(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 575 164**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 19545**

(51) Int Cl⁴ : C 07 K 5/10; A 61 K 31/195 // (C 07 K 5:08, 7:30).

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 20 décembre 1984.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 26 du 27 juin 1986.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société anonyme dite : SANOFI et Etablissement public dit : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS).* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Jean Martinez, Jean-Pierre Bali, Richard Magous, Bertrand Castro et Henri Demarne.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Cabinet Beau de Loménie.

(54) Esters de tri- et tétrapeptides inhibiteurs de la sécrétion gastrique, procédé d'obtention et compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) L'invention concerne les peptides de formule :



dans laquelle :

— R représente l'hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine terminale, tel que *t*-butoxycarbonyle (Boc), benzyloxycarbonyle (Z) et alcanoyle inférieur;

— X_1 représente soit bêta Ala, soit une liaison directe entre R et le groupe amine terminal de l'aminoacide TRP;

— TRP désigne soit l'isomère L, soit l'isomère D du tryptophane;

— X_2 représente la L-leucine, la L-méthionine ou la L-norleucine;

— Y désigne l'hydrogène, un atome d'halogène (de préférence le fluor ou le chlore), un groupe trifluorométhyle, un groupe cyano ou un groupe nitro.

Ces peptides sont des inhibiteurs de la sécrétion gastrique.

FR 2 575 164 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

Esters de tri- et tétrapeptides inhibiteurs de la sécrétion gastrique, procédé d'obtention et compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention concerne de nouveaux peptides inhibiteurs de la sécrétion gastrique. Elle concerne également un procédé pour leur obtention et les compositions pharmaceutiques les contenant.

La gastrine est une hormone gastro-intestinale qui possède, à un degré élevé, le pouvoir de stimuler la sécrétion gastrique. Par ailleurs, la pentagastrine et la tétragastrine sont des peptides synthétiques proches de la séquence C-terminale des 5 ou 4 derniers aminoacides de la gastrine et répondent respectivement aux formules :

Boc - Bêta Ala - Trp - Met - Asp - Phe - NH_2

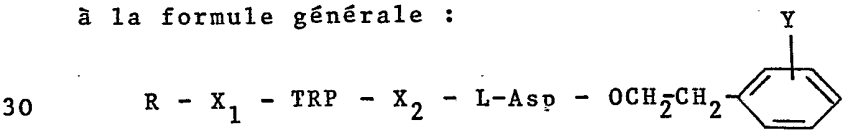
et H - Trp - Met - Asp - Phe - NH_2

utilisant pour désigner les alpha-aminoacides et les groupes protecteurs les abréviations à 3 lettres recommandées par la Commission de Nomenclature de l'IUPAC - IUB.

Ces composés sont également des stimulants de la sécrétion gastrique.

Selon la présente invention, il a été trouvé que, de façon surprenante, des dérivés peptidiques dérivés de ces séquences, par suppression du phénylalaninamide terminal et estérification convenable de la fonction carboxyle en alpha de l'acide aspartique, deviennent de puissants inhibiteurs de la sécrétion gastrique.

Les composés selon l'invention répondent à la formule générale :



R - X_1 - TRP - X_2 - L-Asp - OCH_2CH_2 (I)

dans laquelle :

- R représente l'hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine terminale, tel que t.butoxycarbonyle (Boc), benzyloxycarbonyle (Z) et alcanoyle inférieur ;

- X_1 représente soit bêta-Ala, soit une liaison directe entre R et le groupe amine terminal de l'aminoacide TRP ;

- TRP désigne soit l'isomère L, soit l'isomère D du tryptophane;

- X_2 représente la L-leucine, la L-méthionine ou la L-norleucine ;

- Y désigne l'hydrogène, un atome d'halogène (de préférence le fluor ou le chlore), un groupe trifluorométhyle, un groupe cyano ou un groupe nitro.

Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les techniques habituelles de synthèse peptidique soit en phase solide selon Merrifield, soit en phase liquide.

A partir de l'acide aspartique alpha-ester, on introduit successivement les différents aminoacides présents dans la séquence. Les réactions de couplage sont effectuées soit avec un ester activé de l'acide aminé à introduire, au sein du diméthylformamide et en présence de diisopropyléthylamine et d'hydroxy-1 benzotriazole, soit avec l'acide aminé lui-même, et dans ce cas on opère au sein du diméthylformamide en présence de diisopropyléthylamine et d'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxy-tris-diméthylamino-phosphonium (BOP).

Tous les aminoacides sont incorporés sous la forme du dérivé protégé sur l'amine en alpha, le groupe protecteur choisi étant le groupe t-butyloxycarbonyle. Lorsque l'aminoacide utilisé présente dans sa chaîne latérale des fonctions susceptibles de réagir, celles-ci doivent être bloquées au préalable. Ainsi les fonctions acides en bêta de l'acide aspartique doivent

être bloquées sous forme d'ester en particulier d'ester benzylique.

Après chaque réaction de couplage, la déprotection de l'amine en alpha est effectuée par hydrolyse acide.

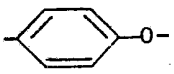
Finalement, les peptides, protégés dans leurs fonctions des chaînes latérales, sont partiellement ou entièrement déprotégés pour conduire aux composés de formule (I).

L'acide aspartique alpha ester de départ est préparé à partir de l'acide aspartique protégé sur l'amine par un groupe tertiobutoxycarbonyle et sur la fonction acide en bêta par un ester benzylique.

L'estérification en alpha peut être effectuée soit par action d'un halogénure de phénéthyle éventuellement substitué, soit par action de l'alcool phénéthylique correspondant en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de paradiméthylaminopyridine.

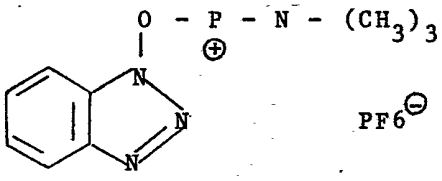
Les exemples suivants, non limitatifs, permettront de mieux comprendre l'invention. Dans ces exemples, on utilisera les abréviations suivantes :

Acides aminés et groupes protecteurs :

Asp : Acide L-aspartique
Bêta Ala : Bêta-alanine
Leu : L-leucine
L-Trp : L-tryptophane
D-Trp : D-tryptophane
Boc : tertiobutyloxycarbonyle
Bzl : benzyle
O-Np : 

Autres abréviations :

DMF : diméthylformamide
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DIEA : diisopropyléthylamine
TFA : acide trifluoracétique
HOBt : hydroxy-1 benzotriazole

BOP : 

EXEMPLE 1 :

Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

a) Boc-Asp(Bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

On dissout 4,55 g du sel de césium de l'acide Boc-Asp(Bêta OBzl)-OH dans 100 ml de DMF puis on ajoute 2,22 g de bromure de phénéthyle et agite pendant 12 heures à température ambiante. On concentre sous vide à une température inférieure à 40°C puis on dissout le résidu dans 250 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, avec de l'eau, avec une solution d'acide citrique à 10% puis à nouveau avec de l'eau. On sèche la solution sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous vide.

Le résidu cristallise dans un mélange éther-hexane. Rendement 85% ; F = 58-60°C ; (alpha)D =-20,7° (c = 1,06, DMF).

b) Boc-Leu-Asp(Bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

On dissout 4,27 g du produit obtenu ci-dessus dans 20 ml de TFA et laisse 1/2 heure à température ambiante. On évapore sous vide en ajoutant de l'éther et en maintenant la température inférieure à 40°C. On répète plusieurs fois l'opération. Le résidu huileux est trituré avec de l'éther puis séché sous vide sur potasse.

On dissout 2,32 g du trifluoracétate ainsi obtenu dans 10 ml de DMF avec 1,21 g de Boc-Leu, 2,2 g de BOP et 1,8 ml de DIEA.

On laisse 8 heures à température ambiante puis on concentre sous vide à température inférieure à 40°C. On dissout le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on lave successivement avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, avec de l'eau, avec une solution d'acide citrique à 10% et à nouveau avec de l'eau. On sèche la solution sur sulfate de sodium puis concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice. En éluant avec le mélange acétate d'éthyle-hexane 1/1, vol/vol, on obtient une huile incolore (2,48 g). Rendement 92% ; (alpha)D = 19,9° (c = 0,93, DMF).

Chromatographie sur couche mince.

Rf = 0,95 (acétate d'éthyle-hexane 8/2, vol/vol)

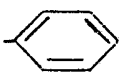
Rf = 0,91 (acétone-hexane 7/3 vol/vol).

c) Boc-L-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

On traite 2 g du produit obtenu en b) par 10 ml de TFA pendant 30 minutes. On évapore plusieurs fois en présence d'éther. On triture le résidu huileux avec de l'éther puis sèche sous vide sur potasse. On dissout le trifluoracétate dans 20 ml de DMF avec 1,7 g de Boc-L Trp-ONp, 0,63 g de HOBt et 1,6 ml de DIEA.

On laisse une nuit à température ambiante puis traite le mélange comme indiqué au paragraphe b).

Par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 3/7 vol/vol, on obtient le produit attendu (2,36 g) qui cristallise dans l'éther : F = 135-138°C;(alpha)D= - 24° (c = 1,3 DMF) : rendement 88%.

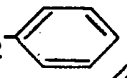
d) Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

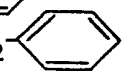
On dissout 0,73 g du produit obtenu en c) dans 50ml d'éthanol à 95 et on hydrogène, à température et pression ordinaires, la solution en présence de 0,07 g de palladium sur charbon à 10%.

Après 4 heures la réaction est terminée. On filtre le catalyseur et concentre sous vide à température inférieure à 40°C.

Le résidu trituré avec un mélange éther-hexane donne une poudre incolore (0,483 g) : F = 95-100°C ; (alpha)D = 22,7° (c = 1,3, DMF); rendement 76%.

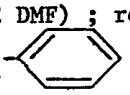
EXEMPLE 2 :

Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

a) Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

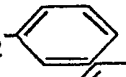
On traite 0,73 g du produit obtenu à l'exemple 1c) par 3 ml de TFA comme indiqué précédemment. Après séchage, le trifluoracétate ainsi obtenu est dissous dans 10 ml de DMF avec 0,189 g de Boc-bêta Ala, 0,398 g de BOP et 0,4 ml de DIEA.

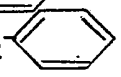
On laisse une nuit à température ambiante et traite comme à l'exemple 1 b). Par chromatographie sur gel de silice, en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane 7/3 vol/vol, on obtient le produit attendu (0,595 g) qui cristallise pour trituration avec de l'éther : F= 163-166°C; (alpha)D=-18,9° (c = 1,2 DMF) ; rendement 83%.

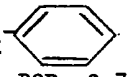
b) Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

On hydrogène 0,398 g du produit obtenu ci-dessus selon le mode opératoire de l'exemple 1 d). De la même façon, on isole une poudre incolore : F=100-103°C ; (alpha)D = -17,7° (c=1,7 DMF); rendement 79%.

EXEMPLE 3 :

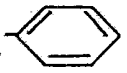
Boc-D-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

a) Boc-D-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

On dissout 1,36 g de trifluoracétate de H-Leu-Asp(bêta OBzl)-O-CH_2-CH_2- (préparé selon l'exemple 1) dans 20 ml de DMF avec 1,06 g de BOP, 0,76 g de Boc-D-Trp et 0,86 ml de DIEA.

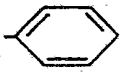
Après 8 heures à température ambiante, on traite comme indiqué à l'exemple 1b). On chromatographie sur gel de silice et, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-hexane 5/5 vol/vol, on isole le produit attendu qui cristallise par trituration avec un mélange

éther-hexane : F = 67-70°C ; (alpha)D = -14,1° (c = 1,DMF) rendement 91%.

b) Boc-D-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

On hydrogène 0,242 g du produit obtenu ci-dessus comme indiqué à l'exemple 1 d). On isole de la même façon une poudre incolore : F = 108-110°C ; (alpha)D = -15,8° (c = 1, DMF) ; rendement 78%.

EXEMPLE 4

Boc-bêta Ala-D-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

a) Boc-bêta Ala-D-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

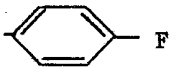
A partir du peptide protégé de l'exemple 3 a), on opère comme dans l'exemple 2 a). Par le même traitement, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-hexane 1/1 vol/vol, on obtient une poudre incolore : F = 153-156°C ; (alpha)D =-27,8° (c = 1,4 DMF) ; rendement 79%.

b) Boc-bêta Ala-D-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

Selon le procédé décrit à l'exemple 1 d), on hydrogène le produit précédent. On obtient une poudre incolore : F = 105-110°C ; (alpha)D = -20,4° (c = 1,2 DMF) ; rendement 84%.

EXEMPLE 5 :

Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2--F

a) Boc-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2--F

On dissout 2,2 g de Boc-Asp(bêta OBzl)-OH dans 70 ml de dichlorométhane avec 0,924 g de para-fluorophénéthyl alcool, 1,24 g de DCC et 0,732 g de diméthylamino-4 pyridine. On laisse une nuit à température ambiante puis on filtre la dicyclohexylurée et concentre sous vide.

On reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, avec de l'eau, avec une solution d'acide citrique à 10% et à nouveau avec de l'eau. On sèche la solution sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur colonne de gel de silice. En éluant avec un mélange hexane-acétate d'éthyle 8/2 vol/vol, on obtient une huile incolore (1,82 g) : (alpha)D = - 16° (c = 1,9 DMF) ; rendement 68%.

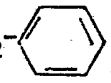
Chromatographie sur couche mince :

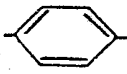
Rf = 0,64 (chloroforme)

Rf = 0,85 (acétate d'éthyle-hexane 1/1 vol/vol)

b) Boc-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2--F

On opère comme dans l'exemple 1b) en remplaçant

Boc-Asp(bêta OBzl)- OCH_2-CH_2- par une quantité

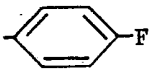
équivalente de Boc-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2--F.

On traite de la même façon, et, après chromatographie sur gel de silice en éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 8/2 vol/vol, on obtient avec un rendement de 89% une huile incolore : (alpha)D = - 18,5° (c = 0,9 DMF).

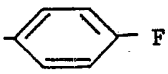
Chromatographie sur couche mince :

Rf = 0,66 (chloroforme)

Rf = 0,59 (acétate d'éthyle-hexane 1/1 vol/vol).

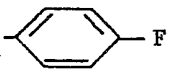
c) Boc-L-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

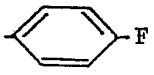
On opère comme dans l'exemple 1 c) à partir du produit obtenu ci-dessus. On traite de la même façon puis chromatographie sur gel de silice pour obtenir un produit cristallisé : F = 90-92°C ; (alpha)D =-23° (c = 1,2 DMF) ; rendement 77%.

d) Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

Comme indiqué précédemment, on hydrogène en présence de palladium sur charbon le produit obtenu ci-dessus. Par le même traitement, on obtient un solide : F = 103-107°C ; (alpha)D = - 19° (c = 1 DMF) ; rendement 72%.

EXEMPLE 6 :

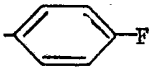
Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

a) Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

On opère comme dans l'exemple 2 a) à partir du peptide protégé de l'exemple 5 c). De la même façon, on obtient le produit attendu : F = 80-85°C (décomposition).

Chromatographie sur couche mince :

Rf = 0,5 (acétate d'éthyle-hexane 7/3 vol/vol).

b) Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

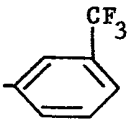
On déprotège le peptide obtenu ci-dessus par hydrogénation catalytique comme indiqué dans l'exemple 1 d).

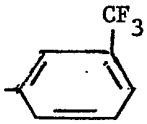
On obtient un solide : F = 110-115°C (décomposition).

Chromatographie sur couche mince :

Rf = 0,82 (acétate d'éthyle, pyridine, acide acétique, eau 80/20/3/3 vol/vol).

EXEMPLE 7

Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

a) Boc-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

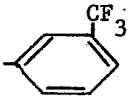
On opère comme dans l'exemple 5 a) en remplaçant le parafluorophénéthyl-alcool par une quantité équivalente de métatrifluorométhylphénéthyl-alcool.

Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 2/8 vol/vol, on obtient une huile : (alpha)D = -12,9° (c = 0,8 DMF); rendement 71%.

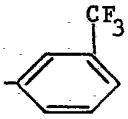
Chromatographie sur couche mince :

Rf = 0,67 (chloroforme)

Rf = 0,69 (acétate d'éthyle-hexane 1/1 vol/vol).

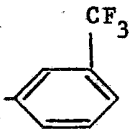
b) Boc-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

A partir de l'ester préparé ci-dessus, on opère comme dans l'exemple 1 b). Après chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-hexane 1/1 vol/vol, on obtient un produit cristallisé : F = 72-75°C ; (alpha)D = - 18° (c = 1,1 DMF); rendement 78%.

c) Boc-L-Trp-Leu-Asp(bêta OBzl)-OCH_2-CH_2-

A partir du produit obtenu en b), on opère comme dans l'exemple 1c).

Après chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-hexane 1/1 vol/vol, on obtient une poudre incolore; F = 55-60°C ; (alpha)D = -5,6° (c = 1,9 DMF); rendement 81%.

d) Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-

On déprotège le produit obtenu au paragraphe c) par hydrogénation catalytique comme indiqué à l'exemple 1 d).

On obtient dans un mélange éther-hexane, un solide : F = 95-100°C; (alpha)D = 19,6° (c = 0,9 DMF) ; rendement 79%.

Les composés selon l'invention ont été étudiés en ce qui concerne leurs propriétés thérapeutiques. Plus particulièrement, ces composés ont été étudiés in vivo en ce qui concerne leur effet sécrétoire gastrique chez le rat.

Le modèle choisi pour la mesure de l'effet sécrétoire est celui de l'estomac de rat anesthésié reperfusé. Le protocole suivi est une modification de celui décrit préalablement par Ghosh et Schild.

Un rat mâle de souche Wistar de 300 g, à jeun de 18 h, est anesthésié à l'uréthane (solution à 10%, 1,5 ml/100 g, i.p.). On pratique ensuite une trachéotomie et un cathétérisme de la veine du pénis qui permettra l'administration i.v. des peptides. On place ensuite une canule dans l'oesophage jusqu'au cardia

et une seconde dans le duodénum (par une duodénotomie effectuée à 3 cm environ du pylore) jusque dans la zone antrale gastrique.

Un soluté propionique-succinique (pH 5,5), qui donne une variation linéaire du pH en fonction de la concentration en ions H^+, est utilisé pour perfuser l'estomac en circuit ouvert ou fermé avec un débit de 3 ml/min. La température corporelle ainsi que celle du soluté sont contrôlées et maintenues à 30°C. La sécrétion acide de l'estomac va entraîner une variation de pH détectée par l'électrode de verre et enregistrée en fonction du temps. Après stabilisation de la sécrétion basale, on injecte la gastrine par voie intraveineuse soit en perfusion, soit en injection unique. La réponse est enregistrée en fonction du temps et la quantité d'acide sécrété est mesurée sur l'enregistrement par différence avec la sécrétion basale.

La même expérience est réalisée soit en injectant le peptide à étudier i.v. sur un plateau de sécrétion acide stimulée par la gastrine, soit en associant le peptide avec le stimulant dans des rapports de concentration variables.

En faisant varier la dose du produit à étudier et en mesurant les effets correspondants, il est possible pour chaque produit de déterminer la Dose Efficace 50% ou dose qui inhibe de 50% la sécrétion gastrique induite par la gastrine.

Les résultats obtenus avec différents produits de l'invention sont les suivants :

Peptide	DE 50 (mg/kg)
Exemple 1	0,1
Exemple 2	0,04
Exemple 4	0,2
Exemple 5	0,08
Exemple 6	0,02
Exemple 7	0,5

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention présentent un effet inhibiteur très important sur la sécrétion gastrique. Par ailleurs, ces composés sont peu toxiques.

Par suite, les composés selon l'invention pourront être utilisés en thérapeutique humaine dans tous les cas où il est utile de diminuer la sécrétion gastrique et en particulier pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

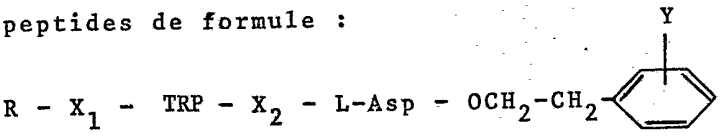
Les composés de la présente invention peuvent être utilisés de préférence par voie injectable, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Ils sont utilisés dans un solvant tel que le sérum physiologique (solution saline isotonique).

La posologie peut varier suivant l'intensité de l'effet thérapeutique recherchée, la gravité de l'affection à traiter et la voie d'administration utilisée. Elle doit donc être déterminée pour chaque patient en fonction de ces divers critères. Le plus souvent elle est comprise entre 0,1 et 10 mg de principe actif par kg de poids corporel.

L'invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif un peptide selon l'invention en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, tel que le sérum physiologique.

REVENDICATIONS

1. A titre de nouveaux produits, les peptides de formule :

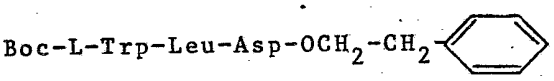


$$R - X_1 - TRP - X_2 - L\text{-}Asp - OCH_2\text{-}CH_2 - \text{(Y-phényle)} \qquad (I)$$

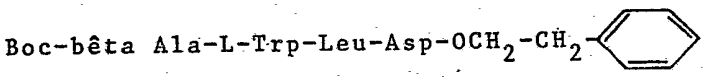
dans laquelle :

- R représente l'hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine terminale, tel que t.butoxycarbonyle (Boc), benzyloxycarbonyle (Z) et alcanoyle inférieur;
- X_1 représente soit bêta Ala, soit une liaison directe entre R et le groupe amine terminal de l'amino acide TRP ;
- TRP désigne soit l'isomère L, soit l'isomère D du tryptophane ;
- X_2 représente la L-leucine, la L-méthionine ou la L-norleucine ;
- Y désigne l'hydrogène, un atome d'halogène (de préférence le fluor ou le chlore), un groupe trifluorométhyle, un groupe cyano ou un groupe nitro.

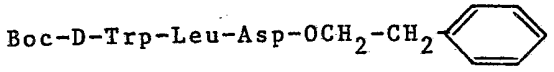
2. Peptides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont l'un des peptides ci-après :



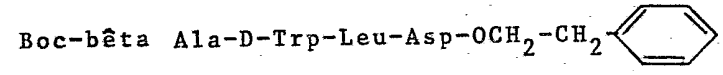
Boc-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-(phényle)



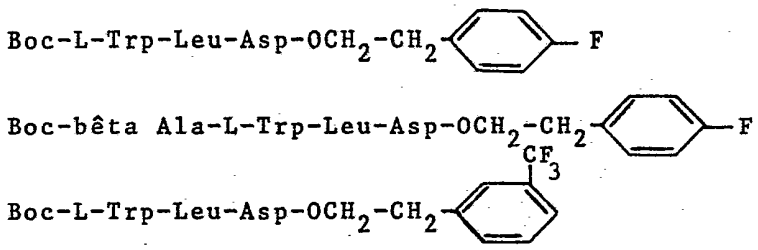
Boc-bêta Ala-L-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-(phényle)



Boc-D-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-(phényle)



Boc-bêta Ala-D-Trp-Leu-Asp-OCH_2-CH_2-(phényle)



ou les peptides déprotégés correspondants.

3. Procédé pour l'obtention des peptides selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste, à partir de l'acide aspartique α-ester, à introduire successivement les différents aminoacides de la séquence par synthèse peptidique en phase solide ou en phase liquide.

4. Composition pharmaceutique inhibitrice de la sécrétion gastrique, caractérisée en ce qu'elle contient à titre d'ingrédient actif un peptide selon l'une des revendications 1 ou 2, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.