RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 482 958**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A2

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION

(21) **N° 80 11231**

Se référant : **au brevet d'invention n° 79 16844 du 29 juin 1979.**

(54) **Nouveaux tripeptides, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **C 07 103/52; A 61 K 37/02.**

(22) Date de dépôt ..... 20 mai 1980.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 48 du 27-11-1981.

(71) Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, société anonyme, résidant en France.

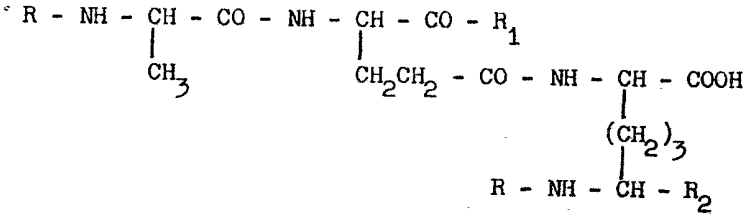
(72) Invention de : Jean Bouchaudon, Daniel Farge et Claude James.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans le brevet principal ont été décrits de nouveaux tripeptides de formule générale :



(I)

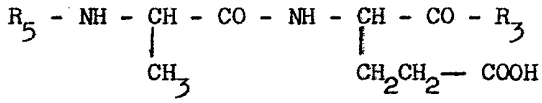
éventuellement leurs sels non toxiques, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),
les symboles R, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras, étant entendu que l'un au moins des symboles R représente un reste d'acide gras,
R_1 représente un radical hydroxy ou amino, et
R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle,
étant entendu que l'alanine est sous forme L, l'acide glutamique est sous forme D, la lysine, lorsque R_2 représente un atome d'hydrogène, est sous forme L et l'acide diamino-2,6 pimélamique, lorsque R_2 représente un radical carbamoyle, peut être sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso).

Par reste d'acide gras, il faut entendre un radical alcanoyle contenant 1 à 45 atomes de carbone (éventuellement substitué par un radical hydroxy, phényle ou cyclohexyle), un radical alcénoyle contenant 3 à 30 atomes de carbone et pouvant contenir plus d'une double liaison ou un reste d'acide mycolique tel que rencontré dans la structure de la paroi bactérienne des mycobactéries, des Nocardia ou corynébactéries.

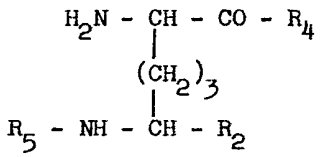
Selon le brevet principal, les nouveaux tripeptides de formule générale (I) peuvent être obtenus selon les méthodes généralement utilisées en synthèse peptidique. Les différentes réactions sont mises en jeu après blocage par des groupements protecteurs convenables des fonctions amines ou acides qui ne doivent pas participer dans les réactions, et suivies du déblocage de ces fonctions.

Plus particulièrement, les nouveaux tripeptides de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un dipeptide de formule générale :



(II)

dans laquelle R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine tel que le radical benzyloxycarbonyle ou t-butyloxycarbonyle et R_3 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone (éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle), sur un aminoacide de formule générale :



(III)

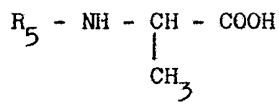
dans laquelle R_4 représente un radical hydroxy ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone (éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle), R_2 est défini comme précédemment et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de fonction amine tel que le radical benzyloxycarbonyle ou t-butyloxycarbonyle, étant entendu que l'un au moins des symboles R_5 des formules (II) et (III) représente un reste d'acide gras, suivie éventuellement du remplacement du radical R_5, lorsqu'il représente un groupement protecteur de fonction amine, par un atome d'hydrogène et des radicaux R_3 et R_4 par un radical hydroxy.

Généralement il est nécessaire d'activer la fonction acide libre du dipeptide de formule générale (II) préalablement à son action sur l'aminoacide de formule générale (III). De préférence le dérivé activé du dipeptide de formule générale (II) est un anhydride mixte, préparé in situ par action d'un halogénoformiate d'alcoyle (tel que le chloroformiate d'isobutyle) sur le dipeptide de formule générale (II). La condensation du dérivé activé s'effectue dans un solvant organique tel que le dioxanne,

le tétrahydrofuranne, le chloroforme, le toluène ou le diméthylformamide ou dans un milieu hydroorganique, en présence d'une base (minérale, telle que la soude, ou organique, telle que la triéthylamine), à une température comprise entre -10 et +30°C.

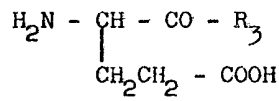
Le remplacement éventuel du radical R_5 par un atome d'hydrogène et des radicaux R_3 et R_4 par un radical hydroxy peut être effectué selon les méthodes connues suivant la nature des groupements protecteurs. Il est particulièrement avantageux de choisir les radicaux R_3, R_4 et R_5 de telle manière que leur remplacement par un radical hydroxy ou par un atome d'hydrogène puisse s'effectuer en une seule phase. A cet effet, il convient de choisir de préférence les radicaux R_3 et R_4 parmi les radicaux benzyloxy ou nitrobenzyloxy et R_5 parmi les radicaux benzyloxycarbonyle ou nitrobenzyloxycarbonyle. Dans ces conditions le remplacement de ces radicaux s'effectue par hydrogénolyse en opérant dans un solvant organique approprié tel que l'acide acétique (éventuellement en mélange avec un autre solvant organique tel que le méthanol) ou dans un solvant hydroorganique en présence d'un catalyseur tel que le palladium, par exemple le palladium sur noir, à une température voisine de 20°C et sous une pression voisine de 760 mm de mercure.

Le dipeptide de formule générale (II) peut être obtenu par action d'un dérivé activé de la L alanine de formule générale :



(IV)

dans laquelle R_5 est défini comme précédemment, sur un dérivé de l'acide D glutamique de formule générale :



(V)

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dérivé activé d'un dipeptide de formule générale (II) sur un aminoacide de formule générale (III).

Le dipeptide de formule générale (II) dans laquelle R_5 représente un reste d'acide gras peut être obtenu par action d'un dérivé activé

d'un acide gras de formule générale :

$$R' - CO - OH \qquad (VI)$$

dans laquelle R'-CO- représente un reste d'acide gras tel que défini précédemment, sur un dipeptide de formule générale :

$$H_2N - \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH} - CO - NH - \underset{\underset{CH_2CH_2 - COOH}{|}}{CH} - CO - R_3 \qquad (VII)$$

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment.

Comme dérivé activé de l'acide de formule générale (VI), il est particulièrement avantageux d'utiliser un halogénure d'acide ou un anhydride mixte qui est généralement préparé in situ par action d'un halogénoformiate d'alcoyle, tel que le chloroformiate d'isobutyle, sur l'acide de formule générale (VI), en présence d'une base.

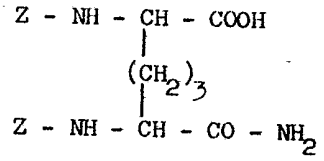
Lorsque l'on utilise l'acide de formule générale (VI) sous forme d'un halogénure d'acide, plus particulièrement le chlorure, la réaction s'effectue dans un solvant organique tel que l'éther diéthylique ou le chlorure de méthylène, en présence d'une base (minérale, telle que la soude, ou organique, telle que la triéthylamine), à une température comprise entre 0 et 30°C. Généralement le dipeptide de formule générale (VII) est utilisé sous forme d'un sel tel que le chlorhydrate.

Lorsque l'on utilise l'acide de formule générale (VI) sous forme d'anhydride mixte, la réaction s'effectue dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dipeptide de formule générale (II) sur l'aminoacide de formule générale (III).

Généralement le dipeptide de formule générale (VII) est utilisé sous forme d'un sel tel que le chlorhydrate.

L'aminoacide de formule générale (III) dans laquelle R_2 représente un radical carbamoyle, R_4 représente un radical hydroxy et R_5 représente un radical benzyloxycarbonyle, c'est-à-dire le (D)-monoamide de l'acide benzyloxycarbonyl (D)-méso-diamino-2,6 pimélique, peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet belge 821 385.

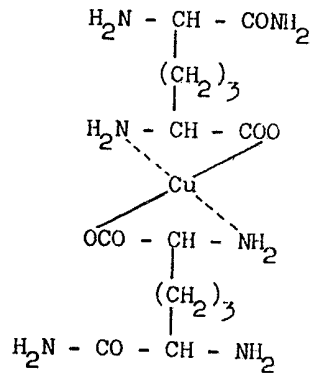
L'aminoacide de formule générale (III), dans laquelle R_2 représente un radical carbamoyle, R_4 représente un radical hydroxy et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de fonction amine, sous forme racémique, D,D ou L,L peut être préparé à partir de l'acide diamino-2,6 pimélique correspondant. A cet effet on prépare selon les méthodes connues l'ester dibenzylique de l'acide dibenzyloxycarbonylamino-2,6 pimélique, qui est mono-saponifié selon la méthode décrite par A. ARENDT et coll., Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum, 48, 1305 (1974), Chem. Abstr., 82, 31497 g (1975), puis transformé, par action du méthanol ammoniacal, en monoamide de formule générale :



(VIII)

(dans laquelle Z représente un radical benzyloxycarbonyle) qui, après hydrogénolyse en présence de palladium sur noir, fournit l'acide diamino-2,6 pimélamique.

Par action d'un sel de cuivre, tel que le bromure cuivrique ou le carbonate basique de cuivre, sur l'acide diamino-2,6 pimélamique, il se forme un complexe qui peut être représenté par la formule :



(IX)

dans lequel le reste amino en α du groupement carbamoyle peut être acylé par action d'un dérivé activé d'un acide de formule générale (VI) (de préférence un halogénure tel que le chlorure) ou protégé par action d'un halogénoformiate d'alcoyle ou de benzyle. Le complexe ainsi formé est

déplacé par action de l'hydrogène sulfuré pour donner l'aminoacide de formule générale (III) dans laquelle R_2 représente un radical carbamoyle, R_4 représente un radical hydroxy et R_5 est défini comme précédemment.

L'aminoacide de formule générale (III) dans laquelle R_2 représente un radical carbamoyle, R_4 représente un radical hydroxy et R_5 représente un reste d'acide gras, sous forme méso (c'est-à-dire pour lequel la forme D est du côté des radicaux R_2 et R_5) peut être préparé par action d'un dérivé activé d'un acide de formule générale (VI) sur le (D) monoamide de l'acide méso-diamino-2,6 pimélique (qui est obtenu à partir du (D) monoamide de l'acide benzyloxycarbonyl (D) méso-diamino-2,6 pimélique par hydrogénolyse) en passant intermédiairement par un complexe cuivrique.

L'aminoacide de formule générale (III) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, R_4 représente un radical hydroxy et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine peut être obtenu à partir de la L-lysine en opérant dans les conditions indiquées ci-dessus par l'intermédiaire d'un complexe cuivrique.

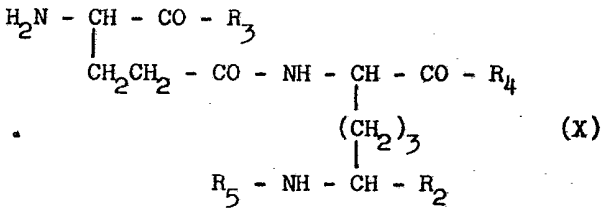
Le dérivé de la L alanine de formule générale (IV), dans laquelle R_5 représente un reste d'acide gras, peut être obtenu par action d'un acide de formule générale (VI) ou d'un dérivé activé de cet acide sur la L alanine dont la fonction acide est éventuellement protégée sous forme d'ester, suivie le cas échéant de l'élimination du groupement protecteur de la fonction acide.

Lorsque la fonction acide de la L alanine est protégée, la condensation de l'acide de formule générale (VI) est effectuée généralement en présence d'un agent de condensation tel que le dicyclohexylcarbodiimide en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène ou le diméthylformamide à une température comprise entre -10 et +30°C.

Lorsque la fonction acide de la L alanine est libre, il est nécessaire d'activer l'acide de formule générale (VI) préalablement à son action sur la L alanine. Comme dérivé activé de l'acide de formule générale (VI), il est particulièrement avantageux d'utiliser un halogénure d'acide ou un anhydride mixte. On opère alors dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un acide de formule générale (VI) sur le dipeptide de formule générale (VII).

Le dipeptide de formule générale (VII) peut être obtenu par condensation de la L alanine dont la fonction amine est protégée sur l'acide D glutamique ou ses dérivés selon les méthodes habituelles utilisées en chimie peptidique, suivie de l'élimination du groupement protecteur de la fonction amine.

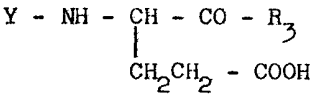
Selon le brevet principal, les nouveaux tripeptides de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un dérivé activé de la L alanine de formule générale (IV) sur un dipeptide de formule générale :



(X)

dans laquelle R_2, R_3, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, étant entendu que l'un au moins des symboles R_5 des formules (IV) et (X) représente un reste d'acide gras, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dérivé activé d'un dipeptide de formule générale (II) sur un aminoacide de formule générale (III), suivie éventuellement du remplacement du radical R_5 lorsqu'il représente un groupement protecteur de fonction amine par un atome d'hydrogène et des radicaux R_3 et R_4 par un radical hydroxy selon les méthodes connues.

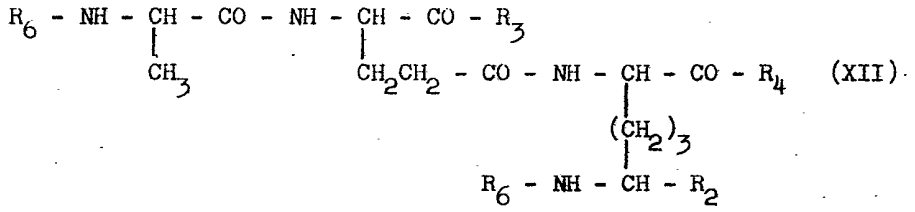
Le dipeptide de formule générale (X) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide D glutamique de formule générale :



(XI)

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et Y représente un groupement protecteur de la fonction amine tel que le groupement t-butyloxycarbonyle, sur un aminoacide de formule générale (III) dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dipeptide de formule générale (II) sur un aminoacide de formule générale (III), suivie du remplacement du groupement protecteur Y par un atome d'hydrogène selon les méthodes connues et sans toucher au reste de la molécule.

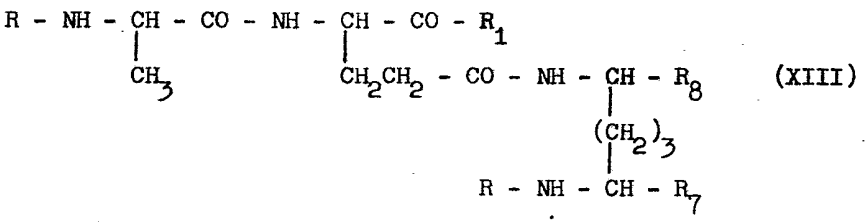
Selon le brevet principal, les nouveaux tripeptides de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un acide de formule générale (VI) sur un tripeptide de formule générale :



(XII)

dans laquelle les symboles R_2, R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et les symboles R_6, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou le radical R_5 défini précédemment, l'un au moins des symboles R_6 représentant un atome d'hydrogène, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un acide de formule générale (VI) sur un dipeptide de formule générale (VII), suivie éventuellement du remplacement de R_6, lorsqu'il représente un groupement protecteur de fonction amine, par un atome d'hydrogène et de R_3 et R_4 par un radical hydroxy selon les méthodes connues et sans toucher au reste de la molécule.

La présente addition concerne les nouveaux tripeptides de formule générale :



(XIII)

éventuellement leurs sels non toxiques, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

Dans la formule générale (XIII),

le symbole R est défini comme dans le brevet principal,

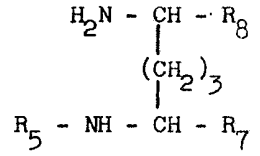
le symbole R_1 représente un radical hydroxy, amino ou alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, et

les symboles R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome

d'hydrogène ou un radical carboxy, carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que les symboles R_7 et R_8 ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène et que, R_1 représentant un radical hydroxy ou amino, R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy et étant entendu que l'alanine est sous forme L, l'acide glutamique est sous forme D, la lysine (lorsque l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un atome d'hydrogène) est sous forme L, et l'acide diamino-2,6 pimélique ou ses dérivés (lorsque les symboles R_7 et R_8 sont autres qu'un atome d'hydrogène) peut être sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso).

Selon la présente addition, les nouveaux tripeptides de formule générale (XIII) peuvent être obtenus selon les méthodes généralement utilisées en synthèse peptidique et de préférence selon les procédés qui sont décrits dans le brevet principal.

Plus particulièrement, les nouveaux tripeptides de formule générale (XIII) peuvent être obtenus par action d'un dipeptide de formule générale (II) dans laquelle R_3 et R_5 sont définis comme précédemment, sur un aminoacide de formule générale :



(XIV)

dans laquelle R_7 et R_8 sont définis comme précédemment et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine tel que le radical benzyloxycarbonyle ou t-butyloxycarbonyle, étant entendu que l'un au moins des symboles R_5 des formules générales (II) et (XIV) représente un reste d'acide gras, suivie éventuellement du remplacement :

- du radical R_5, lorsqu'il représente un groupement protecteur de la fonction amine, par un atome d'hydrogène,
- du radical R_3 par un radical hydroxy,

et des radicaux R_7 et/ou R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone

(éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle), par un radical carboxy,
en opérant dans les conditions indiquées précédemment pour l'action d'un dipeptide de formule générale (II) sur un aminoacide de formule générale (III).

Dans ce qui précède et ce qui suit, les radicaux -CO-R_3, R_7 et R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, peuvent être identiques ou différents et le remplacement d'un ou plusieurs d'entre eux par un radical carboxy peut s'effectuer sans toucher aux autres selon la nature du radical alcoyloxycarbonyle.

L'aminoacide de formule générale (XIV) peut être obtenu dans les conditions indiquées précédemment pour préparer l'aminoacide de formule générale (III).

L'aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine et
R_7 représente un atome d'hydrogène, R_8 représente un radical carboxy, carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle
ou bien R_7 représente un radical carboxy, carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, et R_8 représente un atome d'hydrogène peut être préparé selon les méthodes connues à partir de la L lysine.

L'aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle R_7 représente un radical carboxy, R_8 représente un radical carbamoyle et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso) peut être préparé à partir de l'acide diamino-2,6 pimélique correspondant. A cet effet on prépare le complexe cuivrique de formule générale (IX) dans lequel le reste amino en α du groupement carbamoyle peut être protégé par action d'un haloformiate d'alcoyle ou de benzyle. Le complexe ainsi formé est déplacé par action de l'hydrogène sulfuré pour donner

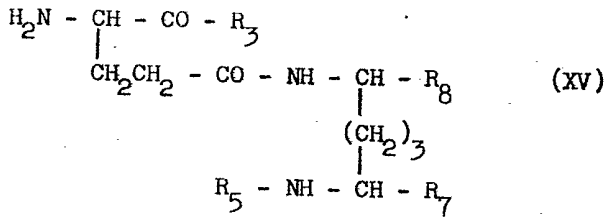
l'aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle R_7 représente un radical carbamoyle, R_8 représente un radical carboxy et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction amine. Le reste amino en α du groupement carboxy peut être protégé par un reste d'acide gras ou par un groupement protecteur de la fonction amine différent de R_5. Après élimination du groupement protecteur représenté par R_5, on obtient le produit de formule générale (XIV) dans laquelle R_7 représente un radical carboxy, R_8 représente un radical carbamoyle et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine.

L'aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle les symboles R_7 et R_8 sont identiques et représentent chacun un radical carboxy, carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso) peut être préparé à partir d'un aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle R_7 et R_8 étant définis comme ci-dessus, R_5 représente un atome d'hydrogène par monoblocage d'une des deux fonctions amines selon la méthode décrite par E. BRICAS et coll., Biochemistry, 9, 823 (1970).

L'aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle les symboles R_7 et R_8, qui sont différents, représentent un radical carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction amine, sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso) peut être obtenu à partir d'un aminoacide de formule générale (XIV) dans laquelle les symboles R_5, R_7 et R_8 sont définis comme ci-dessus et la fonction amine en α du symbole R_8 est protégée par un groupement protecteur de la fonction amine différent de R_5, par élimination de ce groupement protecteur sans toucher à R_5. Le produit de formule générale (XIV) dans laquelle la fonction amine en α du symbole R_8 est protégée par un groupement protecteur de la fonction amine est obtenu par estérification d'un produit de formule générale (XIV) dans laquelle l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction amine, suivie du blocage de la fonction amine en α du symbole R_8, dans les conditions habituelles, par un groupement différent de

R_5.

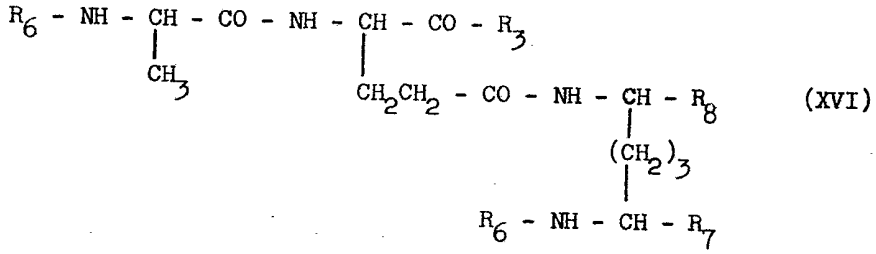
Plus particulièrement, les nouveaux tripeptides de formule générale (XIII) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de la L alanine de formule générale (IV) dans laquelle R_5 est défini comme précédemment sur un dipeptide de formule générale :



(XV)

dans laquelle R_3, R_5, R_7 et R_8 sont définis comme précédemment, étant entendu que l'un au moins des symboles R_5 des formules (IV) et (XV) représente un reste d'acide gras, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dipeptide de formule générale (II) sur un aminoacide de formule générale (III), suivie éventuellement du remplacement :
- du radical R_5, lorsqu'il représente un groupement protecteur de la fonction amine, par un atome d'hydrogène,
- du radical R_3 par un radical hydroxy, et
- des radicaux R_7 et/ou R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est substituée par un radical phényle ou nitrophényle, par un radical carboxy, selon les méthodes connues et sans toucher au reste de la molécule.

Plus particulièrement, les nouveaux tripeptides de formule générale (XIII) peuvent être obtenus par action d'un acide de formule générale (VI) sur un tripeptide de formule générale :



(XVI)

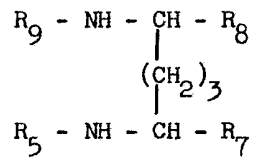
dans laquelle R_3, R_7 et R_8 sont définis comme précédemment et les symboles R_6, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical R_5 défini comme précédemment, l'un au moins des symboles

R_6 représentant un atome d'hydrogène, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un acide de formule générale (VI) sur le dipeptide de formule générale (VII), suivie éventuellement du remplacement :
- du radical R_6, lorsqu'il représente un groupement protecteur de la fonction amine, par un atome d'hydrogène,
- du radical R_3 par un radical hydroxy, et
- des radicaux R_7 et/ou R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est substituée par un radical phényle ou nitrophényle, par un radical carboxy,

selon les méthodes connues et sans toucher au reste de la molécule.

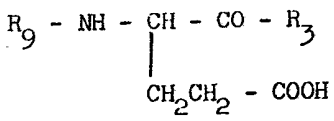
La présente addition concerne également un procédé de préparation des tripeptides de formule générale (XIII) par synthèse peptidique de Merrifield en phase solide.

Ce procédé consiste essentiellement à fixer sur un support approprié l'aminoacide de formule générale :



(XVII)

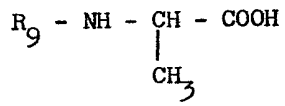
dans laquelle l'un des symboles R_7 et R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone (éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle) étant entendu que lorsque R_3 qui est défini ci-après représente un radical amino et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine et R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_9 représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis, après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9, à condenser :
- soit l'acide D glutamique dont les fonctions amine et α-carboxy sont convenablement protégées, c'est-à-dire le produit de formule générale :



(XVIII)

dans laquelle R_9 est défini comme ci-dessus et R_3 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone (éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle), puis, après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9,

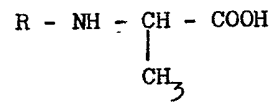
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale :



(XIX)

dans laquelle R_9 est défini comme précédemment, puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_9 et/ou R_5, éventuellement l'acide gras de formule générale (VI),

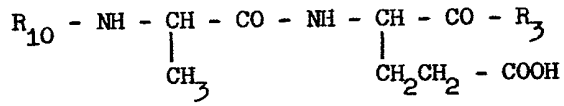
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale :



(XX)

dans laquelle R représente un reste d'acide gras,

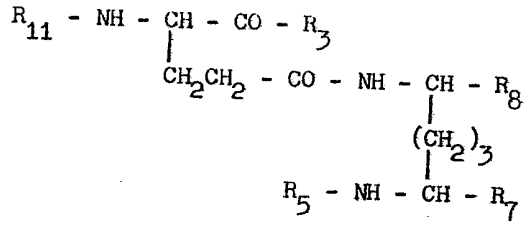
- soit le dipeptide de formule générale :



(XXI)

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et R_{10} représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_{10} représente un groupement protecteur de la fonction amine celui-ci peut être différent du groupement protecteur R_5 du produit de formule générale (XVII) et que, on fait ensuite éventuellement réagir l'acide de formule générale (VI) après déblocage des fonctions amines protégées par le radical R_{10} et/ou R_5, puis de séparer le produit obtenu de son support et d'éliminer si nécessaire les groupements protecteurs des fonctions amines et carboxy.

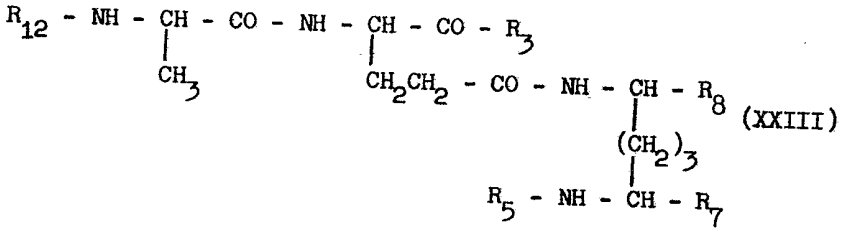
Selon une variante du procédé, il est possible de fixer sur un support approprié le dipeptide de formule générale :



(XXII)

dans laquelle R_3, R_5, R_7 et R_8 sont définis comme ci-dessus et R_{11} représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_{11} représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis, après déblocage de la fonction amine protégée par R_{11}, de condenser :
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale (XIX) puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_9 et/ou R_5, éventuellement l'acide gras de formule générale (VI),
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale (XX), puis de séparer le produit obtenu de son support et d'éliminer, si nécessaire, les groupements protecteurs des fonctions amines et carboxy.

Selon une autre variante du procédé, il est possible de fixer sur un support approprié, le tripeptide de formule générale :



(XXIII)

dans laquelle R_3, R_5, R_7 et R_8 sont définis comme ci-dessus et R_{12} représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_5 et R_{12} représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements peuvent être différents, puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_{12} et/ou R_5, de condenser l'acide de formule générale (VI),
puis de séparer le produit obtenu de son support et d'éliminer, si nécessaire, les groupements protecteurs des fonctions amines et carboxy.

Les supports qui conviennent particulièrement bien sont les copolymères styrène-divinylbenzène chlorométhylés ou hydroxyméthylés. De préférence, le copolymère styrène-divinylbenzène (98-2 ou 99-1) chlorométhylé est utilisé.

La fixation de l'aminoacide de formule générale (XVII) ou du dipeptide de formule générale (XXII) ou du tripeptide de formule générale (XXIII) sur le support chlorométhylé s'effectue selon les méthodes habituelles, en particulier, en faisant réagir l'aminoacide, le dipeptide ou le tripeptide en solution dans un solvant organique tel que l'éthanol et en présence d'un accepteur d'acide tel que la triéthylamine. Il est particulièrement avantageux de chauffer le mélange réactionnel jusqu'à une température voisine de la température d'ébullition du solvant.

Les groupements protecteurs des fonctions amines de l'aminoacide de formule générale (XVII), du dipeptide de formule générale (XXII) ou du tripeptide de formule générale (XXIII) doivent être choisis de telle manière que leur élimination s'effectue sans toucher à la liaison aminoacide-support. En particulier, les radicaux R_9, R_{10}, R_{11} et R_{12} doivent être différents du radical R_5 lorsque ce dernier représente un groupement protecteur de la fonction amine et être tels que leur élimination s'effectue sans toucher au groupement protecteur R_5 et à la liaison peptide-support.

Généralement les fonctions esters représentées par R_3, R_7 ou R_8 sont choisies de telle manière que, lors de la coupure de la liaison peptide-support, les radicaux R_3, R_7 ou R_8 peuvent être soit conservés, soit transformés en radicaux carboxy ou carbamoyle selon que la coupure sera une hydrolyse acide, un alcoolyse ou une ammonolyse.

Plus particulièrement, la liaison peptide-support, qui est de nature benzylique, est coupée par traitement au moyen d'un mélange acide bromhydrique-acide trifluoroacétique.

Les nouveaux tripeptides de formule générale (XIII) peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques (telles que la cristallisation ou la chromatographie) ou chimiques (telles que formation d'un sel, cristallisation de celui-ci puis décomposition).

Les nouveaux produits selon la présente addition peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides ou en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases organiques selon la nature des substituants.

Les sels d'addition avec les acides peuvent être obtenus par action des nouveaux composés sur des acides dans un solvant approprié. Généralement on solubilise le produit dans l'eau par addition de la quantité théorique d'acide puis on lyophilise la solution obtenue.

Les sels métalliques ou les sels d'addition avec les bases organiques peuvent être obtenus par action des nouveaux composés sur des bases dans un solvant approprié. Généralement, on solubilise le produit dans l'eau par addition de la quantité théorique de base puis on lyophilise la solution obtenue.

Les nouveaux composés selon la présente invention sont des adjuvants et des stimulants de l'immunité : ils augmentent les réactions d'hypersensibilité et/ou la production d'anticorps circulants vis-à-vis des antigènes avec lesquels ils sont administrés et ils stimulent de manière non spécifique des réactions de défense contre certaines infections (par exemple l'infection de la souris par la bactérie intracellulaire Listeria monocytogenes).

In vitro, ils sont actifs à des concentrations molaires généralement comprises entre 10^{-3} et 10^{-8}, en particulier dans les tests suivants :

- stimulation de la synthèse de l'ADN (pouvoir mitogène) selon la technique de G. MARCHAL, Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 125 C, 519 (1974)
- stimulation de la réaction allogénique (réaction d'histo-incompatibilité) selon la technique de R.W. DUTTON, J. exp. Med., 122, 759 (1966) et A.B. PECK et F.H. BACH, J. Immunol. Methods, 3, 147 (1973)
- stimulation de la production d'anticorps selon la technique de P.H. KLESIUS, Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.), 135, 155 (1970) et H. VAN DIJK et N. BLOKSMA, J. Immunol. Methods, 14, 325 (1977)
- augmentation du nombre de macrophages phagocytaires selon la technique de J. MICHL et coll., J. exp. Med., 144, 1465 (1976)
- stimulation de l'activité phosphatase acide et N-acétylglucosamidinase (enzymes lysosomiales des macrophages) en l'absence d'une augmentation de la deshydrogénase lactique selon la technique de P. DAVIES et coll., J. exp.

Med., 139, 1262 (1974).

In vivo, chez la souris, à des doses comprises entre 1 et 30 mg/kg, ils augmentent l'hypersensibilité retardée et la production d'anticorps en particulier selon la technique de T.E. MILLER et coll., J. Nath. Cancer Inst., 51, 1669 (1973).

Chez le cobaye, ils augmentent la réacation d'hypersensibilité et de production d'anticorps contre la gammaglobuline bovine couplée avec l'haptène dinitrophénol selon la technique de F. FLOC'H et coll., Immunol. Communic., 7, 41 (1978).

Chez la souris, ils stimulent les réactions de défense contre l'infection de la souris à Listeria monocytogenes à des doses comprises entre 1 et 100 mg/kg selon la technique de R.M. FAUVE et B. HEVIN, C.R. Acad. Sc. (D), 285, 1589 (1977).

Chez la souris, ils stimulent le pouvoir d'élimination du carbone colloïdal par le système réticulo-endothelial selon la technique de B.N. HALPERN et coll., Ann. Inst. Pasteur, 80, 582 (1951).

Chez le lapin, à des doses généralement comprises entre 0,1 et 3 mg/kg, ils stimulent la formation d'anticorps sériques anti-virus grippal selon la technique de G.H. WERNER et coll., Biomedicine 22, 440 (1975).

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif montrent comment l'invention peut être mise en pratique. Les produits obtenus peuvent former des complexes avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux; il en résulte que les résultats de l'analyse élémentaire des produits peuvent sensiblement s'écarter des valeurs théoriques. Cependant, la structure des produits est confirmée par le rapport C/N qui est en accord avec la théorie, par la teneur en aminoacides et par leur homogénéité en chromatographie sur couche mince de silicagel.

Exemple 1 -

On ajoute 1,3 cm3 de chloroformiate d'isobutyle à une solution, maintenue à -5°C, de 4,91 g de N-lauroyl L alanyl-α-D glutamate de benzyle dans un mélange de 250 cm3 de tétrahydrofuranne et de 1,4 cm3 de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 20 minutes à -5°C, puis on ajoute une solution refroidie à 0°C de chlorhydrate de N ε-benzyloxycarbonyl L lysinate de méthyle dans un mélange de 10 cm3 de soude 1N et 10 cm3 d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes vers -5°C, puis pendant 4 jours à une température voisine de 20°C. Ensuite, le mélange réactionnel est acidifié à pH 1 par addition de 20 cm3 d'acide chlorhydrique 1N. On évapore le tétrahydrofuranne par concentration sous pression réduite (20 mm de mercure) à 45°C. Le concentrat est extrait 5 fois par 150 cm3 au total de chloroforme. Les phases chloroformiques, réunies, sont lavées par 40 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1N et séchées sur sulfate de sodium. Après concentration à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C, on obtient une huile jaune pâle que l'on dissout dans 60 cm3 de chloroforme contenant 15 g de gel de silice neutre (0,04-0,063 mm). On concentre à sec le mélange et on charge l'ensemble sur une colonne de 3 cm de diamètre contenant 150 g de gel de silice neutre (0,04-0,063 mm). On élue successivement par 2,5 l d'acétate d'éthyle et 400 cm3 d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (95/5 en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 6 à 27, réunies, sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. On obtient ainsi 3,47 g de N α-[O^1-benzyl N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl] N ε-benzyloxycarbonyl L lysinate de méthyle sous forme de poudre blanche.

Rf = 0,70 [silicagel; acétate d'éthyle-acide acétique (95/5 en volumes)]

Rf = 0,40 [silicagel; acétate d'éthyle]

On dissout 3,43 g de N α-[O^1-benzyl N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl]N ε-benzyloxycarbonyl L lysinate de méthyle dans 70 cm3 d'acide acétique. On ajoute 3,43 g de palladium sur noir (à 3 % de palladium) puis on fait passer un léger courant d'hydrogène pendant 2 heures. Le catalyseur est séparé par filtration, lavé 2 fois par 20 cm3 au total d'acide acétique, les filtrats réunis sont concentrés à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. Le résidu ainsi obtenu est trituré dans 50 cm3 d'éther. On obtient ainsi une poudre que l'on sépare

par filtration et que l'on sèche à l'air. On obtient ainsi 1,89 g de Nα-[N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl] L lysinate de méthyle.

Rf = 0,50 [silicagel; n-butanol-pyridine-acide acétique-eau (50/20/6/24 en volumes)]

Rf = 0,29 (silicagel; acide acétique)

Exemple 2 -

On ajoute 0,56 cm3 de chloroformiate d'isobutyle à une solution, maintenue à -5°C, de 2,12 g de N-lauroyl L alanyl-α-D glutamate de benzyle dans un mélange de 86 cm3 de tétrahydrofuranne et de 0,6 cm3 de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 30 minutes à -5°C, puis on ajoute une solution refroidie à 2°C de 1,25 g d'acide N^2-t.-butyloxycarbonyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique dans un mélange de 4,32 cm3 de soude 1N et 43 cm3 d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant quelques minutes vers -5°C, puis pendant 18 heures vers 20°C environ. Ensuite, on l'acidifie par addition de 50 cm3 d'une solution saturée d'acide citrique. On évapore le tétrahydrofuranne par concentration sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. Le concentrat est extrait 5 fois par 200 cm3 au total d'acétate d'éthyle. Les phases acétate d'éthyle, réunies, sont lavées par 25 cm3 d'eau, séchées sur sulfate de sodium. Après concentration à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C, on obtient une huile que l'on dissout dans un mélange de 50 cm3 d'acétate d'éthyle et 10 cm3 d'acide acétique contenant 10 g de gel de silice neutre (0,04-0,063 mm). On concentre à sec le mélange sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C et on charge l'ensemble sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 50 g de gel de silice neutre (0,04-0,063 mm).

On élue successivement par :
200 cm3 d'acétate d'éthyle
280 cm3 d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (95/5 en volumes)
320 cm3 d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (9/1 en volumes)
en recueillant des fractions de 40 cm3. Les fractions 5 à 13, réunies, sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. On obtient ainsi 2,23 g d'acide N^6-[O^1-benzyl N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl] N^2-t.-butyloxycarbonyl LL,DD diamino-2,6 pimélamique sous forme d'huile.

Rf = 0,39 [silicagel; acétate d'éthyle-acide acétique (9/1 en volumes)].

On dissout 2,19 g d'acide N^6-[O^1-benzyl N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl] N^2-t.-butyloxycarbonyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique dans 22 cm3 d'une solution saturée anhydre d'acide acétique chlorhydrique. On laisse en contact pendant 3 heures à 20°C, ensuite on concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. On obtient ainsi 1,74 g de chlorhydrate de l'acide N^6-[O^1-benzyl N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl] DD,LL diamino-2,6 pimélamique sous forme d'huile partiellement cristallisée

Rf = 0,47 [silicagel; n-butanol-pyridine-acide acétique-eau 50/20/6/24 en volumes)]

Rf = 0,26 [silicagel; acide acétique].

L'acide N^2-t.-butyloxycarbonyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique peut être préparé de la façon suivante :

On dissout 4 g d'acide N^2-t.-butyloxycarbonyl N^6-benzyloxycarbonyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique dans 100 cm3 d'acide acétique. On ajoute 4 g de palladium sur noir (à 3 % de palladium) et on fait passer un léger courant d'hydrogène pendant 3 heures. Le catalyseur est séparé par filtration, lavé par 10 cm3 d'acide acétique, les filtrats réunis, sont concentrés à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. Le résidu huileux ainsi obtenu est trituré dans 50 cm3 d'éther jusqu'à pulvérisation totale. On obtient ainsi après filtration et séchage 3 g d'acide N^2-t.-butyloxycarbonyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique

Rf = 0,34 [silicagel; acide acétique].

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un composé selon l'invention en association avec un ou plusieurs diluants ou excipients compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent être utilisées soit comme adjuvants de vaccins soit comme stimulants non spécifiques de l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale.

Utilisés comme adjuvants de vaccins, les produits selon l'invention sont administrés en même temps et par la même voie que l'antigène (viral, bactérien, parasitaire ou d'autre nature) contre lequel on souhaite augmenter chez le sujet immunisé (homme ou animal domestique) les réactions d'immunité cellulaire (hypersensibilité du type retardé) ou la production d'anticorps circulants ou locaux.

Les produits sont administrés à des doses relativement faibles (de l'ordre de mg), mélangés avec l'antigène et par la même voie (intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intranasale, buccale). Si nécessaire, le produit et l'antigène peuvent être émulsifiés dans un excipient huileux approprié ou incorporés dans des liposomes.

En tant qu'immunostimulants non spécifiques, ils sont administrés à des doses comprises entre 0,1 et 50 mg/kg par voie parentérale (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire), intranasale, buccale, rectale, ou éventuellement intratumorale.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions le produit actif est mélangé à un ou plusieurs diluants tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops ou des élixirs contenant des diluants inertes, tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substance autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour l'administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non acqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme véhicule dans ces derniers cas, on peut employer le polyéthylèneglycol, le propylèneglycol, les huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, et les esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent contenir également des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants ou dispersants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants ou par chauffage. Elles peuvent être également préparées sous forme de compositions solides, rendues stériles par exemple par irradiation, qui peuvent être dissoutes dans de l'eau stérile ou dispersées dans tout autre milieu stérile injectable, éventuellement au moment de l'emploi.

Les compositions pour administration intra-nasale peuvent être des solutions stériles aqueuses, des suspensions ou des émulsions qui peuvent être éventuellement associées à un agent propulseur compatible.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients, tels que le beurre de cacao ou la suppo-cire.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention :

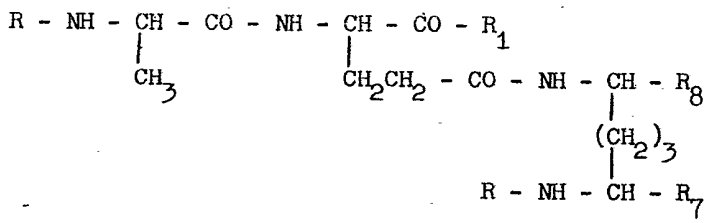
Exemple 3 -

On prépare selon la technique habituelle une solution administrable par voie intraveineuse ayant la composition suivante :

-Nα-[N-(N-lauroyl L alanyl)-γ-D glutamyl] L lysinate de méthyle	.....	0,5 g
- soluté injectable	.....	5 cm3

REVENDICATIONS

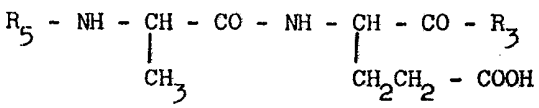
1. Un nouveau tripeptide caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



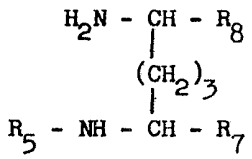
dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras, étant entendu que l'un au moins des symboles R représente un reste d'acide gras, R_1 représente un radical hydroxy, amino ou alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, et les symboles R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que les symboles R_7 et R_8 ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène et que lorsque R_1 représentant un radical hydroxy ou amino, R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, et étant entendu que l'alanine est sous forme L, l'acide glutamique est sous forme D, la lysine (lorsque l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un atome d'hydrogène) est sous forme L et l'acide diamino-2,6 pimélique ou ses dérivés(lorsque R_7 et R_8 sont autres qu'un atome d'hydrogène), peut être sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso), ainsi que ses sels.

2. Un nouveau tripeptide selon la revendication 1, caractérisé en ce que le reste d'acide gras est un radical alcanoyle contenant 1 à 45 atomes de carbone (éventuellement substitué par un radical hydroxy, phényle ou cyclohexyle), un radical alcénoyle contenant 3 à 30 atomes de carbone et pouvant contenir plus d'une double liaison, ou un reste d'un acide mycolique.

3. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dipeptide de formule générale :

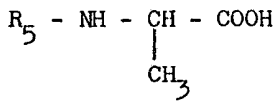


dans laquelle R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de fonction amine et R_3 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical benzyle ou nitrobenzyle, sur un aminoacide de formule générale :



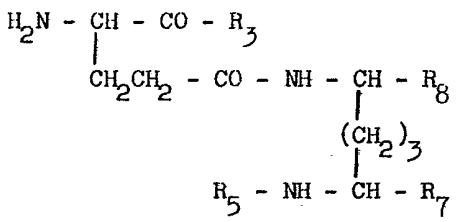
dans laquelle R_7 et R_8 sont définis comme dans la revendication 1, et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de fonction amine, étant entendu que l'un au moins des symboles R_5 des formules du dipeptide et de l'aminoacide définis ci-dessus représente un reste d'acide gras, puis éventuellement remplace le radical R_5 par un atome d'hydrogène et éventuellement le radical R_3 par un radical hydroxy et les radicaux R_7 et/ou R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle par un radical carboxy et isole le produit obtenu, éventuellement sous forme de sel.

4. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé activé de la L alanine de formule générale :



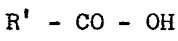
dans laquelle R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement

protecteur de fonction amine, sur un dipeptide de formule générale :

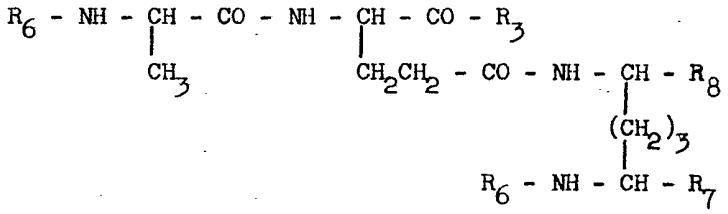


dans laquelle R_7 et R_8 sont définis comme dans la revendication 1, R_3 représente un radical amino ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle, et R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que l'un au moins des symboles R_5 des formules du dérivé de l'alanine et du dipeptide définis ci-dessus représente un reste d'acide gras, puis éventuellement remplace le radical R_5 par un atome d'hydrogène et éventuellement le radical R_3 par un radical hydroxy et les radicaux R_7 et/ou R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle par un radical carboxy et isole le produit obtenu, éventuellement sous forme de sel.

5. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule générale :

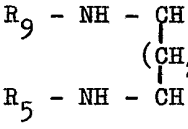


dans laquelle R'-CO- représente un reste d'acide gras, ou un dérivé activé de cet acide, sur un tripeptide de formule générale :

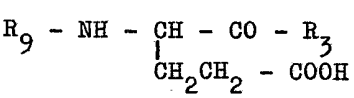


dans laquelle R_7 et R_8 sont définis comme dans la revendication 1, R_3 représente un radical amino ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle, et les symboles R_6, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, l'un au moins des symboles R_6 représentant un atome d'hydrogène, puis éventuellement remplace le radical R_6 par un atome d'hydrogène et éventuellement le radical R_3 par un radical hydroxy et les radicaux R_7 et/ou R_8, lorsqu'ils représentent un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle par un radical carboxy et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.

6. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié l'aminoacide de formule générale :



dans laquelle l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que lorsque R_3 qui est défini ci-après représente un radical amino et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, et R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_9 représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements sont différents, puis après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9, on condense le dérivé de l'acide D glutamique de formule générale :



dans laquelle R_9 est défini comme précédemment et R_3 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle, puis après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9, un dérivé de la L alanine de formule générale :

$$R_9 - NH - \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH} - COOH$$

dans laquelle R_9 est défini comme précédemment, puis après déblocage des fonctions amines protégées par les radicaux R_9 et/ou R_5, éventuellement l'acide gras de formule générale :

$$R' - CO - OH$$

dans laquelle R'-CO- représente un reste d'acide gras tel que défini dans les revendications 1 ou 2, puis sépare le produit obtenu de son support et élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.

7. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié l'aminoacide de formule générale :

$$R_9 - NH - \underset{\underset{(CH_2)_3}{|}}{CH} - R_8$$
$$R_5 - NH - CH - R_7$$

dans laquelle l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que lorsque R_3 qui est défini ci-après représente un radical amino et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, et R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_9 représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements sont différents, puis après

déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9, on condense le dérivé de l'acide D glutamique de formule générale :

$$R_9 - NH - \underset{\underset{CH_2CH_2 - COOH}{|}}{CH} - CO - R_3$$

dans laquelle R_9 est défini comme précédemment et R_3 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle, puis après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9, un dérivé de la L alanine de formule générale :

$$R - NH - \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH} - COOH$$

dans laquelle R représente un reste d'acide gras, puis sépare le produit obtenu de son support et élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.

8. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié l'aminoacide de formule générale :

$$R_9 - NH - \underset{\underset{R_5 - NH - CH - R_7}{|\,(CH_2)_3\,|}}{CH} - R_8$$

dans laquelle l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que lorsque R_3 qui est défini ci-après représente un radical amino et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, et R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_9 représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements sont différents, puis après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_9, on condense le dipeptide de formule générale :

$$R_{10} - NH - \underset{CH_3}{CH} - CO - NH - \underset{CH_2CH_2 - COOH}{CH} - CO - R_3$$

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et R_{10} représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_{10} représente un groupement protecteur de la fonction amine celui-ci peut être différent du groupement protecteur R_5 défini précédemment, puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_{10} et/ou R_5, éventuellement l'acide de formule générale R'-CO-OH défini précédemment,
puis sépare le produit obtenu de son support et élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.

9. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié le dipeptide de formule générale :

$$R_{11} - NH - \underset{CH_2CH_2 - CO - NH - \underset{R_5 - NH - CH - R_7}{\underset{(CH_2)_3}{CH}} - R_8}{CH} - CO - R_3$$

dans laquelle R_3 représente un radical amino ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que lorsque R_3 représente un radical amino R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine et R_{11} représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_{11} représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis, après déblocage de la fonction amine protégée par R_{11}, on condense un dérivé de la L alanine de formule générale :

$$R_9 - NH - \underset{CH_3}{\overset{|}{CH}} - COOH$$

dans laquelle R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, puis après déblocage des fonctions amines protégées par R_9 et/ou R_5, éventuellement l'acide gras de formule générale :

$$R' - CO - OH$$

dans laquelle R'-CO- représente un reste d'acide gras tel que défini dans les revendications 1 ou 2, puis sépare le produit obtenu de son support, et élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme d'un sel.

10. Procédé de préparation d'un produit selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié le dipeptide de formule générale :

$$R_{11} - NH - \underset{\underset{CH_2CH_2 - CO - NH - \underset{\underset{(CH_2)_3}{|}}{CH} - R_8}{|}}{\overset{|}{CH}} - CO - R_3$$

$$R_5 - NH - \underset{|}{CH} - R_7$$

dans laquelle R_3 représente un radical amino ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que lorsque R_3 représente un radical amino R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_{11} représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis, après déblocage de la fonction amine protégée par R_{11}, condense un dérivé de la L alanine de formule générale :

$$R - NH - \underset{CH_3}{\underset{|}{CH}} - COOH$$

dans laquelle R représente un reste d'acide gras,
puis sépare le produit obtenu de son support, et élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy,
et isole le produit obtenu éventuellement sous forme d'un sel.

11. Procédé de préparation d'un tripeptide selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié un tripeptide de formule générale :

$$R_{12} - NH - \underset{CH_3}{\underset{|}{CH}} - CO - NH - \underset{CH_2CH_2 - CO - NH - \underset{(CH_2)_3}{\underset{|}{CH}} - R_8}{\underset{|}{CH}} - R_3$$

$$R_5 - NH - CH - R_7$$

dans laquelle R_3 représente un radical amino ou alcoyloxycarbonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et l'un des symboles R_7 ou R_8 représente un radical carboxy et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle ou nitrophényle, étant entendu que lorsque R_3 représente un radical amino, R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_8 ne peut pas représenter un radical carboxy, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine et R_{12} représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_{12} représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements peuvent être différents, puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_{12} et/ou R_5, on condense l'acide de formule générale :

$$R' - CO - OH$$

dans laquelle R'-CO- représente un reste d'acide gras tel que défini dans les revendications 1 ou 2,

puis sépare le produit obtenu de son support et élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme d'un sel.

12. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué par le produit selon la revendication 1 à l'état pur ou en présence d'un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.