



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 103/52**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

**628 324**

②① Numéro de la demande: 15157/77

②② Date de dépôt: 09.12.1977

③③ Priorité(s): 10.12.1976 GB 51632/76

②④ Brevet délivré le: 26.02.1982

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 26.02.1982⑦③ Titulaire(s):  
Institut National de la Santé et de la Recherche  
Médicale I.N.S.E.R.M., Paris 13 (FR)⑦② Inventeur(s):  
Richard Rips, Paris (FR)  
Elisabeth Morier, Paris (FR)⑦④ Mandataire:  
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich**⑤④ Procédé de préparation de pseudopeptides utiles comme médicaments.**

⑤⑦ Pour obtenir un pseudopeptide constitué par au moins un radical peptidique relié par une liaison peptide à au moins un radical correspondant à une molécule thérapeutiquement active, on condense ou un peptide sous forme acide et dont les autres fonctions sont protégées avec une molécule thérapeutiquement active portant une fonction amine et dont les autres fonctions sont protégées en présence d'un agent de condensation ou un peptide sous forme amine et dont les autres fonctions sont protégées avec une molécule ou un dérivé d'une molécule thérapeutiquement active portant une fonction acide et dont les autres fonctions sont protégées en présence d'un agent de condensation et on libère si nécessaire les fonctions protégées.

L'agent de condensation peut être le dicyclohexylcarbodiimide ou un anhydride et la condensation peut être effectuée en présence de N-hydroxy-succinimide.

## REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un pseudopeptide constitué par au moins un radical peptidique relié par une liaison peptide à au moins un radical correspondant à une molécule d'un composé thérapeutiquement actif, caractérisé en ce que:

a) on condense un peptide sous forme acide et dont les autres fonctions sont protégées avec une molécule ou un dérivé d'une molécule thérapeutiquement active portant une fonction amine et dont les autres fonctions sont protégées en présence d'un agent de condensation ou

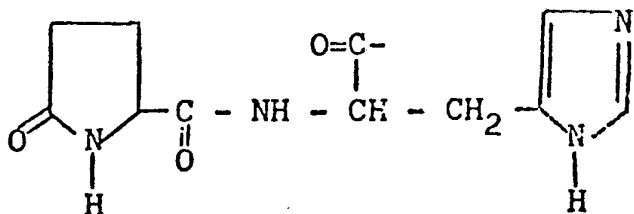
b) on condense un peptide sous forme amine et dont les autres fonctions sont protégées avec une molécule ou un dérivé d'une molécule thérapeutiquement active portant une fonction acide et dont les autres fonctions sont protégées en présence d'un agent de condensation et que l'on libère si nécessaire les fonctions protégées.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de condensation est le dicyclohexylcarbodiimide ou un anhydride.

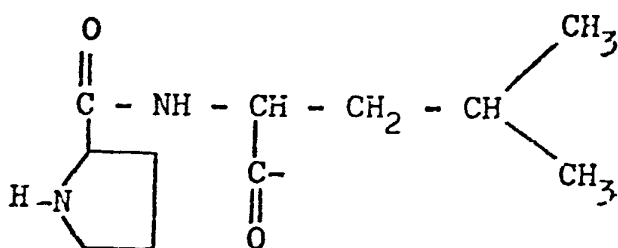
3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la condensation est effectuée en outre en présence de N-hydroxy-succinimide.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le radical peptidique répond à la formule:

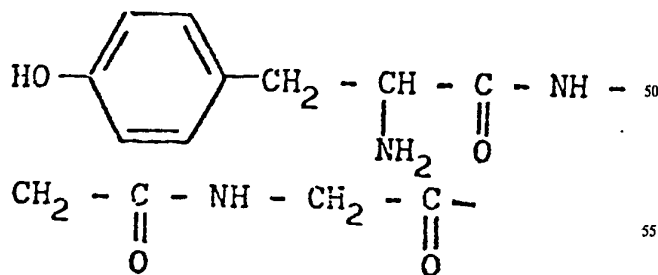
pGlu-His



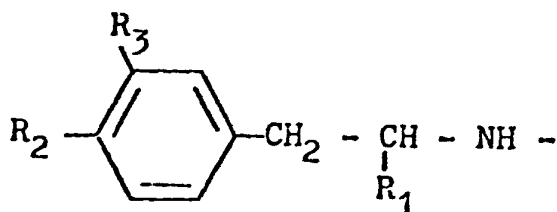
Pro-Leu



Tyr-Gly-Gly

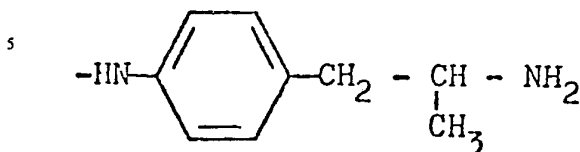


5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le radical correspondant à une molécule d'un composé thérapeutiquement actif est de formule:



2

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le radical correspondant à une molécule d'un composé thérapeutiquement actif est de formule:



7. Procédé selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que la molécule thérapeutiquement active est choisie parmi:

l'amphétamine (Amph),  
la nitro-4-amphétamine (Amph-NO<sub>2</sub>),  
l' amino-4-amphétamine (Amph-NH<sub>2</sub>),  
la chloro-4-amphétamine (Amph-Cl),  
la N-phthaloylamino-4-amphétamine,  
la dibenzoxo-3,4-phényléthylamine,  
la phényléthylamine,  
la dopamine.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la molécule thérapeutiquement active est choisie parmi:

l'(amino-3-propylidène)-5-dibenzo-(a,d)-cycloheptadiène-1,4 (PDD),

la dihydro-1,3-amino-7-phényl-5-1H-benzodiazépine-(1,4)-one-2 (BD),

l'(amino-3-propyl)-10-chloro-3-phénothiazine (PP).

9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la molécule thérapeutiquement active est choisie parmi:

la diméthyl-1,5-phényl-2-amino-4-pyrazolone-3 (AP),

l'éthoxy-4-aniline (PT),

la phényl-4-éthoxycarbonyl-4-pipéridine (NP).

10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la molécule thérapeutiquement active est la tryptamine (Try-NH<sub>2</sub>).

11. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on prépare un pseudopeptide de formule:

pGlu-His-Amph  
pGlu-His-PEA  
pGlu-His-Amph-Cl  
pGlu-His-PEA-di-BzO  
pGlu-His-DA  
pGlu-His-Amph-NO<sub>2</sub>  
pGlu-His-Amph-NH<sub>2</sub>  
pGlu-His-pNH-Amph-N-Pht  
pGlu-His-pNH-Amph  
Cbz-Pro-Leu-Amph  
Cbz-Pro-Leu-Amph-Cl  
Cbz-Pro-Leu-PEA  
Cbz-Pro-Leu-Amph-NO<sub>2</sub>  
Cbz-Pro-Leu-PEA-di-BzO  
Pro-Leu-Amph  
Pro-Leu-Amph-Cl  
Pro-Leu-PEA  
Pro-Leu-Amph-NO<sub>2</sub>  
Pro-Leu-Amph-NH<sub>2</sub>  
Pro-Leu-DA.

12. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare un pseudopeptide de formule:

pGlu-His-PDD,HCl  
pGlu-His-BD,HCl  
pGlu-His-PP,HCl  
Cbz-Pro-Leu-PDD  
Cbz-Pro-Leu-BD  
Cbz-Pro-Leu-PP  
Pro-Leu BD  
Pro-Leu-PDD  
Pro-Leu-PP.

13. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on prépare un pseudopeptide de formule:

pGlu-His-PT  
pGlu-His-AP  
Cbz-Pro-Leu-AP  
Cbz-Pro-Leu-PT  
Cbz-Pro-Leu-NP  
Pro-Leu-AP  
Pro-Leu-PT  
Pro-Leu-NP  
N-Cbz-(Bz)-Tyr-Gly-Gly-PT  
N-Cbz-(Bz)-Tyr-Gly-Gly-AP  
Tyr-Gly-Gly-PT  
Tyr-Gly-Gly-AP.

14. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare un pseudopeptide de formule:

pGlu-His-Try-NH<sub>2</sub>  
Cbz-Pro-Leu-Try-NH<sub>2</sub>  
Pro-Leu-Try-NH<sub>2</sub>.

15. Pseudopeptide préparé par le procédé selon la revendication 1.

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de pseudopeptides utiles comme médicaments.

Bien que l'on puisse considérer que la première synthèse peptidique date de 1901, il a fallu attendre les années cinquante pour que Vincent du Vigneaud et son équipe obtiennent par synthèse des peptides sécrétés par la posthypophyse, dont le rôle avait été soupçonné depuis 1924. D'abord utilisée comme preuve de structure de produits naturels par quelques laboratoires spécialisés, la synthèse peptidique s'est ensuite étendue à la recherche d'antihormones, puis s'est généralisée pour atteindre le stade actuel où, par exemple, des peptides ayant peu de rapport avec des neurohormones sont soumis à des études pharmacologiques de psychotropes.

Il semble que ce soit surtout après la description des activités sur le système nerveux central de tripeptides d'accès facile, tels que la TRH antidépressive ou le MIF antiparkinsonien, que soit née une vague de synthèses par permutation d'acides aminés naturels ayant conduit à un nombre très élevé de brevets décrivant des propriétés thérapeutiques.

La présente invention repose sur une autre constatation. En chimie thérapeutique, la notion de récepteur est utilisée, depuis le début du siècle, dans le cadre de l'hypothèse clef-serrure de Ehrlich; sa représentation était celle d'un négatif d'une structure d'efficacité thérapeutique connue, et son usage était la définition des limites stériques et parfois électroniques de variations structurales possibles pour obtenir une même activité pharmacologique avec une molécule différente de son modèle.

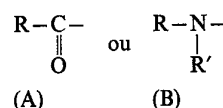
Les résultats obtenus en biologie et en pharmacologie moléculaire concernant, entre autres, les récepteurs des stéroïdes et de l'acétylcholine conduisent à penser que la plupart des récepteurs sont des macromolécules dans lesquelles le médicament n'occupe qu'une faible partie de l'ensemble. Il est vraisemblable que ces macromolécules peuvent en outre se déformer sous diverses influences, dont celle de l'occupation de certains de leurs sites par des molécules médicamenteuses. Il est vraisemblable qu'une partie au moins des récepteurs est protéique. Ce qui donne à penser que les possibilités de correspondance médicament-récepteur seront plus grandes avec un peptide qu'avec une autre molécule active.

Le procédé selon l'invention est caractérisé dans la revendication 1 précédente.

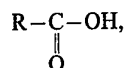
Dans la présente description, on entend désigner par pseudopeptide un composé chimique constitué par au moins un radical peptidique relié par une liaison peptide à au moins un radical

correspondant à une molécule ou un dérivé d'une molécule thérapeutiquement active.

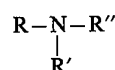
Dans la définition précédente, on entend essentiellement désigner par radical correspondant à une molécule thérapeutiquement active un radical de formule:



la molécule thérapeutiquement active étant RCOOH ou RNHR', et par radical correspondant à un dérivé d'une molécule thérapeutiquement active un radical A ou B où la molécule thérapeutiquement active a la formule RH ou R-substitué à la place de l'hydrogène, un ester de l'acide



un amide de RCOOH ou de RNHR', ou une amine secondaire ou tertiaire



selon que R' est l'hydrogène ou un substituant différent de l'hydrogène.

Les pseudopeptides comme définis précédemment peuvent être obtenus sous forme de sel, d'ester ou d'amide, en particulier les sel, ester, et amide pharmaceutiquement acceptables, par des méthodes connues.

Les mêmes pseudopeptides portant des fonctions protégées sont aussi facilement obtenables. C'est pourquoi dans le texte il faudra comprendre, lorsque l'on parlera de pseudopeptides, que ce terme regroupe également les différents dérivés mentionnés précédemment.

Les pseudopeptides selon la présente invention permettent, grâce à la présence d'une fraction peptidique, d'améliorer l'action de la molécule active en augmentant la probabilité pour cette molécule d'atteindre le récepteur protéique correspondant et/ou en augmentant la probabilité pour que ladite molécule active sous forme de pseudopeptide puisse franchir certaines barrières biologiques que normalement elle ne peut traverser sous forme de molécule libre.

Dans le présent texte, on entend par peptide essentiellement un enchaînement des acides aminés courants dérivant des protéines, plus la proline et l'hydroxyproline, et éventuellement les formes cycliques de ces aminoacides, lorsqu'elles peuvent exister, comme pour l'acide glutamique.

La présente invention concerne plus particulièrement la préparation des pseudopeptides dans lesquels les radicaux peptidiques proviennent de peptides ayant une action sur le système nerveux, c'est-à-dire des neuropeptides présentant de préférence moins de 12 séquences d'acides aminés, par exemple les neuropeptides:

TRH: pGlu-His-Pro-NH<sub>2</sub>

MIF: Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

et les encéphalines:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

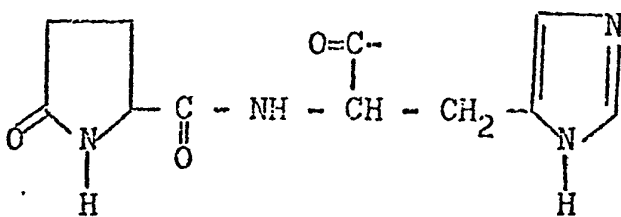
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH.

Bien que, pour des problèmes de synthèse et de coût de la préparation, on préfère utiliser des radicaux peptidiques à chaîne courte, il n'est pas exclu d'utiliser des radicaux peptidiques provenant de peptides tels que l'endorphine:

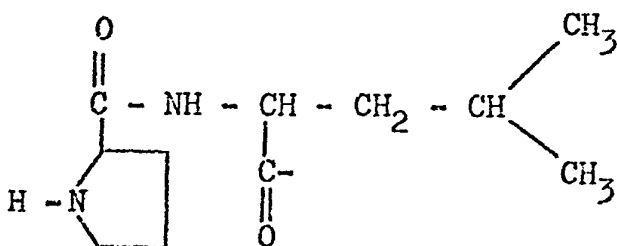
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Glu-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-OH contenant 16 séquences d'acides aminés.

Le radical provenant de peptides, en particulier de neuropeptides, peut provenir du neuropeptide lui-même par enlèvement de l'hydrogène d'une fonction aminée terminale, ou NH<sub>2</sub> d'une fonction amide, ou de OH d'une fonction acide terminale, mais peut provenir de la même façon d'un dérivé du neuropeptide, c'est-à-dire d'un composé ayant le même enchaînement d'acides aminés que le neuropeptide mais sans une ou plusieurs des séquences terminales.

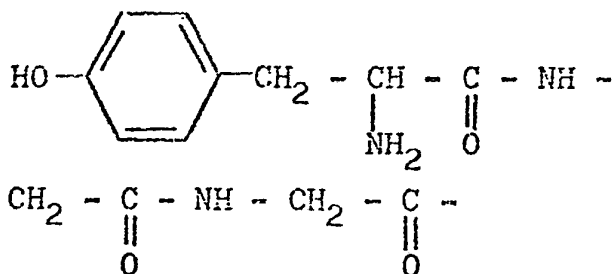
Ainsi, le radical peptidique pourra être pGlu-His provenant du TRH de formule:



Pro-Leu provenant du MIF de formule:



Tyr-Gly-Gly provenant des encéphalines de formule:



Le radical peptidique des pseudopeptides comprendra au moins deux séquences d'acides aminés.

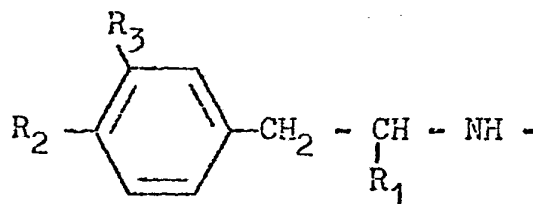
Parmi les molécules actives, on choisira de préférence des molécules à effet central ou périphérique agissant par un mécanisme central, c'est-à-dire essentiellement des molécules agissant sur le système nerveux central.

Parmi ces molécules on peut citer les molécules appartenant aux classes thérapeutiques suivantes:

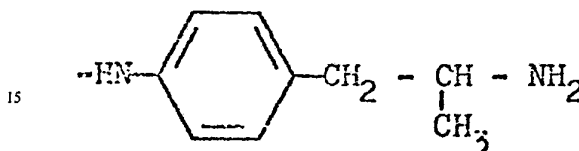
- analeptique
- analgésique
- anesthésique
- anorexigène
- antagoniste de la sérotonine
- antiangineux
- antiarythmique
- antiasthénique
- anticholinergique
- anticholinestérasique
- anticonvulsivant
- antiémétique
- antiépileptique
- antimigraigneux
- antiparkinsonien
- antipyrétique
- antitussif
- bronchodilatateur
- contraceptif
- hypertenseur
- hypotenseur
- myorésolutif
- orexigène

et plus particulièrement les molécules psychotropes.

Parmi les radicaux correspondant à une molécule thérapeutiquement active, il faut citer les radicaux de formule:



dans lesquels R<sub>1</sub> est H ou CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> est H ou OH et R<sub>2</sub> est H, OH, Cl, NO<sub>2</sub> ou NH<sub>2</sub>, qui correspondent à des dérivés d'amphétamine ou de dopamine ainsi que le radical:



qui correspond à l'amino-4 amphétamine.

Parmi les pseudopeptides obtenus par la présente invention, il faut citer plus particulièrement pGlu-His-Amph, utile dans le traitement de l'asthénie et de l'obésité, et pGlu-His-DA, utile dans le traitement de la maladie de Parkinson. De même, on améliore les propriétés pharmacologiques et l'action centrale des molécules actives suivantes: la phényléthylamine, les chloro-4-, amino-4-, nitro-4-amphétamines en les administrant sous forme de pseudopeptide comportant comme fraction peptidique le radical pGlu-His.

La phényléthylamine à action sympathomimétique a été retrouvée dans le cerveau du rat, de la souris, du lapin et chez l'homme. Son action sur la température est biphasique, hyperthermie suivie d'une hypothermie de longue durée; il en est de même pour l'activité motrice où l'effet dans le temps se complique d'une variation due aux doses. Les antidépresseurs augmentent son taux cérébral et elle a elle-même une action antagoniste de la réserpine. Chez l'homme, elle serait responsable de l'action antidépressive de la phénylalanine et de son activité thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson.

L'action déplétrice des indolamines cérébrales et plus spécialement de la sérotonine de la chloro-4-amphétamine, bien que connue depuis plus de dix ans, n'est pas expliquée par sa structure. Cette dernière est analogue à celle de l'amphétamine qui touche surtout les catécholamines. Des études sur des homologues ont permis d'avancer dans ce domaine des relations structure-activité. La comparaison des activités comportementales, et surtout biochimiques, des pseudopeptides préparés à partir de l'une et de l'autre de ces amines pourrait peut-être contribuer à la résolution de ce problème.

La nitro-4-amphétamine provoque une déplétion de sérotonine et une diminution de l'activité de la tryptophane hydroxylase en 4 h, qui est encore sensible deux semaines plus tard.

L'amino-4-amphétamine provoque au contraire une augmentation du taux de sérotonine, tandis que l'activité de la tryptophane hydroxylase n'est pas modifiée de façon sensible.

De même, l'utilisation de pseudopeptides comportant comme radical peptidique pGlu-His et Pro-Leu et un radical dérivant des molécules suivantes:

- l'(amino-3-propylidène)-5-dibenzo-(a,d)-cycloheptadiène-1,4-(radical R - NH -) permet d'obtenir un analogue de l'amitriptyline (formule R - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) et de la nortriptyline présentant une action antidépressive.
- la dihydro-1,3-amino-7-phényl-5-1H-benzodiazépine-(1,4)-one(2) (radical R - NH -) permet d'obtenir un analogue du chlorazepam et du nitrazepam (formule R - NO<sub>2</sub>) présentant une activité anxiolytique ou tranquillisante,
- la chloro-3-(amino-3-propyl)-10-phénothiazine (radical R - NH -) permet d'obtenir un analogue de la chlorpromazine (formule R - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ayant une action tranquillisante.

En utilisant un pseudopeptide comportant comme radical peptidique le radical pGlu-His ou Pro-Leu ou le radical tyrosyl-glycyl-glycyle (Tyr-gly-gly) des encéphalines et un radical dérivant de

l'amino-4-antipyrine (radical  $R-NH-$ ), analogue de l'antipyrine (formule  $R-H$ ), la paraéthoxyaniline (radical  $R-NH-$ ) analogue de la paraphénétidine (formule  $RNH_2$ ), la phényl-4-éthoxycarbonyl-4-pipéridine

(radical  $R-N-$ ) analogue de la péthidine (formule  $R-N-CH_3$ ),

$R'$

$R'$

on obtient des composés à activités analgésiques améliorées.

Des composés à activité antiépileptique pourront être obtenus en utilisant un pseudopeptide comportant un radical peptidique du MIF (melanocyte inhibiting factor) et des radicaux dérivant des hydantoïnes, des acides barbituriques et des oxazolidines sur lesquels auront été greffées au préalable des fonctions amines.

Dans la préparation des pseudopeptides selon l'invention, lorsque la molécule active présente une fonction amine très basique, il peut être nécessaire de réaliser la condensation en présence de N-hydroxy-succinimide.

Bien entendu, comme cela est connu dans ce domaine, lors de la réaction destinée à former une liaison peptidique, on protégera, si cela est nécessaire, les autres fonctions non réagissantes des molécules. Les groupes protecteurs sont également connus, il s'agit par exemple, pour protéger le groupement amine, de groupes de type acyle tel que formyle, phthalyle, etc., ou des groupes de type uréthane tel que benzyloxycarbonyl (Cbz) ou tertbutyloxycarbonyl (BOC). Ces groupements peuvent ensuite être éliminés sans détruire la liaison peptidique, par exemple en condition douce par un traitement acide (acide chlorhydrique), ou par traitement au bromure d'hydrogène dans l'acide acétique glacial, ou par hydrogénation, en particulier, pour éliminer des groupes protecteurs comme Cbz, ou par traitement à l'hydrazine pour éliminer le groupement phthalyle.

Pour protéger les groupements acides on utilise, par exemple, des esters, des sels ou des amides, en particulier les esters méthylique ou éthylique qui peuvent facilement régénérer la fonction acide par saponification.

Si cela est nécessaire, on peut protéger les fonctions hydroxyles des composés en réaction par estérification ou par éthérification, en particulier avec des groupes benzyle ou tétrahydropyranylle. La fonction hydroxyle peut être ensuite régénérée par hydrogénation en présence de catalyseur.

Les abréviations utilisées dans le présent texte sont celles recommandées par IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, «J. Biol. Chem.», 241, 2491 (1966) et 242, 555 (1967).

Les abréviations supplémentaires sont:

pGlu = acide pyroglutamique

DCCD = dicyclohexylcarbodiimide

DCCU = dicyclohexylurée

DMF = diméthylformamide

HONSu = N-hydroxysuccinimide

THF = tétrahydrofurane

Et<sub>3</sub>N = triéthylamine

Cbz = benzyloxycarbonyl

Bzo = benzyloxy

Amph: amphétamine

PEA: phényléthylamine

Amph-Cl: p-chloroamphétamine

PEA-diBzO: dibenzoxy-3,4-phényléthylamine

DA: dopamine

Amph-NO<sub>2</sub>: p-nitroamphétamine

Amph-NH<sub>2</sub>: p-aminoamphétamine

N-Pht-Amph-NH<sub>2</sub>: N-phthaloylamino-4-amphétamine

Try-NH<sub>2</sub>: tryptamine

PP: (amino-3-propyl)-10-chloro-3-phénylthiazine

BD: dihydro-1,3-phényl-5-amino-7-benzodiazépine-1,4-one-2

PDD: (amino-3-propylidène)-5-dibenzo[a,d]cycloheptadiène-1,4

PT: éthoxy-4/aniline

AP: diméthyl-1,5-phényl-2-amino-4-pyrazolone-3

NP: phényl-4-éthoxycarbonyl-4-pipéridine.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la préparation de certains composés selon la présente invention, mais ne la limitent pas.

Les points de fusion sont déterminés avec un microscope à platine chauffante.

Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin Elmer IR 457 à partir de pastilles de KBr.

Les spectres RMN sont effectués dans le DMSO-d<sub>6</sub> sur un appareil Jeol C 60 HL (référence interne TMS); les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Les chromatographies sur couche mince sont réalisées avec des plaques de Silicagel GF 254 Merck, développées dans les deux solvants suivants:

1. solvant basique CHCl<sub>3</sub>/MeOH (4/1) vapeurs de NH<sub>3</sub>;
2. solvant acide BuOH/AcOH/AcOEt/eau 1/1/1/1;
3. benzène/éthanol 80/20;
- 3\*. benzène/éthanol 50/50.

Détection UV 250 nm et iode.

Les résultats de la microanalyse sont indiqués par les symboles des éléments lorsqu'ils ne s'éloignent pas de plus de  $\pm 0,4\%$  de la valeur théorique.

#### Exemple 1:

##### Préparation de pGlu-His-OH

##### a) Ester méthylique de la pyroglutamylhistidine

9,68 g (0,04 mol) de His-OMe, 2HCl et 4,64 g (0,04 mol) de pGlu sont mis en suspension dans 160 cm<sup>3</sup> de MeCN, le chlorhydrate est décomposé par 11,5 cm<sup>3</sup> (0,08 mol) de Et<sub>3</sub>N. Après addition à 0°C de 8,16 g (0,04 mol) de DCCD, le mélange est agité 24 h à température ambiante.

Le précipité formé (environ 20 g) est filtré, séché, lavé à l'eau. La plus grande partie de la dicyclohexylurée insoluble dans l'eau est essorée. La solution aqueuse est évaporée à sec, le résidu est séché et purifié sur colonne.

Colonne ( $\varnothing$  5 cm, h = 80 cm) de 600 g de Kieselgel 60 Merck. Elution par 6 l du mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95-5) des composés suivants: DCCU (0,04 mol), Et<sub>3</sub>N, HCl (traces), His-OMe (traces), puis par 1,5 l MeOH de pGlu-His-OMe puis pGlu. Cristaux blancs: 6,5 g; IR (3310, 1750, 1670, 1540, 1275 cm<sup>-1</sup>); RMN (DMSO):  $\delta$  = 11 (NH<sub>im</sub> His), 8,45 (d, NH His), 7,9 (s, NH pGlu), 7,55 (s, CH 2-His), 6,85 (s, CH 4-His), 4,6 (m, CH- $\alpha$ His), 4,1 (m, CH- $\alpha$ pGlu), 3,6 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,0 (d, CH<sub>2</sub> His), 2,1 (m, CH<sub>2</sub>- $\beta$  et  $\gamma$ pGlu).

##### b) Pyroglutamylhistidine

5,6 g (0,02 mol) de pGlu-His-OMe sont dissous dans 200 cm<sup>3</sup> de MeOH et traités à froid pendant 2 h par 4,8 g (6  $\times$  0,02 mol) de NaOH. La solution obtenue est acidifiée à pH 4,5 par 6  $\times$  0,2 mol d'HCl. Après évaporation sous vide à sec à 50°C, on obtient le pGlu-His-OH qui peut être utilisé sans purification supplémentaire. Solide blanc; rendement quantitatif.

#### Exemple 2:

##### Préparation de pGlu-His-Pro-OH

##### a) Ester méthylique de la pyroglutamylhistidylproline

A 4,95 g (0,3 mol) de Pro-Me, 2 HCl dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de DMF sont additionnés 4,3 cm<sup>3</sup> (0,03 mol) Et<sub>3</sub>N. Le précipité de Et<sub>3</sub>N, HCl est éliminé par filtration. Au filtrat sont ajoutés 8 g (0,03 mol) de pGlu-His-OH préparé par le procédé de l'exemple 1 dans 150 cm<sup>3</sup> de DMF, puis, à 0°C, 6 g (0,03 mol) de DCCD. Après 24 h d'agitation à température ambiante, le précipité de DCCU est filtré, le DMF est évaporé à sec et le résidu est purifié par passage sur une colonne de gel de silice, éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5.

##### b) Pyroglutamylhistidylproline

L'ester obtenu en a est saponifié dans les mêmes conditions que l'ester de l'exemple 1a, puis le sel de Na obtenu est acidifié à pH 4,5. On obtient le pGlu-His-Pro-OH sous forme de cristaux incolores.

*Exemple 3:**Préparation de pGlu-Amph*

2,7 g (0,02 mol) d'amphétamine et 2,3 g (0,02 mol) de N-hydroxysuccinimide sont additionnés à 0,02 mol d'acide pyroglutamique dans le DMF; à cette solution refroidie à 0°C est ajoutée une solution de 4,12 g (0,02 mol) de DCCD dans le DMF. Après 24 h d'agitation à température ambiante, le précipité de DCCU est essoré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu de pGlu-Amph est recristallisé dans EtOH 95°.

*Exemple 4:**Préparation de pGlu-His-Pro-Amph*

On opère comme dans l'exemple 3, en remplaçant l'acide pyroglutamique par pGlu-His-Pro-OH obtenu à l'exemple 2, et, au lieu de la cristallisation, on effectue une chromatographie sur colonne. Colonne ( $\varnothing$  5 cm, h = 40 cm) de 300 g de Kieselgel 60 Merck, élution par 4 l du mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) des composés suivants: DCCD et Et<sub>3</sub>N, HCl (traces), N-hydroxysuccinimide (0,02 mol), puis de pGlu-His-Pro-Amph.

RMN (DMSO):  $\delta$  = 11 (NH<sub>im</sub> His), 8 à 8,4 (NH His, Amph), 7,7 (s, NH pGlu), 7,4 (s, CH 2-His), 7,1 (s, CH arom.), 6,8 (s, CH 4-His), 4,0 à 4,5 (CH- $\alpha$  His, Glu, Pro), 3,1 à 3,4 (q, CH Amph), 2,4 à 2,8 (CH<sub>2</sub> Amph, His, Pro), 2,0 (CH<sub>2</sub>- $\beta$  et - $\gamma$  pGlu), 1,65 (CH<sub>2</sub> Pro), 1,15 à 1,25 (d, CH<sub>3</sub> Amph).

*Exemple 5:**Préparation de pGlu-His-Amph*

On opère comme dans l'exemple 3, en remplaçant l'acide pyroglutamique par pGlu-His-OH obtenu à l'exemple 1, et, au lieu de cristallisation, on effectue une chromatographie sur colonne. Colonne ( $\varnothing$  5 cm, h = 40 cm) de 300 g de Kieselgel 60 Merck, élution par 4 l du mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) des composés suivants: DCCD et Et<sub>3</sub>N, HCl (traces), N-hydroxysuccinimide (0,02 mol), puis pGlu-His-Amph.

*Exemple 6:**Préparation de pGlu-His-3,4-dibenzyloxyphényléthylamine*

On condense 1 mol de pGlu-His-OH obtenu à l'exemple 1 et 1 mol de 3,4-dibenzyloxyphényléthylamine à froid en 24 h, en présence de 1 mol de N-hydroxysuccinimide et de 1 mol de dicyclohexylcarbodiimide dans le DMF. La dicyclohexylurée formée est éliminée par filtration, le DMF est évaporé sous vide à 80°C et le résidu obtenu est purifié par passage sur une colonne de gel de silice éluee par le solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, puis MeOH. Recristallisation dans EtOH 95°. On obtient le produit du titre sous forme de cristaux blancs, F = 238°C, RF = 0,60 (CHCl<sub>3</sub> - MeOH 4 - 1 + NH<sub>3</sub>),

$$[\alpha]_D^{25} = +10$$

(c = 0,3 MeOH) C, H, N, O, pour C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, Rdt = 43%.

*Exemple 7:**Préparation de pGlu-His-dopamine*

Les groupements benzyles du composé obtenu à l'exemple 6 sont éliminés par hydrogénation catalytique 4 h à température ambiante en présence de Pd à 5% sur charbon. Le catalyseur est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le chlorhydrate de pGlu-His-DA est formé par addition d'éther chlorhydrique et recristallisé dans MeOH/acétone. Poudre blanche, F = 137°C, Rf = 0,64 (BuOH/AcOH/AcOEt/eau 1/1/1/1),

$$[\alpha]_D^{25} = +20$$

(c = MeOH), C, H, N, O pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 2 HCl, H<sub>2</sub>O. Rdt = 35%.

*Exemples 8 à 17:*

En opérant comme dans l'exemple 5, mais en utilisant à la place de l'amphétamine,

6

phényléthylamine, on obtient pGlu-His-PEA

4-chloro-Amph, on obtient pGlu-His-4-Cl-Amph

4-nitro-Amph, on obtient pGlu-His-4-nitro-Amph

5 4-amino-N-Pht-Amph, on obtient pGlu-His-pNH-Amph-N-Pht  
Try-NH<sub>2</sub>, on obtient pGlu-His-Try-NH<sub>2</sub>

PP, on obtient pGlu-His-PP

BD, on obtient pGlu-His-BD

PDP, on obtient pGlu-His-PDD

PT, on obtient pGlu-His-PT

10 AP, on obtient pGlu-His-AP

*Exemple 18:*

L'hydrogénation catalytique en présence de Pd à 5% sur C, 2 h sous une pression de 10 bars et à température ambiante, de la  
15 fonction nitro du composé pGlu-His-4-nitro-Amph conduit au composé pGlu-His-4-amino-Amph.

*Exemple 19:**Préparation de pGlu-His-pNH-Amph*

20 6 g du peptide pGlu-His-pNH-Amph-N-Pht (0,013 mol) sont dissous dans 200 cm<sup>3</sup> EtOH<sub>3</sub> et additionnés de 3,25 cm<sup>3</sup> (0,065 mol) d'hydrazine dans 30 cm<sup>3</sup> EtOH. Après 30 min de chauffage à reflux, il se forme un précipité de phtalhydrazide; le chauffage est poursuivi  
25 pendant 30 min. Après refroidissement, le précipité de phtalhydrazine est filtré, le filtrat concentré, le peptide libre qui cristallise est recristallisé dans EtOH.

*Exemple 20:**Préparation de Cbz-His-Amph*

12,7 g (0,044 mol) de Cbz-His sont ajoutés à 6 g (0,044 mol) d'amphétamine et 5 g (0,044 mol) de N-hydroxysuccinimide dans 200 cm<sup>3</sup> de DMF. A la solution refroidie sont ajoutés 9 g (0,044 mol) de DCCD. Après 24 h le précipité de DCCU est filtré, la solution de  
35 DMF évaporée à sec, et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice éluee par le mélange toluène/10% AcOEt; le peptide obtenu par élution peut alors être recristallisé dans EtOH.

*Exemple 21:**Préparation de His-Amph, 2HBr*

4,06 g de Cbz-His-Amph (0,01 mol) sont traités 1 h à froid par 15 ml d'HBr à 15% dans AcOH. Après évaporation du solvant, le peptide est dissous dans l'eau et la solution aqueuse lavée deux fois à  
45 l'éther. Puis la solution aqueuse est évaporée à sec et le peptide recristallisé dans EtOH/éther.

*Exemple 22:**Préparation de benzyloxycarbonylprolylleucine*

50 12,5 g (0,05 mol) de Cbz-Pro sont dissous dans 70 cm<sup>3</sup> de THF et 7,5 cm<sup>3</sup> (0,05 mol) de Et<sub>3</sub>N, puis refroidis à -10°C. 6,8 g (0,05 mol) d'isobutylchloroformate dans 30 cm<sup>3</sup> de THF sont ajoutés goutte à goutte, puis le mélange est agité 20 min à -10°C. Une solution de  
55 7,9 g (0,06 mol) de Leu et 12,6 cm<sup>3</sup> (0,08 mol) de Et<sub>3</sub>N dans 65 cm<sup>3</sup> d'eau sont additionnés au mélange, et la réaction se poursuit 90 min en laissant la température remonter à 20°C. Le mélange réactionnel est acidifié par HCl 6 N, le THF est éliminé sous vide et le solide obtenu est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> AcOH, puis précipité par 200 cm<sup>3</sup>  
60 d'eau. Recristallisation dans CCl<sub>4</sub>. On obtient le produit du titre qui présente deux points de fusion: soit 118°C, soit 136°C.

*Exemples 23 à 36:*

En utilisant la méthode décrite dans l'exemple 3 ou dans  
65 l'exemple 20, on peut obtenir à partir de  
Cbz-Pro-OH le composé Cbz-Pro-Amph  
Cbz-Gly-OH le composé Cbz-Cly-Amph  
Cbz-Pro-Leu-OH le composé Cbz-Pro-Leu-Amph

Toujours avec la même méthode, en utilisant cBz-Pro-Leu-OH et différentes amines, on obtient à partir de

PEA, le composé Cbz-Pro-Leu-PEA  
Cl-4-Amph, le composé Cbz-Pro-Leu-Cl-4-Amph  
NO<sub>2</sub>-4-Amph, le composé Cbz-Pro-Leu-NO<sub>2</sub>-4-Amph  
BD, le composé Cbz-Pro-Leu-BD  
PDD, le composé Cbz-Pro-Leu-PDD  
PP, le composé Cbz-Pro-Leu-PP  
PT, le composé Cbz-Pro-Leu-PT  
AP, le composé Cbz-Pro-Leu-AP  
NP, le composé Cbz-Pro-Leu-NP  
Try-NH<sub>2</sub>, le composé Cbz-Pro-Leu-Try-NH<sub>2</sub>  
diBzO-PEA, le composé Cbz-Pro-Leu-PEA-diBzO

#### Exemples 37 à 51:

On élimine le groupement carbobenzyloxy des composés suivants par dissolution du composé dans une solution 2,5N de gaz bromhydrique dans AcOH, à raison de 0,1 mol pour 200 cm<sup>3</sup>. Après 1 h à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est repris par l'eau; la solution aqueuse extraite à l'éther pour éliminer le bromure de benzyle est évaporée à sec et le résidu est cristallisé dans EtOH/éther.

De cette manière on obtient, à partir de  
Cbz-Pro-Amph, le composé Pro-Amph, HBr  
Cbz-Gly-Amph, le composé Gly-Amph, HBr  
Cbz-Pro-Leu-Amph, le composé Pro-Leu-Amph, HBr  
Cbz-Pro-Leu-Gly-Amph, le composé Pro-Leu-Gly-Amph, NHr  
Cbz-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>, le composé Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>, HBr  
Cbz-Pro-Leu-Amph-Cl, le composé Pro-Leu-Amph-Cl, HBr  
Cbz-Pro-Leu-PEA, le composé Pro-Leu-PEA, HBr  
Cbz-Pro-Leu-Amph-NO<sub>2</sub>, le composé Pro-Leu-Amph-NO<sub>2</sub>, HBr  
Cbz-Pro-Leu-BD, le composé Pro-Leu-BD, HBr  
Cbz-Pro-Leu-PPD, le composé Pro-Leu-PPD, HBr  
Cbz-Pro-Leu-PP, le composé Pro-Leu-PP, HBr  
Cbz-Pro-Leu-PT, le composé Pro-Leu-PT, HBr  
Cbz-Pro-Leu-AP, le composé Pro-Leu-AP, HBr  
Cbz-Pro-Leu-NP, le composé Pro-Leu-NP, HBr  
Cbz-Pro-Leu-Try-NH<sub>2</sub>, le composé Pro-Leu-Try-NH<sub>2</sub>, HBr

#### Exemples 52 et 53:

Les groupements benzyloxy des composés suivants sont éliminés par réduction catalytique en présence de Pd 5% sur charbon, sous une pression de 20 bars pendant 12 h à température ambiante. Le catalyseur est filtré et le filtrat est évaporé à sec, puis le peptide est recristallisé.

Cbz-Pro-Leu-PEA-diBzO donne Pro-Leu-DA  
Cbz-Pro-Leu-Amph-pNO<sub>2</sub> donne Pro-Leu-Amph-NH<sub>2</sub>.

#### Exemple 54:

##### 5 Synthèse de NCbz-(Bz)-Tyr-Gly-Gly

4 g (0,01 mol) de NCbz-(Bz)-Tyr et 1,4 cm<sup>3</sup> (0,01 mol) de Et<sub>3</sub>N sont dissous dans 20 cm<sup>3</sup> THF et refroidis à -10°C. Addition lente de 1,3 cm<sup>3</sup> (0,01 mol) d'isobutylchloroformate et agitation 20 min. Puis addition de 1,3 g (0,01 mol) de glycylglycine et 1,4 cm<sup>3</sup> (0,01 mol) d'Et<sub>3</sub>N dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et agitation pendant 1 1/2 h en laissant la température remonter jusqu'à la température ambiante. Après évaporation du THF, la solution est neutralisée par HCl 2N, il se forme alors un précipité de NCbz(Bz)-Tyr-Gly-Gly qui est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans EtOH.

#### Exemples 55 et 56:

##### Synthèse de NCbz-(Bz)-Tyr-Gly-Gly-PT et NCbz-(Bz)-Tyr-Gly-Gly-AP

1,37 g (0,01 mol) de p-phénétidine ou 2,03 g (0,01 mol) d'amino-4-antipyrine et 1,15 g (0,01 mol) de N-OH-succinimide sont dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de DMF, additionné de 5,19 g (0,01 mol) de NCbz-(Bz)-Tyr-Gly-Gly dans 50 cm<sup>3</sup> de DMF, et refroidis à 0°C. Addition de 2,06 g (0,01 mol) de DCCD et agitation pendant 24 h à température ambiante. Le précipité de DCCU est filtré, et le DMF évaporé. Le résidu obtenu est lavé à l'eau, à l'acétate d'éthyle. L'insoluble est ensuite recristallisé dans l'alcool.

#### Exemples 57 et 58:

##### 30 Synthèse de Tyr-Gly-Gly-PT ou Tyr-Gly-Gly-AP

Les groupements benzyles et carbobenzyloxy sont éliminés par réduction catalytique en présence de Pd 5% sur charbon, sous une pression de 20 bars pendant 12 h à température ambiante. Le catalyseur est filtré et le filtrat est évaporé à sec, puis le résidu est recristallisé dans EtOH pour donner les peptides Tyr-Gly-Gly-PT ou Tyr-Gly-Gly-AP.

Les résultats expérimentaux et les schémas réactionnels suivants regroupent les principaux résultats des exemples.

#### 40 Exemples 59 et 60:

De même, en opérant comme dans l'exemple 22, en utilisant, au lieu de Cbz-Pro, Cbz-Pro-Leu-OH, et au lieu de Leu, Gly-Amph, HBr obtenu à l'exemple 38, on obtient Cbz-Pro-Leu-Gly-Amph, qui, traité par le procédé des exemples 37 à 51, conduit à Pro-Leu-Gly-Amph.

Schéma 1

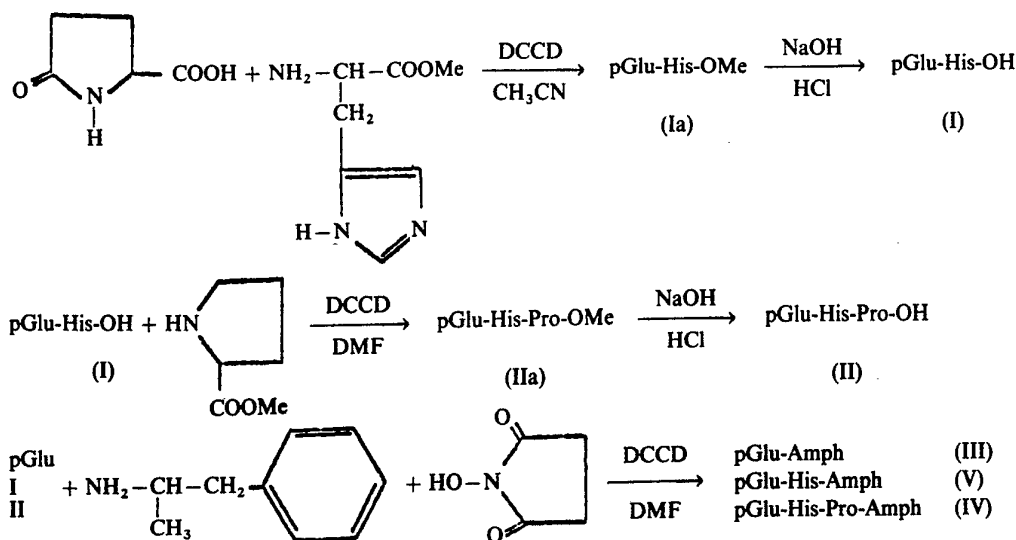


Schéma 1 (suite)

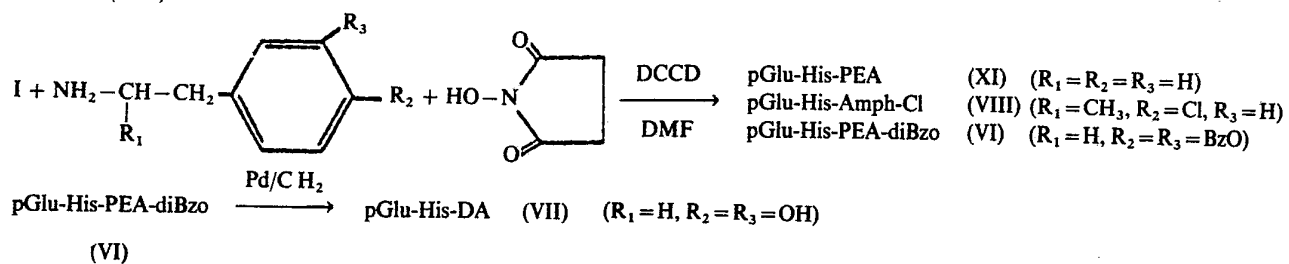


Schéma 2

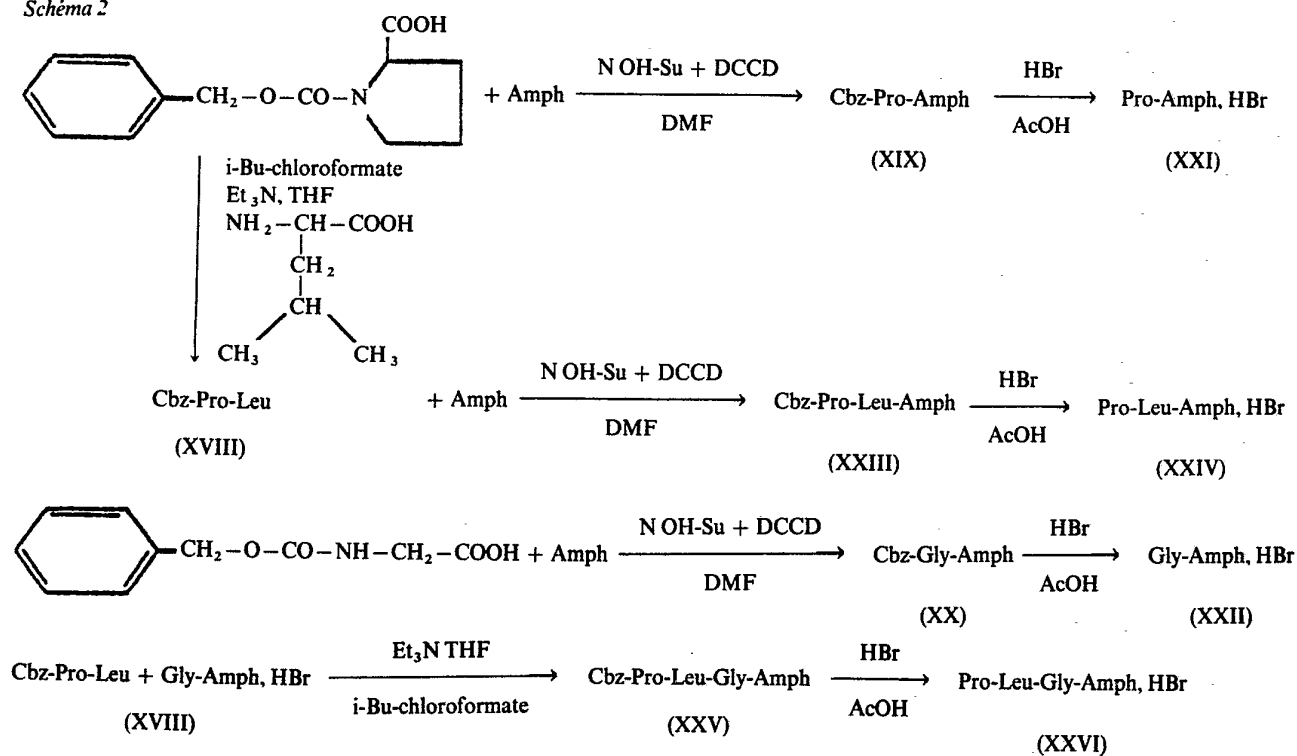




Tableau I

N°	Noms	Formule	PM	Pf (°C)	Rdt (%)	Solvant élution	Solvant cristal	Rf 1	Rf 2	Micro- analyse	$[\alpha]_D^{25}$
1	pGlu-His-OCH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	280	212	55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 5% MeOH	EtOH	0,34	0,53	CHNO	-0,5° c = 1, MeOH
2	pGlu-His-OH	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	266	217	—	—	EtOH	0	0,47	—	—
3	pGlu-His-Pro-OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	377	112	40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 5% MeOH	—	0,38	—	—	-45° c = 1, MeOH
4	pGlu-His-Pro-OH	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	363	150	—	—	—	0	0,23	—	—
5	pGlu-Amph	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	246	207	64	—	EtOH	0,70	—	CHNO	-3,5° c = 1, MeOH
6	pGlu-His-Amph	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	383	260	44	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH	0,45	0,77	CHNO	+9,5° c = 1, MeOH
7	pGlu-His-Pro-Amph	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	480	120	49	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	—	0,59	—	CHNO	-49° c = 1, MeOH
8	pGlu-His-PEA	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	369	252	55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH	0,43	—	CHNO	-8° c = 1, MeOH
9	pGlu-His-Amph-Cl	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Cl	417,5	255	53	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH	0,40	—	CHNOCl	-2,5° c = 1, MeOH
10	pGlu-His-PEA-diBzO	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	581	238	43	MeOH	EtOH	0,60	—	CHNO	+10° c = 0,3 MeOH
11	pGlu-His-DA	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 2HCl H <sub>2</sub> O	492	137	35	MeOH	MeOH/acétone	0	0,64	CHNOCl	+20° c = 1, MeOH
12	pGlu-His-Amph-NO <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	428	290	52	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH	0,44	—	CHNO	0° c = 0,24, MeOH
13	pGlu-His-Amph-NH <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	398	230	90	—	EtOH	0,64	—	CHNO	0° c = 1, MeOH
14	pGlu-His-pNH-Amph-N-Pht	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	528	233	41	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH AcOEt	0,50	—	CHNO	+17,5° c = 1, MeOH
15	pGlu-His-pNH-Amph	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	398	144	44	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 50% MeOH	EtOH	0,16	—	CHNO	-12,5° c = 1, MeOH
16	pGlu-His-Try-NH <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	408	168	52	—	EtOH	0,25	—	CHNO	0° c = 1, MeOH
17	p-Glu-His-PP, HCl	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>1</sub> , HCl	575	155	50	EtOH	EtOH	0,53	—	CHNOClS	—
18	pGlu-His-BD, HCl	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> , HCl	535,5	212	35	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH/éther	0,26	—	CHNOCl	-10° c = 0,5, MeOH
19	pGlu-His-PDD, HCl	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> , HCl	533,5	184	50	—	EtOH	0,53	—	CHNOCl	-8° c = 1, MeOH
20	pGlu-His-PT	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	385	148	52	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH/éther	0,55	—	—	—
21	pGlu-His-AP	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	451	123	44	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20% MeOH	EtOH/éther	0,53	—	—	-18° c = 1, MeOH
23	Cbz-His-Amph	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	406	183	45	Tol 10% AcOEt	EtOH	0,5	—	—	—
24	His-Amph	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	272	70	85	—	EtOH/éther	0,75	—	—	-20° c = 1, MeOH

N°	Noms	IR cm <sup>-1</sup>						RMN δ en ppm
1	pGlu-His-OCH <sub>3</sub>	KBr	3310	1750	1670	1540	1275	DMSO 7,55(s, 1H); 6,85(s, 1H); 4,5(m, 1H); 4,1(m, 1H); 3,6(s, 3H); 3,0(d, 2H); 2,1(m, 4H)
2	pGlu-His-OH	KBr	3400	1670	1610	1400		
3	pGlu-His-Pro-OCH <sub>3</sub>	KBr	3250	2950	1730	1670	1630	DMSO 7,5(s, 1H); 6,8(s, 1H); 4,2(m, 3H); 3,6(s, 3H); 3,5(m, 2H); 2,8(m, 2H); 2,0(m, 8H)
4	pGlu-His-Pro-OH	3400	3250	1680	1610	1450		—
5	pGlu-Amph	3250	1680	1660	1560	1445	1260	DMSO 7,2(s, 5H); 4,0(m, 2H); 2,7(d, 2H); 2,0(m, 4H); 1,2(d, 3H)
6	pGlu-His-Amph	1140	750	700	500	485	370	DMSO 7,9(s, 1H); 7,2(s, 5H); 6,8(s, 1H); 4,3(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,4(m, 1H); 2,7(m, 4H); 2,0(m, 4H); 1,0(d, 3H)
7	pGlu-His-Pro-Amph	3280	1665	1645	1530	1270	700	DMSO 7,4(s, 1H); 7,1(s, 5H); 6,8(s, 1H); 4,5(m, 1H); 4,1(m, 3H); 3,2(m, 2H); 2,8(m, 2H); 2,4(m, 2H); 2,0(m, 4H); 1,65(m, 4H); 1,2(d, 3H)
8	pGlu-His-PEA	3300	3270	1670	1650	1560	1540	DMSO 7,4(s, 1H); 7,1(s, 5H); 6,8(s, 1H); 4,4(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,2(m, 2H); 2,79(m, 4H); 2,1(m, 4H)
9	pGlu-His-Amph-Cl	1275	700	620				DMSO 7,5(s, 1H); 7,2(s, 4H); 6,7(s, 1H); 4,5(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,9(m, 1H); 2,8(m, 2H); 2,5(m, 2H); 2,1(m, 4H); 1,0(d, 4H)
10	pGlu-His-PEA-diBzO	3280	1685	1640	1540	1530	1490	AcOD 8,7(s, 1H); 7,4(s, 13H); 7,0(s, 1H); 5,1(s, 2H); 4,2(m, 2H); 3,3(m, 2H); 2,7(m, 4H); 2,4(m, 4H)
11	pGlu-His-DA	1270	1090	1015	985	800	620	DMSO 7,4(m, 4H); 6,9(s, 1H); 4,4(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,2(m, 2H); 2,7(m, 4H); 2,1(m, 4H)
12	pGlu-His-Amph-NO <sub>2</sub>	3290	1665	1645	1535	1275	1140	DMSO 7,7(q, 4H); 7,4(s, 1H); 6,7(s, 1H); 4,4(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,8(m, 1H); 2,8(m, 2H); 2,0(m, 4H); 1,1(d, 3H)
13	pGlu-His-Amph-NH <sub>2</sub>	1010	700	630				DMSO 7,4(s, 1H); 6,5(q, 4H); 6,7(s, 1H); 4,4(m, 1H); 4,2(m, 1H); 4,0(m, 1H); 2,5(m, 2H); 2,0(m, 4H); 1,8(m, 2H); 1,0(d, 3H)
14	pGlu-His-pNH-Amph-N-Pht	3380	3250	1670	1640	1520	1440	DMSO 7,7(s, 5H); 7,5(s, 1H); 7,1(q, 4H); 6,7(s, 1H); 4,5(m, 2H); 4,0(m, 1H); 2,9(m, 2H); 2,4(m, 2H); 2,0(m, 4H); 1,4(d, 3H)
15	pGlu-His-pHN-Amph	1630	1610	1530	1505	1260	1240	DMSO 7,3(s, 1H); 7,1(q, 4H); 6,7(s, 1H); 4,4(m, 1H); 4,3(m, 1H); 4,0(m, 1H); 2,8(m, 2H); 2,4(m, 2H); 2,0(m, 4H); 0,9(d, 3H)
16	pGlu-His-Try-NH <sub>2</sub>	1120	1075	975	690	610		DMSO 7,5(s, 1H); 7,0(m, 4H); 6,8(s, 1H); 4,5(m, 1H); 4,1(m, 1H); 3,3(m, 4H); 2,8(m, 2H); 2,0(m, 4H)
17	pGlu-His-PP, HCl	3400	3280	1760	1690	1650	1520	DMSO 8,95(s, 1H); 7,2(s, 1H); 7,0(m, 7H); 4,5(m, 2H); 3,9(m, 2H); 3,1(m, 4H); 2,0(m, 6H)
18	pGlu-His-BD, HCl	1385	1370	1260	760			DMSO 8,8(s, 1H); 7,2(s, 1H); 7,4(m, 8H); 4,5(m, 2H); 4,0(m, 2H); 2,9(m, 2H); 2,0(m, 4H)
19	pGlu-His-PDD, HCl	3260	1650	1580	1510	1260	1070	DMSO 8,8(s, 1H); 7,1(s, 1H); 7,0(m, 8H); 4,7(m, 1H); 4,4(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,0(m, 6H); 2,0(m, 4H)
20	pGlu-His-PT	970	800	670	610			DMSO 8,4(s, 1H); 7,1(s, 1H); 7,0(q, 4H); 4,6(m, 1H); 4,0(m, 1H); 3,9(q, 2H); 3,0(m, 2H); 2,0(m, 4H); 1,2(t, 3H)
21	pGlu-His-AP	3320	3240	3160	3095	2880	1660	DMSO 11,7(s, 1H); 8,2(s, 1H); 8,1(s, 1H); 7,9(s, 1H); 7,7(s, 1H); 7,3(m, 4H); 6,9(s, 1H); 4,6(m, 1H); 4(m, 1H); 3(m, 5H); 2,0(m, 7H)
22	pGlu-His-AB	1545	1460	1430	1300	1270	1095	—
23	Cbz-His-Amph	740	620					DMSO 7,45(s, 1H); 7,2(s, 5H); 7,1(s, 5H); 6,7(s, 1H); 5,0(s, 2H); 4,2(m, 1H); 4,0(m, 1H); 2,8(m, 4H); 1,0(d, 3H)
24	His-Amph	3400	1640	1520	1430	1370	1220	—
		1140	1080	820	740	700	630	

Tableau II

N°	Noms	Formule	PM	Pf (°C)	Rdt (%)	Solvant cristal	Rf 1	Rf 3	Micro- analyse	$[\alpha]_D^{25}$
25	Cbz-Pro	$C_{13}H_{12}NO_4$	249	75	82	$CCl_4$	0,2	0,3	—	$-61,5^\circ$ $c = 5, CH_3COOH$
26	Cbz-Pro-Leu	$C_{19}H_{20}N_2O_5$	362	118	77	$CCl_4$	0,2	0,3	—	$-63 \pm 1$ $c = 5, MeOH$
27	Cbz-Pro-Amph	$C_{22}H_{26}N_2O_3$	366	92	74	cyclohexane	—	0,7	CHNO	$-51,5 \pm 0,05$ $c = 2, MeOH$
28	Cbz-Pro-Leu-Amph	$C_{28}H_{37}N_3O_4$	479	135	43	cyclohexane	0,9	0,5	CHNO	$-65 \pm 3$ $c = 0,43, MeOH$
29	Cbz-Gly	$C_{10}H_{11}N_1O_4$	209	120	72	éther	—	—	—	—
30	Cbz-Gly-Amph	$C_{19}H_{22}N_2O_3$	326	90	54	EtOH	1	0,5	CHNO	$-2 \pm 1$ $c = 1, MeOH$
31	Gly-Amph, HBr	$C_{11}H_{17}N_2OBr$	273	186	80	EtOH/éther	0,73	—	CHNOBr	0
32	Cbz-Pro-Leu-Gly-Amph	$C_{30}H_{40}N_4O_5$	536	149	48	cyclohexane/AcOEt	—	0,44	CHNO	$-30,5 \pm 1$ $c = 1, MeOH$
33	Cbz-Pro-Leu-Gly-NH <sub>2</sub>	$C_{21}H_{30}N_4O_5$	418	164	—	AcOEt	0,65	—	—	$-73^\circ$ $c = 2, EtOH$
34	Cbz-Pro-Leu-Amph-Cl	$C_{28}H_{36}ClN_3O_4$	513,5	115	83	hexane/acétone	1,0	0,52	—	—
35	Cbz-Pro-Leu-PEA	$C_{27}H_{35}N_3O_4$	465	117	78	cyclohexane/AcOEt	1,0	0,83	—	—
36	Cbz-Pro-Leu-Amph-NO <sub>2</sub>	$C_{28}H_{36}N_4O_6$	500,62	150	72	cyclohexane/ $CCl_4$	—	0,68	—	—
37	Cbz-Pro-Leu-BD	$C_{34}H_{43}N_5O_5$	594,62	220	60,9	—	—	*0,89	—	—
38	Cbz-Pro-Leu-PDD	$C_{37}H_{43}N_3O_4$	593	180	80	EtOH	1,0	0,55	—	$-58^\circ$ $c = 0,5, MeOH$
39	Cbz-Pro-Leu-PP	$C_{34}H_{39}N_4O_4S$	634	65	42	cyclohexane	0,95	0,8	—	$-50^\circ$ $c = 0,7, MeOH$
40	Cbz-Pro-Leu-PT	$C_{27}H_{35}N_3O_5$	481	156	62	cyclohexane/ $CCl_4$	0,76	—	—	—
41	Cbz-Pro-Leu-AP	$C_{30}H_{37}N_3O_5$	547	huile	44	—	0,74	—	—	—
42	Cbz-Pro-Leu-NP	$C_{33}H_{43}N_3O_6$	577	huile	76	—	0,95	—	—	—
43	Cbz-Pro-Leu-Try-NH <sub>2</sub>	$C_{29}H_{36}N_4O_4$	504	199	87	EtOH	0,98	0,33	—	—
44	Cbz-Pro-Leu-PEA-diBzO	$C_{41}H_{47}N_3O_6$	677	158	98	EtOH	1	0,6	—	—

N°	Noms	IR cm <sup>-1</sup>						RMN δ en ppm
25	Cbz-Pro	3000	1750	1640	1440	1360	1330	CDCl <sub>3</sub> 7,1(s, 5H); 5,0(s, 2H); 4,2(m, 1H); 3,3(m, 2H); 2,0(m, 4H)
26	Cbz-Pro-Leu	1320	1210	1190	1120	1080	750	CDCl <sub>3</sub> 7,2(s, 5H); 5,1(s, 2H); 4,3(m, 2H); 3,5(m, 2H); 2,0(m, 4H); 1,6(m, 3H); 0,9(m, 6H)
27	Cbz-Pro-Amph	3310	2980	2930	1700	1660	1540	CDCl <sub>3</sub> 7,3(s, 5H); 7,2(s, 5H); 5,1(s, 2H); 4,3(m, 2H); 3,5(m, 2H); 2,7(d, 2H); 2,0(m, 4H); 1,1(d, 3H)
28	Cbz-Pro-Leu-Amph	1420	1360	1240	1180	1130	770	DMSO 7,3(s, 5H); 7,1(s, 5H); 5,0(d, 2H); 4,2(m, 3H); 3,3(m, 2H); 2,7(d, 2H); 1,8(m, 4H); 1,4(m, 3H); 1,1(d, 3H); 0,9(d, 6H)
29	Cbz-Gly	3300	3100	2980	1715	1650	1560	—
31	Cbz-Gly-Amph	1430	1365	1290	1245	1185	1130	DMSO 7,3(s, 5H); 7,1(s, 5H); 5,0(s, 2H); 4,0(q, 1H); 3,6(d, 2H); 2,7(m, 2H); 1,1(d, 3H)
32	Cbz-Pro-Leu-Gly-Amph	1160	1050	725	690	—	—	DMSO 7,2(s, 5H); 7,1(s, 5H); 5,0(d, 2H); 4,2(m, 2H); 4,0(m, 1H); 3,5(m, 2H); 3,4(m, 2H); 2,7(m, 2H); 1,9(m, 4H); 1,5(m, 3H); 1,0(d, 3H); 0,9(d, 6H)
33	Cbz-Pro-Leu-Gly-NH <sub>2</sub>	3280	3050	2940	2910	2860	1700	DMSO 7,3(s, 5H); 5,0(d, 2H); 4,3(m, 2H); 3,5(m, 2H); 3,4(m, 2H); 1,9(m, 4H); 1,5(m, 3H); 0,8(d, 6H)
34	Cbz-Pro-Leu-Amph-Cl	1670	1510	1470	1435	1365	1330	CDCl <sub>3</sub> 7,25(s, 5H); 7,10(s, 4H); 5,05(s, 2H); 4,25(m, 2H); 3,5(m, 2H); 3,2(m, 4H); 1,5(m, 3H); 1,25(d, 3H); 0,85(d, 6H)
35	Cbz-Pro-Leu-PEA	1215	1130	1000	775	735	700	CDCl <sub>3</sub> 7,25(s, 5H); 7,15(s, 5H); 6,95(m, 1H); 6,85(m, 1H); 5,1(s, 2H); 4,35(m, 2H); 3,55(m, 4H); 2,8(m, 2H); 2(m, 4H); 1,6(m); 0,90(d, 6H)
36	Cbz-Pro-Leu-Amph-NO <sub>2</sub>	3305	3070	1725	1695	1655	1535	CDCl <sub>3</sub> 8,73(q, 4H); 7,2(s, 5H); 6,45(s, 1H); 6,35(s, 1H); 5,1(d, 2H); 4,2(m, 3H); 3,45(m, 2H); 2,8(d, 2H); 2(m, 4H); 1,45(m, 2H); 1,1(d, 3H); 0,85(d, 6H)
37	Cbz-Pro-Leu-BD	3310	2950	1710	1660	770	700	—
38	Cbz-Pro-Leu-PDD	3300	3030	2930	1715	1690	1640	CDCl <sub>3</sub> 7,3(s, 5H); 7,1(s, 8H); 5,8(m, 1H); 5,0(s, 2H); 4,2(m, 2H); 3,4(s, 2H); 3,2(m, 4H); 2,0(m, 4H); 1,6(m, 3H); 0,9(d, 6H)
39	Cbz-Pro-Leu-PP	1530	1420	1350	1110	770	760	—
40	Cbz-Pro-Leu-PT	740	705	—	—	—	—	CDCl <sub>3</sub> 7,23(s, 5H); 6,73(d, 2H); 5,09(s, 2H); 3,96(q, 2H); 3,5(m, 2H); 2,02(m, 4H); 1,38(t, 3H); 0,94(s, 3H); 0,88(s, 3H)
41	Cbz-Pro-Leu-AP	3280	3060	2920	2860	1710	1690	CDCl <sub>3</sub> 7,20(s, 10H); 5,05(s, 2H); 4,30(m, 1H); 3,47(m, 2H); 2,72(s, 3H); 2,0(m, 2H); 1,75(m, 2H); 1,43(s, 3H); 0,92(m, 6H)
42	Cbz-Pro-Leu-NP	1640	1550	1440	1410	1350	1240	—
43	Cbz-Pro-Leu-Try-NH <sub>2</sub>	1110	750	695	—	—	—	CDCl <sub>3</sub> 7,20(m, 10H); 5,05(s, 2H); 4,25(m, 2H); 3,45(m, 2H); 2(m, 4H); 1,35(m, 3H); 0,85(d, 6H)
44	Cbz-Pro-Leu-PEA-diBzO	3290	1720	1690	1645	1510	1250	CDCl <sub>3</sub> 7,20(s, 15H); 6,70(m, 3H); 5,05(s, 6H); 4,20(m, 2H); 3,35(m, 4H); 2,7(m, 2H); 1,95(m, 4H); 1,55(m, 3H); 0,85(d, 6H)

Tableau III

N°	Noms	Formule	PM	Pf (°C)	Rdt (%)	Solvant cristal	Rf 1	Rf 3	Micro- analyse	$[\alpha]_D^{25}$
46	Pro-Amph, HBr	$C_{14}H_{21}N_2O_1Br$	313	190	76	EtOH/éther	0,82	—	CHNOBr	$-27,5 \pm 1$ $c = 1, MeOH$
47	Pro-Leu-Amph, HBr	$C_{20}H_{32}N_3O_2Br$	426	115	35	EtOH/éther	1,0	*0,70	CHNOBr	$-30 \pm 4$ $c = 1, MeOH$
48	Pro-Leu-Gly-Amph, HBr	$C_{22}H_{35}N_4O_3Br$	483	110	90	EtOH/éther	0,81	*0,62	CHNOBr	$-23 \pm 1$ $c = 1, MeOH$
49	Pro-Leu-Gly-NH <sub>2</sub> , HBr	$C_{13}H_{25}N_4O_3Br$	365	195	75	EtOH/éther	1,0	*0,45	—	—
50	Pro-Leu-Amph-Cl, HBr	$C_{20}H_{31}ClN_3O_2$	460,5	—	75	—	0,93	0,08	—	—
51	Pro-Leu-PEA, HBr	$C_{19}H_{30}BrN_3O_2$	412	—	83	—	0,9	0,1	—	—
52	Pro-Leu-Amph-NO <sub>2</sub> , HBr	$C_{20}H_{31}BrN_4O_4$	471,06	125	95	—	0,75	—	—	—
53	Pro-Leu-Amph-NH <sub>2</sub>	$C_{20}H_{32}N_4O_2$	360,45	92	71	EtOH/éther	0,80	—	—	—
54	Pro-Leu-BD, HBr	$C_{26}H_{31}BrN_5O_3$	541,45	220	88,1	—	0,52	—	—	—
55	Pro-Leu-PPD	$C_{29}H_{37}N_3O_2, HBr$	540	130	76	EtOH/éther	0,95	*0,50	—	$-33^\circ$ $c = 1, MeOH$
56	Pro-Leu-PP, HBr	$C_{26}H_{33}N_4O_2S_1$ Cl <sub>1</sub> , HBr	581,5	95	80	EtOH/éther	0,95	*0,50	—	$-27^\circ$ $c = 1, MeOH$
57	Pro-Leu-PT, HBr	$C_{19}H_{30}N_3O_3Br$	428	129	53	EtOH/éther	—	0,09	CHNOBr	—
58	Pro-Leu-AP, HBr	$C_{22}H_{32}N_5O_3Br$	494	—	80	—	—	0,1	—	—
59	Pro-Leu-NP	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60	Pro-Leu-Try-NH <sub>2</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	—
61	Pro-Leu-DA	$C_{19}H_{29}N_3O_4$	363	107	70	EtOH	0,50	0,05	—	—

N°	Noms	IR cm <sup>-1</sup>							RMN δ en ppm
46	Pro-Amph, HBr	3200	3060	2820	2680	2530	2400		DMSO 7,2(s, 5H); 4,1(m, 2H); 3,2(m, 2H); 2,7(d, 2H); 1,6(m, 4H); 1,0(d, 3H)
		1655	1560	1440	1380	1290	1280		
		1020	990	695					
47	Pro-Leu-Amph, HBr	3400	3200	3040	2940	2850	2720		DMSO 7,1(s, 5H); 4,1(m, 3H); 3,1(m, 2H); 2,7(d, 2H); 1,8(m, 4H); 1,2(m, 3H); 1,1(d, 3H); 0,8(d, 6H)
		1660	1645	1540	1450	1380	1250		
		1150	735	690					
48	Pro-Leu-Gly-Amph, HBr	3200	3040	2940	2860	2720	1650		DMSO 7,1(s, 5H); 4,2(m, 2H); 3,9(m, 1H); 3,5(m, 2H); 3,2(m, 2H); 2,6(m, 2H); 1,8(m, 4H); 1,5(m, 3H); 1,0(d, 3H); 0,9(d, 6H)
		1540	1450	1375	1240	1150	1080		
		1020	935	740	690				
50	Pro-Leu-Amph-Cl, HBr	1645	1530	1440	1085	1010	825		—
51	Pro-Leu-PEA, HBr	1650	1545	1455	750	700			—
52	Pro-Leu-Amph-NO <sub>2</sub> , HBr	3220	1650	1515	1350	860	800		DMSO 8,4(s, 1H); 8,3(s, 1H); 7,9, 7,4(q, 4H); 8(s, 1H); 4,5(s, 1H); 4,2(m, 2H); 3,15(m, 2H); 2,8(d, 2H); 1,8(m, 4H); 1,4(m, 3H); 1,1(d, 3H); 0,8(d, 6H)
53	Pro-Leu-Amph-NH <sub>2</sub>	3270	2930	1650	1250	860	815		DMSO 8,6(s, 1H); 7,6(m, 1H); 6,65(q, 4H); 5,4(s, 2H); 4,2(m, 2H); 4(m, 1H); 3,15(s, 2H); 2,5(m, 2H); 1,85(m, 4H); 1,5(m, 3H); 1,1(d, 3H); 0,9(d, 6H)
54	Pro-Leu-BD, HBr	3200	1700	1620	1480	840	770		DMSO 10(s, 1H); 9,2(m, 2H); 7,6(s, 5H); 7,2(m, 3H); 6,1(s, 1H); 4,3(m, 4H); 3,2(m, 2H); 1,9(m, 4H); 1,65(m, 3H); 0,9(d, 6H)
		720							
55	Pro-Leu-PDD, HBr	3400	3300	3060	2920	1650	1540		DMSO 8,54(m, 2H); 8,12(m, 1H); 5,75(m, 1H); 7,1(m, 8H); 4,20(m, 2H); 3,1(m, 6H); 2,22(m, 2H); 1,8(m, 2H); 1,55(m, 2H); 0,92(s, 3H); 0,82(s, 3H)
		1440	1360	1250	750				
56	Pro-Leu-PP, HBr	3400	3240	3050	2950	1650	1550		DMSO 9,55(m, 1H); 8,7(m, 1H); 8,2(m, 1H); 7,10(s, 7H); 4,3(m, 3H); 4(m, 1H); 3,25(m, 4H); 2(m, 6H); 1,55(m, 3H); 0,9(d, 6H)
		1450	1240	750					
57	Pro-Leu-PT, HBr	3420	3230	1655	1540	1510	1240		DMSO 9,45(m, 1H); 8,82(m, 2H); 7,45(d, 2H); 6,80(d, 2H); 3,95(q, 2H); 3,20(m, 2H); 1,87(m, 2H); 1,61(m, 3H); 1,32(t, 3H); 0,98(s, 3H); 0,90(s, 3H)
		1045	830						
58	Pro-Leu-AP	—							—
59	Pro-Leu-NP	—							—
60	Pro-Leu-Try-NH <sub>2</sub>	—							—
61	Pro-Leu-DA	1655	1545	1440	1360	1280	1250		DMSO + CDCl <sub>3</sub> 6,3(m, 6H); 4,10(m, 1H); 3,20(m, 4H); 1,7(m, 7H); 0,9(d, 6H)
		1110							
62	Pro-Leu-AB	—							—

Tableau IV

N°	Noms	Formule	PM	Pf (°C)	Rdt (%)	Solvant cristall	Rf 1	Rf 3	Micro-analyse	$[\alpha]_D^{25}$
63	N-Cbz-(OBz)-Tyr	$C_{24}H_{23}N_1O_5$	405	115	84	AcOEt-hex	0,3	—	—	11,5 c = 0,5 AcOH
64	N-Cbz-(OBz)-Tyr-Gly-Gly	$C_{28}H_{29}N_3O_7$	519	133	75	AcOEt-hex	0,1	—	—	—
65	N-Cbz-(OBz)-Tyr-Gly-Gly-PT	$C_{36}H_{38}N_4O_7$	638	188	80	EtOH	0,7	—	—	—
66	N-Cbz-(OBz)-Tyr-Gly-Gly-AP	$C_{39}H_{40}N_6O_7$	704	255	80	EtOH	0,85	—	—	—
67	Tyr-Gly-Gly-PT	$C_{21}H_{26}N_4O_5$	414	—	—	—	—	—	—	—
68	Tyr-Gly-Gly-AP	$C_{24}H_{28}N_6O_5$	480	—	—	—	—	—	—	—

N°	Noms	IR $cm^{-1}$	RMN $\delta$ en ppm
63	NCbz-(OBz)-Tyr	3300 3140 3020 1720 1680 1520 1500 1440 1380 1310 1230 1170	CDCl <sub>3</sub> 9,4(s, 1H); 7,2(s, 5H); 7,1(s, 5H); 6,8(q, 4H); 5,0(s, 2H); 4,9(s, 2H); 4,5(s, 1H); 3,0(d, 2H);
64	NCbz-(OBz)-Tyr-Gly-Gly	1050 720 690 3280 3140 3080 2910 1690 1640 1500 1230 1020 720 685	DMSO 7,2(s, 5H); 7,1(s, 5H); 6,8(q, 4H); 5,0(s, 2H); 4,9(s, 2H); 4,2(m, 1H); 3,7(m, 4H); 2,9(m, 2H)
65	NCbz-(OBz)-Tyr-Gly-Gly-PT	3300 1690 1650 1510 1235 1045 815 735	DMSO 9,7(s, 1H); 8,12(m, 2H); 7,25(m, 15H); 6,80(m, 4H); 5(s, 2H); 4,9(s, 2H); 4,2(m, 1H); 3,8(m, 6H); 2,83(m, 2H); 1,28(t, 3H)
66	NCbz-(OBz)-Tyr-Gly-Gly-AP	3260 3060 2920 1690 1660 1630 1410 1310 1260 1220 1030 700	DMSO 9(s, 1H); 8,1(m, 3H); 7,2(m, 15H); 6,8(m, 1H); 8,1(m, 3H); 7,2(m, 15H); 6,8(m, 4H); 5(d, 2H); 4,2(m, 1H); 3,8(m, 4H); 2,8(m, 2H); 3(s, 3H); 2,1(s, 3H)
67	Tyr-Gly-Gly-PT	—	—
68	Tyr-Gly-Gly-AP	—	—

On étudie ci-après les propriétés pharmacologiques de certains pseudo-peptides contenant comme molécule active l'amphétamine et la dopamine.

### 1) Pseudo-peptides amphétamiques

Afin de démontrer l'intérêt des pseudo-peptides, on a retenu pour l'étude préliminaire seulement trois tests qui présentent l'avantage de se prêter facilement à une étude cinétique:

- action sur la température rectale chez la souris,
- induction de stéréotypies chez le rat,
- étude de la toxicité chez la souris.

Une comparaison de ces trois substances, pGlu-Amph, pGlu-His-Amph et pGlu-His-Pro-Amph avec l'amphétamine a pu ainsi être conduite; pour cela, les produits ont été administrés systématiquement par voie intrapéritonéale et par voie orale, cette dernière devant permettre de vérifier l'assertion généralement admise d'une hydrolyse gastrique des peptides; dans ce cas, l'action de l'amphétamine devrait se retrouver intégralement.

#### A. Action sur la température rectale chez la souris

##### 1) Voie intrapéritonéale

L'amphétamine provoque à faible dose (1 mg/kg) une hypothermie, 30 min après son injection. Dès 4 mg/kg, une hyperthermie apparaît d'emblée 30 min après l'administration. La température des traités rejoint celle des témoins au bout de 2 h.

L'action de pGlu-Amph est très proche de celle de l'amphétamine. La plus faible dose (5 mg/kg) provoque également une hypothermie. A partir de 10 mg/kg, on constate d'emblée une hyperthermie dont le maximum est légèrement décalé dans le temps par rapport à l'amphétamine (1 h au lieu de 30 min). La durée de l'action est la même. On retrouve à peu près l'effet de la dose d'amphétamine contenue dans pGlu-Amph.

pGlu-His-Amph, quelle que soit la dose injectée, produit toujours une hypothermie 30 min après son administration. Une hyperthermie proportionnelle à la dose administrée apparaît au-delà de 50 mg/kg; son maximum se situe environ 3 h après l'injection.

L'action de pGlu-His-Pro-Amph se rapproche davantage de celle de l'amphétamine: hypothermie 30 min après l'injection aux faibles doses (12,5 et 25 mg/kg), et d'emblée hyperthermie à partir de 50 mg/kg. Au bout de 5 h, la température des animaux traités reste néanmoins supérieure à celle des témoins.

##### 2) Voie orale

L'action de l'amphétamine est sensiblement la même que par voie intrapéritonéale. Seul un léger décalage dans les doses est observé: 4 mg/kg provoquent encore une hypothermie par voie orale, alors que l'hyperthermie apparaît déjà à cette dose par voie intrapéritonéale.

L'action de pGlu-Amph est calquée sur celle de l'amphétamine, comme pour la voie intrapéritonéale, à l'écart de dose près.

pGlu-His-Amph provoque par contre toujours, aux doses utilisées, une hypothermie suivie d'une hyperthermie proportionnelle à la dose administrée. Le maximum de l'hypothermie s'observe au bout de 2 h (au lieu de 1 h par voie intrapéritonéale). Le maximum de l'hyperthermie est obtenu au bout de 3 à 5 h.

Contrairement à la voie intrapéritonéale, pGlu-His-Pro-Amph n'exerce aucune action aux doses administrées, tout au moins pendant les trois premières heures. On note une légère hyperthermie, proportionnelle à la dose administrée, 5 h après l'administration.

#### B. Induction de mouvements stéréotypés

##### 1) Voie intrapéritonéale

L'amphétamine provoque des mouvements stéréotypés dont l'intensité et la durée sont proportionnelles à la dose injectée. A la dose de 10 mg/kg, où l'amplitude maximale de ces mouvements stéréotypés est atteinte, la durée de l'effet n'excède pas 5 h.

pGlu-Amph exerce une action tout à fait identique à celle de

l'amphétamine en intensité et en durée. En transformant la dose de pGlu-Amph en dose d'amphétamine contenue dans ce produit, on obtient un effet à peu près identique, ou légèrement inférieur, à celui qui est produit par la dose d'amphétamine équivalente.

pGlu-His-Amph provoque également des stéréotypies; cependant, pour une même intensité, leur durée est considérablement augmentée par rapport à la durée de celles provoquées par l'amphétamine (elle excède 7 h à la plus forte dose). Les doses d'amphétamine contenues dans pGlu-His-Amph sont trois fois supérieures aux doses d'amphétamine produisant une même intensité de stéréotypies.

L'action de pGlu-His-Pro-Amph se rapproche de celle de pGlu-His-Amph, cependant, les doses produisant le même effet que l'amphétamine sont plus faibles que pour pGlu-His-Amph.

##### 2) Voie orale

Par voie orale et pour une même dose, l'amphétamine exerce une action d'intensité moins importante et de durée légèrement plus longue que par voie intrapéritonéale.

pGlu-Amph produit un effet analogue à celui de l'amphétamine. Une fois de plus, les doses provoquant un effet analogue à celui de l'amphétamine sont à peu près équivalentes.

La durée des mouvements stéréotypés provoqués par pGlu-His-Amph est considérable: elle atteint 27 1/2 h. Une même dose provoque par voie orale un effet bien plus important en intensité et en durée que par voie intrapéritonéale, bien que l'action soit plus longue à apparaître (3 h environ).

Avec pGlu-His-Pro-Amph, des mouvements stéréotypés de faible intensité apparaissent de façon assez rapide (entre la 30<sup>e</sup> et la 40<sup>e</sup> min). Au bout de 3 h, l'effet décroît légèrement, puis on observe une seconde phase, de plus grande intensité, qui se prolonge au-delà de 7 h pour la dose de 100 mg/kg. Les doses sont supérieures aux doses d'amphétamine produisant un effet équivalent. Pour une même dose, l'effet est beaucoup plus important par voie orale que par voie intrapéritonéale.

#### C. Toxicité

##### 1) Voie intrapéritonéale

L'amphétamine et pGlu-Amph ont un comportement tout à fait identique. Aux doses toxiques, on observe un syndrome général d'excitation avec agitation, cris, sudations, sauts, batailles. La dose de pGlu-Amph provoquant une mortalité de 50% est d'environ 40 mg/kg (l'amphétamine a une DL<sub>50</sub> qui se situe entre 40 et 80 mg/kg).

pGlu-His-Amph, à la dose de 400 mg/kg, provoque une agitation qui s'installe au bout de 30 min; elle fait suite à une phase de sudation. La mortalité est de 10% à cette dose. A 600 mg/kg, 6 souris sur 10 sont mortes en moins de 30 min et l'agitation est moindre. A 800 mg/kg, la mort est immédiate (moins de 3 min). Elle fait suite à quelques convulsions.

Avec pGlu-His-Pro-Amph à 300 mg/kg, la mort se produit au bout d'un temps variable (1 à 24 h). Elle fait suite aux signes d'excitation qui ont été décrits pour l'amphétamine.

##### 2) Voir orale

On retrouve avec l'amphétamine et avec pGlu-Amph les mêmes signes d'excitation que par la voie intrapéritonéale, avec un léger décalage dans les doses toxiques: pGlu-Amph à 30 mg/kg ne provoque aucune mort, tandis qu'à 100 mg/kg on note une mortalité de 100%; la mort survient en 24 à 28 h.

La toxicité de pGlu-His-Amph par voie orale est très différente de celle qui est observée par voie intrapéritonéale. On n'observe plus de mort immédiate, même à la dose de 2400 mg/kg. 3 h après l'administration du produit, on note des mouvements stéréotypés qui durent plus de 24 h. A 2400 mg/kg, 50% des souris sont mortes au bout de 2 à 3 d.

Avec pGlu-His-Pro-Amph par voie orale, il faut atteindre



1000 mg/kg pour observer une mortalité de 25% des souris; la mort survient au bout de 48 h.

Il faut noter que par voie sous-cutanée la TRH à 25 mg/kg potentialise la toxicité de l'amphétamine qui passe de la  $DL_{50}$  de 17,8 à 5,7 mg/kg.

On note ainsi que le pseudopeptide selon l'invention, pGlu-His-Amph, présente une toxicité moindre que l'amphétamine et une durée d'action beaucoup plus importante dans le test des mouvements stéréotypés.

## II) Pseudopeptide pGlu-His-dopamine

La structure chimique de pGlu-His-dopamine oriente vers des tests mettant en évidence les propriétés centrales de la l-dopa. La dopamine ne passe pas la barrière hématoencéphalique, et le fait de trouver pour le pseudopeptide des propriétés centrales de type l-dopa prouverait que le fragment peptidique confère à la dopamine des propriétés originales, et en particulier celle de passer la barrière hématoencéphalique.

Les différents tests mis en œuvre sur des souris par des techniques connues comprennent:

- l'action sur la température rectale de la souris,
- l'action antirésérpine,
- la potentialisation de la toxicité de groupe à l'amphétamine,
- les sauts à la l-dopa.

### 1) Action sur la température rectale

Tout en confirmant l'hypothermie classiquement décrite pour la l-dopa, on trouve pour le pseudopeptide une hypothermie hautement significative, d'apparition précoce (15 min), à des doses relativement élevées.

La dopamine possède elle aussi une action hypothermisante, mais dont l'amplitude est bien plus faible.

### 2) Interaction avec la résérpine

La l-dopa à la dose de 400 mg/kg i.p. antagonise les effets de la résérpine sur la température et la chute des paupières.

Cette action ne se retrouve pas par voie orale à la même dose.

La dopamine exerce un faible effet sur la chute de température. Elle antagonise le ptosis de façon complète, mais l'effet n'est pas durable.

- 5 Le pseudopeptide à 400 mg/kg i.p. antagonise faiblement à la fois le ptosis et la chute de température. La durée de cette action est faible (inférieure à 1 ½ h).

### 3) Toxicité de groupe à l'amphétamine

- 10 Immédiatement après l'injection de la l-dopa, on note une agitation extrême des animaux qui deviennent agressifs, prennent la position boxeur, crient et sautent dans la cage. Cet effet est davantage développé à 200 qu'à 100 mg/kg.

La dopamine produit un effet analogue, mais il ne se développe qu'une vingtaine de minutes après l'injection de l'amphétamine.

Le pseudopeptide provoque des effets identiques à ceux de la dopamine.

La dose provoquant la mort de 50% des animaux est élevée (1120 mg/kg).

### 4) Sauts à la l-dopa

- 25 La l-dopa (100 mg/kg i.p.) provoque l'apparition chez des souris ayant reçu de la d-amphétamine de nombreux sauts que l'on a comptés pendant 90 min.

Après l'injection de dopamine, il ne se produit aucun saut.

Le peptide se comporte sur ce test comme la l-dopa, bien que le délai d'apparition des sauts soit plus grand et que le nombre total de sauts enregistrés soit inférieur à celui de la l-dopa.

- 30 Le pseudopeptide exerce une action centrale: l'hypothermie, l'action antirésérpine et les sauts avec la l-dopa en attestent.

Les propriétés périphériques de la dopamine paraissent supprimées.

- 35 L'action est immédiate pour certains tests (15 min pour l'hypothermie et l'action antioxotrémorine), et retardée pour d'autres (sauts avec l'amphétamine).