'anhydride butyrique: 64 grs. On pro
cède par la suite,comme dans l'exemple I,jusqu'au stade de la
distillation de l'eau. Dans ce cas;on doit éliminer l'acide but
rique restant par distillation sous vide,à la température du ba
d'huile portée à 130/I40°,sous un vide de 10mm.

35 Après élimination complète de l'acide butyrique,on pèse
le ballon refroidi,celui ci ayant été préalablement taré. On aj
te la même quantité d'eau distillée que celle du dérivé butyryl
anhydre présent dans le ballon.On décolore à l'aide de noir,par
chauffage,en complétant la quantité d'eau évaporée. On filtre,
40 on obtient ainsi une solution à 50% d'acide butyrylaspartique.

Poids obtenu 75 grs
Rendement par rapport à
la théorie 94%

Après élimination de l'acide butyrique, on obtient une masse visqueuse, en partie cristalline, difficile à faire cristalliser en totalité et hygroscopique, ce qui nécessite, la mise en solution. Le poids indiqué et les analyses portent sur la substance anhydre.

5

Analyse: P.M. 203- Azote théorique: 6,9, Azote trouvé: 6,7-
Indice d'acide théorique 551, Indice d'acide trouvé: 547

Exemple 5

Butyrylvaline

10

58 grs de valine (1/2 mol) sont introduits dans le réacteur contenant 80 ml de solution de soude caustique à 30%. On coule goutte à goutte 85 grs d'anhydride butyrique; en fin d'acylation on maintient le pH entre 10 et 10,5. On opère ensuite comme pour l'exemple I. Les cristaux de butyrylvaline étant très peu solubles dans l'eau froide, on élimine l'acide butyrique par lavage à l'eau glacée.

15

Poids obtenu	85grs
Rendement par rapport à la théorie	92%

20

Analyse: P.M.: 187- Azote théorique: 7,4, Azote trouvé: 7,3
Indice d'acide théorique: 297, Indice d'acide trouvé: 294

Exemple 6

Butyrylleucine

25

65 grs de leucine (1/2 mol) sont introduits dans le réacteur contenant 60 ml de solution de soude caustique à 30%; on coule 85 grs d'anhydride butyrique; on procède ensuite comme dans l'exemple 5, la butyrylleucine étant également très peu soluble dans l'eau glacée.

30

Poids obtenu	89 grs
Rendement par rapport à la théorie	92%

Analyse: P.M.: 201 - Azote théorique: 7%, Azote trouvé: 6,85-
Indice d'acide théorique: 280, Indice d'acide trouvé: 277.

Exemple 7

35

Butyryllysine

60 grs de lysine à 50% (2/10e de mol) sont introduits dans le réacteur contenant 20 ml de soude à 30%. On coule 64 grs d'anhydride butyrique, en maintenant le pH entre 10 et 10,5 à l'aide de la solution de soude. La suite des opérations s'effectue comme pour l'exemple I

40

Poids obtenu
Rendement par rapport
à la théorie

51 grs
85%

2503144

Analyse: P.M. 286- Azote théorique 9,7 , trouvé: 9,5- Indice
d'acide théorique: 195, trouvé: 193

Comme exemples non limitatifs de butyrylpolyaminoacides
citons:

Exemple 8

Acide butyrylcollagénique

On hydrolyse durant 8 heures 200 grs de gélatine dans
ml d'une solution d'acide chlorhydrique de D=1,19, à 50%. On véri-
que la réaction biurétique est négative. On neutralise à pH 6,5/
on traite par un noir décolorant et on filtre.

On calcule la quantité d'anhydride butyrique a utilise
en fonction du dosage de l'azote obtenu par formol-titration, en
considérant un poids moléculaire moyen de 110, pour les acides a
nés issus de l'hydrolysate. D'autre part, on détermine la teneur e
extrait sec que l'on traite par le méthanol pour éliminer le ch-
rure de sodium; après filtration et évaporation du méthanol, on o-
tient le poids d'acides aminés contenu dans l'hydrolysate, sur le
on effectue un autre dosage par formol-titration.

200 ml d'hydrolysate, comportant approximativement 50 gr
d'acides aminés, sont introduits dans le réacteur. On ajoute envi-
15 grs de soude anhydre. On coule 80 grs d'anhydride butyrique, e-
maintenant en fin d'acylation le pH entre 10 et 10,5. Comme pou-
l'exemple 1, on acidifie après avoir chauffé 30 minutes à 70°.

Après refroidissement, avant acidification, on ajoutera
viron 50 grs de chlorure de sodium pour provoquer une bonne sép-
tion des butyrylaminoacides et réduire les pertes par solubilis-
tion.

La partie surnageante est introduite dans un ballon a-
tiller et on procède comme pour l'exemple 4 relatif à l'acide
butyrylaspartique.

Poids obtenu (sur l'anhydre) 74 grs
Rendement par rapport à
la théorie 92%

Analyse: Tenant compte d'un P.M. moyen de 110 pour les acides
aminés: azote théorique 8%, azote trouvé 8,2%- Indice d'acide
théorique 327, indice d'acide trouvé: 335

Exemple 9

Acide butyrylkératinique:

On hydrolyse durant 15 heures, 200 grs de corne, dans les
mêmes conditions que l'exemple précédent. Par prélèvement on vér-

que la réaction biurétique est négative. On neutralise et décolore comme indiqué dans l'exemple 8.

On détermine l'azote acylable par rapport à la cystine, par formol-titration.

300 ml d'hydrolysats de kératine sont introduits dans le réacteur; on ajoute 20 grs de soude caustique anhydre et on coule 80 grs d'anhydride butyrique, on procède ensuite comme pour l'exemple 8. On obtient une solution à 50% de butyrylaminoacides de kératine qui devra comporter 3 à 5% de propylèneglycol pour faciliter la solubilisation des butyrylvaline, leucine et isoleucine.

Poids obtenu en anhydre	87 grs
Rendement par rapport à la théorie	96%

Analyse: Considérant un poids moléculaire moyen des acides aminés de I20, soit exprimé en Butyryl, de I91, ce qui conduit à un azote théorique de 7,4. Azote trouvé: 8,2, chiffre supérieur du à la présence de dibasiques. Indice d'acide trouvé: 287 (indice d'acide de la butyrylcystine: 294)

Exemple IO

Acide butyrylcaséinique

On effectue l'hydrolyse de 200 grs de Caséine, dans les mêmes conditions que celles des exemples 8 et 9; l'azote acylable est calculé par formol-titration, considérant que 1 ml de NaOH 1 N correspond à 0 gr I2 d'un acide aminé de poids moléculaire moyen de I20.

On verse dans le réacteur 300 ml d'hydrolysats, correspondant approximativement à 41 grs d'acides aminés de P.M. moyen de I20. On introduit ensuite 15 grs de soude caustique anhydre et, goutte à goutte 60 grs d'anhydride butyrique. On procède ensuite selon les exemples 8 et 9

Poids obtenu sur l'anhydre	63 grs
Rendement par rapport à la théorie	95%

Analyse: Azote théorique 7,3, Azote trouvé: 8,2- Indice d'acide théorique 253, Indice d'acide trouvé: 260

A titre de produits industriels nouveaux, l'invention s'étend à toutes compositions destinées à être utilisées chez l'homme, l'animal ou le végétal, caractérisées en ce qu'elles comportent comme principes actifs des butyrylaminoacides, issus de la combinaison de la chaîne butyrique avec les acides aminés autres que les acides aminés soufrés, la proline, l'hydroxyproline et l'hydroxylysine, décrits dans d'autres brevets.

5 L'invention s'étend également à toutes compositions destinées à être utilisées chez l'homme, l'animal ou le végétal, caractérisé en ce que la chaîne butyrique est combinée aux fonctions acylables des acides aminés, obtenus en mélange, par hydrolyse totale de n'importe quelle protéine animale ou végétale.

10 L'invention s'étend enfin, à toutes compositions comportant ces principes actifs, les butyrylaminoacides issus des acides aminés pris individuellement, hormis les acides aminés soufrés, la proline, l'hydroxyproline et l'hydroxylysine ayant fait l'objet de brevet ou de mélanges d'acides aminés issus d'hydrolysats totaux de protéines, dont les carboxyles rendus libres et actifs, sont salifiés par des bases minérales, organiques ou biologiques ou encore par des métaux classés comme oligo-éléments.

15 Dans le cadre de la présente invention, on entend, à titre d'exemples:

Par Bases minérales: potasse, soude, ammoniaque, chaux, magnésie

Par bases organiques: triéthanolamine, diéthylamine, morpholine etc..

20 Par bases biologiques: arginine, lysine, ornithine, choline, guanidine, bétaine etc..

Par métaux: cuivre, cobalt, fer, manganèse, aluminium, zinc etc..

A titre d'exemples non limitatifs de compositions comportant les dérivés butyryls, faisant l'objet de la présente invention, citons:

25 I- Dans le domaine cosmétique et hygiénique :

a) Crème acidifiante:

	Butyrylglycocolle	2
	Stéarine	5
	alcool gras oxyéthyléné	5
30	Palmitate d'isopropyle	10
	Glycérol	10
	Conservateur, parfum	qs
	Eau	qs 100

b) Crème de soin:

35	Acide butyrylcollagénique	2
	excipient comme a)	

c)	Acide butyrylcaséinique	I
	Acide butyrylkératinique	I
40	Excipient comme a)	

d) Crème contre la transpiration:

	Butyrylcollagénate d'aluminium	2
	excipient comme a)	

e) Pâte dentifrice

	butyrylcollagénate de calcium	3
	Kaolin	17
5	Phosphate tricalcique	17
	Glycérol	10
	Sorbitol	10
	laurylsulfate ether	2
	Conservateur, parfum	qs
10	Eau	qs 100

2- Dans le domaine thérapeutique:

Compositions dermatologiques:

	a)	acide butyrylcollagénique à 50%	5
15		Stéarate de glycérol	10
		Perhydrosqualène	10
		Glycérol	10
		Conservateur	qs
		Eau	qs 100
20	b)	Butyrylcollagénate de zinc excipient comme a)	3

3- Dans le domaine agricole:

a) Traitement des semences et des racines:

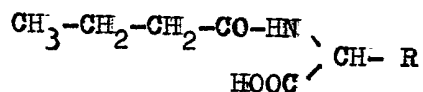
25	1)	Acide butyrylkératinique à 50%	4
		Bentonite	96
	2)	Butyrylcollagénate de Cuivre	2
		Kaolin	98
30	3)	Butyrylkératinate de cuivre	2
		Eau	98

b) Traitement des feuilles:

	1)	Butyrylcollagénate de cuivre	2
		Eau	98
35	2)	Butyrylkératinate de zinc	2
		Eau	98

- REVENDICATIONS -

- 5 I- Nouveaux dérivés d'acides aminés, obtenus par la combinaison de la chaîne butyrique avec les fonctions acylables des acides aminés, pris individuellement (autres que les acides aminés soit la Proline, l'hydroxyproline et l'hydroxylysine) ou avec leur mélange provenant d'un hydrolysât complet de n'importe quelle protéine, conformément à la structure suivante:



Dans laquelle R représente le reste d'acide aminé, correspondant à un butyrylaminoacide.

- 10 2- Nouveaux dérivés d'acides aminés obtenus selon la revendication I, caractérisés en ce que les fonctions carboxyliques rendues actives par l'acylation, sont salifiées par des bases minérales, organiques, biologiques ou par des métaux.

3-Compositions destinées à l'usage humain ou animal, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principes actifs les dérivés butyryls selon les revendications I et 2.

- 15 4-Compositions destinées à l'usage agricole, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principes actifs, les dérivés butyryls selon les revendications I et 2