

①2 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24 juin 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPi « Brevets » n° 53 du 31 décembre 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparus :

⑦1 Demandeur(s) : Université Louis Pasteur de Strasbourg
Etablissement public à caractère scientifique et culturel.
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : Catherine Milioni, Constantin Efthymopoulos, Bernard Koch, Louis Jung et Jean Jung.

⑦3 Titulaire(s) :

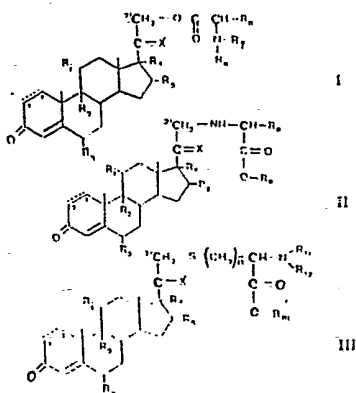
⑦4 Mandataire(s) : Pierre Nuss.

⑤4 Composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du Δ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du Δ -1,4 pregnadiène 3,20-dione aux propriétés glucocorticoïdes et anti-inflammatoires, procédés d'obtention, compositions pharmaceutiques les contenant. Propriétés pharmacologiques et applications.

⑤7 Des composés de synthèse associative d'acides soufrés ou non soufrés avec des dérivés du Δ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du Δ -1,4 pregnadiène 3,20-dione de formules générales I, II et III

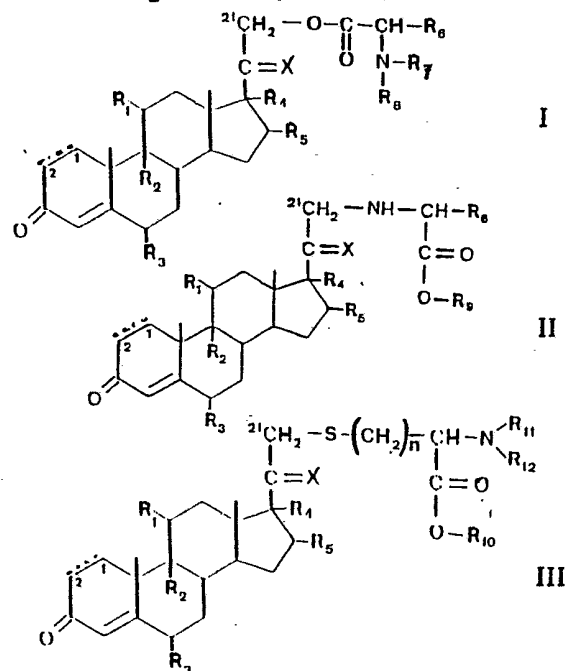
aux propriétés glucocorticoïdes et anti-inflammatoires ont été préparés et testés.

Les compositions pharmaceutiques, les médicaments les contenant, ainsi que leurs applications sont revendiqués, en particulier au niveau cutané et ophtalmique.



La présente invention concerne les nouveaux composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du Δ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du Δ -1,4 prègnadiène 3,20 dione ainsi que leurs sels, leurs procédés de préparation, leur activité pharmacologique et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet les nouveaux composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du Δ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du Δ -1,4 prègnadiène 3,20 dione ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques en présence du groupement aminé ou leur sels minéraux en présence du groupement carboxylique caractérisés en ce qu'ils répondent aux trois formules générales I, II et III :



Pour les trois formules générales I, II et III,

- la liaison C1-C2 peut être une liaison saturée (dérivés de l'hydrocortisone p.ex). ou peut être une liaison éthylénique (dérivés de la dexaméthasone p.ex)
- dans les quelles R₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, de chlore, un hydroxyle,
- dans les quelles R₂ et/ou R₃ représentent un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, un groupement méthyle,
- dans les quelles R₄ et/ ou R₅ représentent un hydrogène, un hydroxyle, un méthyle, un éthyle ; R₅ peut aussi être un méthylène.

- R4 et R5 peuvent former un hétérocycle du type-O-CH(Y)-O- ou -O-C(Y)₂-O-, Y étant un hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbones.

5 - X représente un oxygène, un soufre.

Pour les formules I et II

10 R6 représente un hydrogène d'origine glycine, un groupe alkyle linéaire, en particulier un méthyle d'origine alanine, un groupe alkyle ramifié, d'origine valine, leucine, isoleucine, un groupe hydroxyalkyle linéaire, d'origine sérine, thréonine, un groupe thioalkyle d'origine méthionine, un groupe thiolalkyle d'origine cystéine, un groupe arylalkyle soit p.ex. benzyle d'origine
15 phénylalanine soit p.ex. hydroxybenzyle d'origine tyrosine, soit p. ex. indolealkyle d'origine tryptophane, soit imidazolylalkyle d'origine histidine, un groupe amidoalkyle d'origine asparagine, glutamine, un groupe alkyle carboxylique sous forme libre ou salifiée par le sodium p.ex., d'origine acide aspartique, acide glutamique ou cyclisé sous forme d'acide pyroglutamique, un
20 groupe amino alkyle d'origine lysine, un groupe guanidinoalkyle d'origine arginine, un groupe dithiodiméthyle, d'origine cystine, fixant symétriquement deux glucocorticoides.

Le groupement NH peut former avec R6 un hétérocycle azoté du type pyrrolidine d'origine proline.

25 Les différents acides aminés cités peuvent être remplacés par leurs homologues supérieurs.

Pour la formule I

30 R7 et/ou R8 peuvent représenter un hydrogène, un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 3 atomes de carbones, structure sous forme aminée ou ammonium,

R7 ou R8 peuvent également avoir une structure -CO-Z, Z étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié, ou arylalkyle.

35

Pour la formule II

R9 peut être un hydrogène, ou un sels correspondant du type, sodium, potassium, calcium,

R9 peut aussi être un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbones, ou un groupe arylalkyle du type benzyle ou hétérocyclique.

Pour la formule III

n vaut de 1 à 6, mais on préfère n - 1 d'origine cystéine, ou n - 2 d'origine homocystéine.

R10 peut prendre les différentes structures évoquées pour R9,

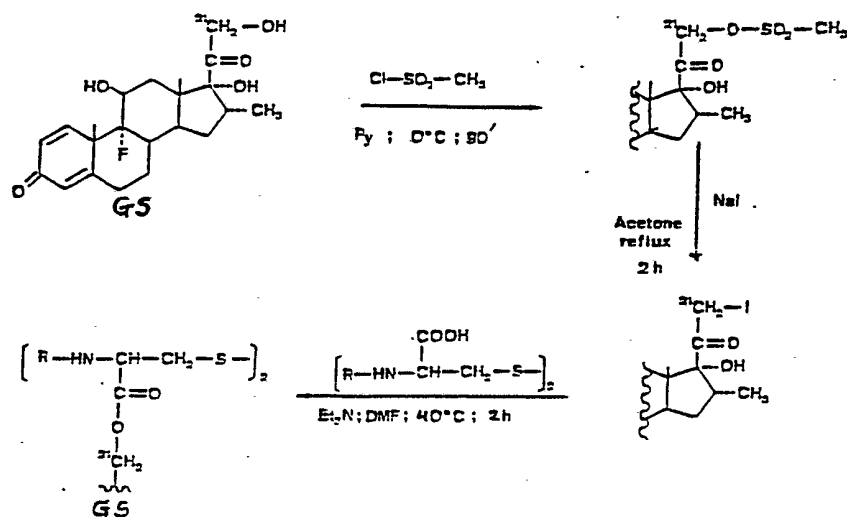
R11 et/ou R12 peuvent prendre les différentes structures évoquées pour R7 et/ou R8

R11 ou R12 peuvent prendre les différentes structures évoquées pour R7 ou R8

L'invention a aussi pour objet des procédés de préparation des dérivés, tels que définis par les formules I, II et III, ci-dessus, ainsi que leurs sels.

Exemple 1 : Synthèse de diesters de la cystine à partir de stéroïdes anti-inflammatoires. (exemple correspondant aux composés de formule générale I)

La voie générale de synthèse suivie est représentée sur le schéma.



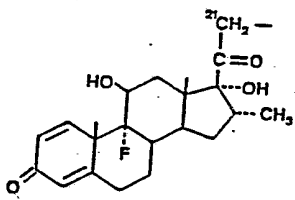
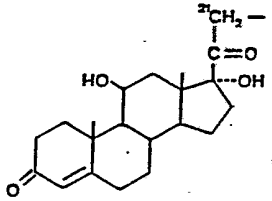
Le stéroïde est transformé en mésylate -21 par l'action de chlorure d'acide méthane sulfonique dans la pyridine. Le dérivé synthétisé a été transformé par l'action de l'iodure de sodium dans l'acétone, en dérivé iodé. Le diester a été formé par la réaction du dérivé iodé avec la cystine, dont les fonctions amines ont été préalablement protégées, dans le DMF et en présence de triéthylamine. La séparation du produit final a été réalisée sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange AcOEt/CHCl₃ (7 : 3).

Le produit final a été caractérisé sur la plaque chromatographique par la coloration spécifique (rouge sur fond jaune) des disulfures, après pulvérisation avec une solution de nitroprussiate de sodium, suivie par une pulvérisation avec une solution de cyanure de sodium. La caractérisation a été complétée par des analyses spectrales en infra-rouge et résonance magnétique nucléaire. La structure a été vérifiée par la détermination de la masse moléculaire en spectrométrie de masse.

La synthèse des amides de la cystine a été réalisée selon la procédure déjà décrite dans la littérature (HOLLANDER, L. and DU VIGNEAUD, V., J. Biol. Chem., 94, 243 (1931).

GREENSTEIN, J.P. and LEUTHARDT M.F., Arch. Biochem., 18, 377 (1948). MARSHALL, R., WINITZ, M., BIENBAUM, S.M. and GREENSTEIN, J.P., J.A.C.S., 79, 4538 (1957). DU VIGNEAUD, V., DORFMANN R. and LORING H.S., J. Biol. Chem., 577(1932)). Ces groupements protecteurs n'ont pas été ôtés, après l'estérification.

Les composés suivants ont été préparés à titre d'exemples.

$\begin{array}{c} \text{COOR} \\ \\ \left[\text{R}_7\text{-HN-CH-CH}_2\text{-S-} \right]_2 \end{array}$		
N°	R ₇ (ou B)	R
1	HCO-	
2	CH ₃ CO-	
3	(CH ₃) ₃ C-O-CO-	
4	C ₆ H ₅ -CH ₂ -O-CO-	
5	HCO-	
6	CH ₃ CO-	
7	(CH ₃) ₃ C-O-CO-	
B	C ₆ H ₅ -CH ₂ -O-CO-	

Exemple 2. : Synthèse de stéroïdes anti-inflammatoires aminés et soufrés (composés de formule générale II)

La voie générale de synthèse suivie est représentée sur le schéma.

5

10

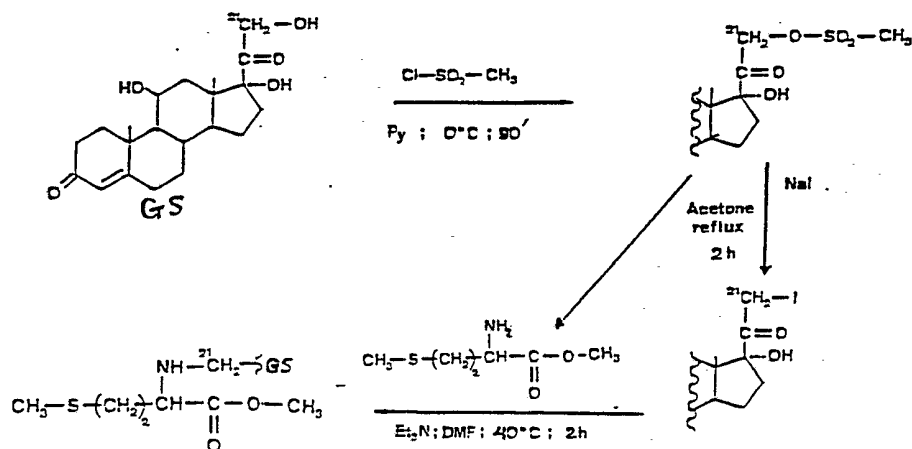
15

20

25

30

35



Le dérivé iodé du stéroïde réagit dans le DMF avec la méthionine, préalablement estérifiée, pour former le stéroïde aminé et soufré. Le composé désiré est finalement obtenu sous forme de chlorhydrate après le traitement approprié du milieu réactionnel (ac. chlorhydrique gazeux dans le méthanol, puis addition de l'éther éthylique)

La réaction peut être réalisée dans les mêmes conditions, à partir du mésylate-21 du stéroïde.

Pour les composés de formule générale III, le procédé de préparation est identique à celui des composés de formule générale II en faisant réagir la cystéine sur le mésylate-21 d'hydrocortosine ou de dexaméthasone.

Les méthodologies de préparation des différents dérivés sont les suivants :

La préparation des intermédiaires de synthèse est décrite pour la dexaméthasone qui peut être remplacée par tout stéroïde glucocorticoïde présentant en 21 une chaîne-CO-CH₂OH.

5

*** Méthane sulfonate-21 de dexaméthasone**

500mg (1.3 mmol) de dexaméthasone sont dissous dans 8 ml de pyridine anhydre et la solution est agitée à 0°C. 0.4 ml de chlorure d'acide méthane sulfonique sont ajoutés. La solution est agitée à 0°C pendant 1h. 0.2 ml de chlorure de l'acide méthane sulfonique sont ajoutés dans la solution et l'agitation est poursuivie pendant 30 min supplémentaires. Verser la solution dans l'eau froide sous forte agitation. Il se forme un précipité blanc qui est filtré et soigneusement lavé à l'eau, puis séché sur P₂O₅ dans un dessiccateur sous vide.

15

P.F. : -246°C

rendement : 85 %

*** Iodo-21 de dexaméthasone**

320 mg (1.1 mmol) de méthane sulfonate-21 de dexaméthasone sont dissous dans 10 ml d'acétone anhydre, puis 600 mg d'iodure de sodium anhydre sont ajoutés. Le mélange est porté deux heures à reflux, puis après élimination de l'excès d'acétone, le résidu est versé dans de l'eau sous forte agitation. Il se forme un précipité jaune pâle qui est filtré et lavé à l'eau, puis séché sur P₂O₅.

25

P.F. : 210°C

rendement : 75 %

*** N,N' di-formyl cystine**

30

6.0gr (2.5 mmol) de l-cystine sont dissous dans 90 ml d'acide formique à 90 % ; 30 ml d'anhydride acétique sont ajoutés et le mélange est laissé pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange est dilué avec l'eau et évaporé à sec sous vide. Le résidu blanc est lavé à l'eau froide et recristallisé dans 60 ml d'eau.

35

P.F. : 194°C, déc. (lit : 197°C)

rendement : 50 %

***N,N' di-acétyl cystine**

Dans une solution de 24 gr(10 mmol) de l-cystine dans 100 ml de NaOH 2N à 0°C sont ajoutés alternativement et en faibles quantités 500 ml NaOH 2N et 50 ml d'anhydride acétique, sous forte agitation. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes et puis acidifié avec HCl 6N à pH1. Après évaporation sous vide du mélange, le résidu obtenu est extrait plusieurs fois avec une solution d'acétone chaude. Les extraits sont évaporés sous vide. Le résidu est dissous dans l'alcool absolu et par l'addition d'éther anhydre la di-acétyl cystine précipite sous forme des cristaux blancs.

P.F. - 120°C déc. (lit. 121-122°C)

rendement : 50 %

*** N N' di-formyl cystine diester-21 de dexaméthasone**

1g (3,4 mmoles) de N,N' di-formyl cystine et 5,5 ml. de triéthylamine sont ajoutés dans 20 ml de DMF anhydre. La solution est agitée pendant quelques minutes, puis 3,01gr (6,3 mmoles) de iodo-21 de dexaméthasone sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à 40°C, la solution est versée dans 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement à l'eau, par une solution de NaHCO₃ à 5 % et une solution aqueuse de HCl 1 % et finalement à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée à sec.

Le diester a été purifié sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt : CHCl₃, (7 : 3)).

P.F. : 180°C déc.

rendement : 30 %
(après purification).

Propriétés spectroscopiques :

Spectre I.R. (KBr) : bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3400-3500 (ν OH: 11β, 17α hydroxyles et ν NH amide) ; 1740 épaulement (C - O ester-21) ; 1720 (ν C = O : cétone 20) ; 1660 (ν C = O : cétone-3) ; 1500- 1550 (bande amide II) ; 890 caractéristique des 3-ceto Δ 1,4 - cortico stéroïdes).

Spectre R.M.N. (CDCl₃ 1 % TMS) pics caractéristiques (ppm) : - 7,25 d (H-1), - 6,25 dd (H-2), 5,99 dd (H-4) - 4,5 m(H-11) - 4,6 s(CH₂-21),- 1,45s (CH₃-19),-0,95 (CH₃-18).

Les mêmes modes opératoires ont été suivis pour la synthèse des dérivés à partir de l'hydrocortisone, ainsi que pour les dérivés de la cystine avec d'autres groupements protecteurs de la fonction amine.

5 *** N-(desoxy-21 hydrocortisone)-21-méthionylate de méthyle**

0,45 gr (2,2 mmoles) d'ester méthylique de méthionine sous forme de chlorhydrate sont dissous dans 30 ml de DMF anhydre. 4,76 ml de triéthylamine sont ajoutés et la solution est agitée pendant quelques minutes. Après l'addition de 1 gr (2,28 mmoles) de méthane sulfonate-21 d'hydrocortisone, le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 2 heures. La solution est versée dans 150 ml d'eau froide et extraite 3 fois par 100 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur Mg SO₄ et évaporée sous vide. Le résidu est dissous dans le méthanol et transformé en chlorhydrate par la réaction d'acide chlorhydrique gazeux. Après l'addition d'éther anhydre il se forme un précipité blanc qui est filtré, puis séché sur P₂O₅.

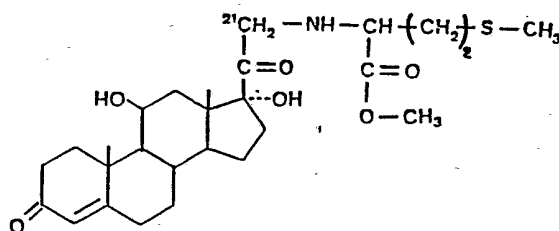
P.F. : 238°C, déc.

rendement : 60 %

Propriétés spectroscopiques :

Spectre I.R. (KBr) : bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3500 (ν OH : 11β, 17α hydroxyles); 3300 (ν-NH-); 1740 épaulement (ν C = O-ester-méthionine); 1720 : (ν C = O : cétone 20); 1660 : (ν C = O : cétone-3); 1230 (bande caractéristique des acides aminés, probablement C-O); 700 (ν CH₃-S-)

Spectre R.M.N. (DMSO, 1 % TMS) pics caractéristiques (ppm)- 5,57 s (H-4),- 4,25 s (CH₂-21)-2,10 s(CH₃-S-), - 1,35 s (CH₃-19), - 0,75 s (CH₃-18).



ETUDE PHARMACOLOGIQUE

5 **Etude des effets des molécules synthétisées sur la sécrétion de l' α -MSH, induite par le CRF, chez des cellules tumorales corticotropes AtT-20 en culture.**

10 Le principe de ce test siège à la capacité des cellules corticotropes (dérivés d'une tumeur de l'hypophyse antérieure) de sécréter la corticotropine (ACTH), l' α -MSH (α -Mélanocyte Stimulating Hormone) et autres peptides avec une activité qui ressemble à celle des endorphines.
Cette sécrétion est stimulée par le facteur d'hypothalamus CRF (Corticotropin-Releasing Factor).

15 La diminution donc de la sécrétion de l' α -MSH est indicative de l'activité glucocorticoïde des stéroïdes synthétisés. La quantité de l' α -MSH sécrétée a été déterminée par des méthodes radioimmunologiques (RIA).

20 Les cellules tumorales corticotropes AtT-20 ont été incubées, dans un milieu de culture constitué de 90% DME (Dulbecco's modified Eagle's medium) et 10 % de sérum (fœtal bovine serum). L'incubation est de 6 heures en présence de stéroïdes à la concentration de 10^{-9} , 10^{-8} et 10^{-7} M.

Les cellules sont ensuite lavées et préincubées pendant 60 minutes dans le milieu sans sérum.

Après addition de CRF(10 nM) les cellules ont été incubées pendant 90 minutes en présence des stéroïdes aux concentrations données précédemment.

25 L'effet des molécules synthétisées sur la sécrétion de l' α -MSH, induite par le CRF, chez les cellules corticotropes AtT-20 en culture, est représenté en annexe 1/1.

L'incubation réalisée en absence des stéroïdes et de CRF a servi pour le control.

L'activité glucocorticoïde de l'hydrocortisone aminé et soufré [9] est équivalente à celle de dexaméthasone.

30 Par contre le diester à partir de la dexaméthasone de la di-acétyl cystine ne présente aucune activité glucocorticoïde. L'activité du diester à partir de la dexaméthasone de la di-formyl cystine est équivalente, pour de fortes concentrations, à celle de dexaméthasone.

35 Les résultats montrent qu'une fonction amine peut remplacer l'alcool primaire de la chaîne latérale du stéroïde anti-inflammatoire sans entraîner une diminution de l'activité glucocorticoïde.

D'autre part, l'absence d'activité glucocorticoïde pour les diesters de la cystine à partir de la dexaméthasone n'est pas significative, parceque *in vivo* les estérases cutanées vont régénérer le stéroïde, à la fonction alcool primaire libre en 21.

Etude de l'activité anti-inflammatoire locale des dérivés synthétisés, selon la technique de l'abcès à la carragénine.

5 La technique de l'abcès à la carragénine consiste à injecter par voie sous-cutanée à un rat d'une solution à 2 % de carragénine, qui développe une réaction inflammatoire caractérisée par la formation d'un abcès. L'application topique de stéroïde réduit cette réponse inflammatoire qui est quantifiée par la pesée du granulôme après dissection.

10 Les nouveaux composés décrits sont au moins aussi actifs que l'hydrocortisone ou que la dexaméthasone pris comme référence.

Des exemples de préparations pharmaceutiques incluant ces nouveaux composés de synthèse associative peuvent être présentés :

15 **Collyre :**

Stéroïde soufré et/ou aminé 5 à 100 mg
excipients : phosphate monosodique anhydre, hydrogenophosphate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyéthylcellulose, polysorbate 80, eau distillée.

20 **Crème :**

Stéroïde soufré et/ou aminé 5 à 100 mg
excipients : alcool cétylstéarique, PEG 1000 monocétyl ether, huile de vaseline, vaseline, parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, acide citrique, citrate de sodium, eau distillée.

25

Pommade :

Stéroïde soufré et/ou aminé 5 à 100 mg
excipients : polyéthylène et huile de paraffine

30 **Lotion :**

Stéroïde soufré et/ou aminé 5 à 100 mg
excipients : glycérine, alcool isopropylique, polyvidone excipient, acide citrique, citrate de sodium, eau distillée.

35

Les stéroïdes soufrés en se fixant sur la kératine de la peau sont des principes actifs fortement fixés au niveau de l'épiderme (effet réservoir) ; leur libération n'est que progressive et uniforme dans le temps sous l'influence des estérases cutanées.

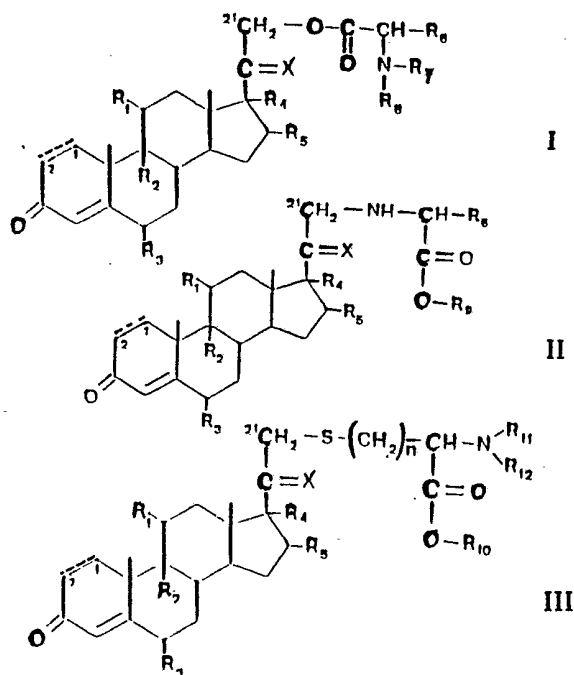
Les stéroïdes soufrés et aminés ont un effet réservoir en se fixant au niveau de l'épiderme et un effet d'activité augmentée.

40

REVENDICATIONS

2600653

1. L'invention a pour objet les nouveaux composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du Δ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du Δ -1,4 prénadiène 3-20 dione ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques en présence du groupement aminé ou leur sels minéraux en présence du groupement carboxylique caractérisés en ce qu'ils répondent aux trois formules générales I, II et III :



Pour les trois formules générales I, II et III,

- la liaison C1-C2 peut être une liaison saturée (dérivés de l'hydrocortisone p.ex).
ou peut être une liaison éthylénique (dérivés de la dexaméthasone p.ex)

- dans les quelles R₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, de chlore, un hydroxyle,

- dans les quelles R₂ et/ou R₃ représentent un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, un groupement méthyle,

- dans les quelles R₄ et/ ou R₅ représentent un hydrogène, un hydroxyle, un méthyle, un éthyle ; R₅ peut aussi être un méthylène.

- R₄ et R₅ peuvent former un hétérocycle du type -O-CH(Y)-O- ou -O-C(Y)₂-O-, Y étant un hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbones.

- X représente un oxygène, un soufre.

Pour les formules I et II

5 R6 représente un hydrogène d'origine glycine, un groupe alkyle linéaire, en particulier un méthyle d'origine alanine, un groupe alkyle ramifié, d'origine valine, leucine, isoleucine, un groupe hydroxyalkyle linéaire, d'origine sérine, thréonine, un groupe thioalkyle d'origine méthionine, un groupe thiolalkyle d'origine cystéine, un groupe arylalkyle soit p.ex. benzyle d'origine phénylalanine soit p.ex. hydroxybenzyle d'origine tyrosine, soit p. ex. indolealkyle d'origine tryptophane, soit imidazolylalkyle d'origine histidine, un 10 groupe amidoalkyle d'origine asparagine, glutamine, un groupe alkyle carboxylique sous forme libre ou salifiée par le sodium p.ex., d'origine acide aspartique, acide glutamique ou cyclisé sous forme d'acide pyroglutamique, un groupe amino alkyle d'origine lysine, un groupe guanidinoalkyle d'origine arginine, un groupe dithiodiméthyle, d'origine cystine, fixant symétriquement 15 deux glucocorticoïdes.

Le groupement NH peut former avec R6 un hétérocycle azoté du type pyrrolidine d'origine proline.

Les différents acides aminés cités peuvent être remplacés par leurs homologues supérieurs.

20 Pour la formule I

R7 et/ou R8 peuvent représenter un hydrogène, un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 3 atomes de carbones, structure sous forme 25 aminée ou ammonium,

R7 ou R8 peuvent également avoir une structure -CO-Z, Z étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié, ou arylalkyle.

30 Pour la formule II

R9 peut être un hydrogène, ou un sels correspondant du type, sodium, potassium, calcium, 35 R9 peut aussi être un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbones, ou un groupe arylalkyle.

40 Pour la formule III

n vaut de 1 à 6, mais on préfère n - 1 d'origine cystéine, ou n - 2 d'origine homocystéine.

R10 peut prendre les différentes structures évoquées pour R9,

R11 et/ou R12 peuvent prendre les différentes structures évoquées pour R7 et/ou R8.

R11 ou R12 peuvent prendre les différentes structures évoquées pour R7 ou R8

5

2 Procédé de préparation des dérivés de formule I, selon la revendication 1, obtenus par transformations successives du stéroïde en mésylate puis en dérivé iodé ; ce dernier réagit avec la fonction carboxylique d'un acide aminé dont la fonction amine est protégée par différents groupements dont les acétamides. Le stéroïde peut être
10 l'hydrocortisone, ou la dexaméthasone ou tout autres stéroïdes glucocorticoïdes à chaîne-CO-CH₂OH. L'acide aminé est en particulier la cystine, la méthionine, l'acide glutamique, l'acide pyroglutamique.

15

3 . Procédé de préparation des dérivés de formule II, selon la revendication 1, obtenus par transformations successives du stéroïde en mésylate puis en dérivé iodé ; ce dernier réagit avec la fonction amine d'un acide aminé dont la fonction carboxylique est protégée par différents groupements dont les esters. La réaction peut être réalisée dans les mêmes conditions à partir du mésylate - 21 du stéroïde. Le
20 stéroïde peut être l'hydrocortisone, ou la dexaméthasone ou tout autres stéroïdes glucocorticoïdes à chaîne-CO-CH₂OH. L'acide aminé en particulier la cystine, la méthionine, l'acide glutamique, l'acide pyroglutamique.

20

4 . Procédé de préparation des dérivés de formule III, selon la revendication 1, obtenus par transformation du stéroïde en mésylate qui réagit avec un acide aminé présentant un groupement thiol SH libre, tel par exemple la cystéine, l'homocystéine.
25

25

5 . Les composés conformes à la revendication 1 de structures I ou II ou III caractérisés en ce qu'ils sont l'un des composés ci-après à titre non limitatif :

30

esters entre l'hydrocortisone et la cystine (formule I)

esters entre la dexaméthasone et la cystine (formule I)

ester entre l'hydrocortisone et la méthionine (formule I)

ester entre la dexaméthasone et la méthionine (formule I)

amine en C₂₁ entre l'hydrocortisone et la méthionine (formule II)

35

amine en C₂₁ entre la dexaméthasone et la méthionine (formule II)

amines en C₂₁ entre l'hydrocortisone et la cystine (formule II)

amines en C₂₁ entre la dexaméthasone et la cystine (formule II)

ether thiol en 21 entre l'hydrocortisone et la cystéine (formule III)

ether thiol en 21 entre la dexaméthasone et la cystéine (formule III)

5

6 . Les composés conformes à la revendication 1, sous forme de sels d'amines avec les acides pharmaceutiquement acceptables ou sous forme de carboxylates de sodium, de potassium, de calcium.

10

7 . Les composés conformes à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition pour leur activité glucocorticoïde et aux propriétés anti-inflammatoires, en particulier au niveau cutané et ophtalmique.

15

8 . Médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du Δ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du Δ -1,4 pregnadiène 3,20-dione utilisés comme principes actifs.

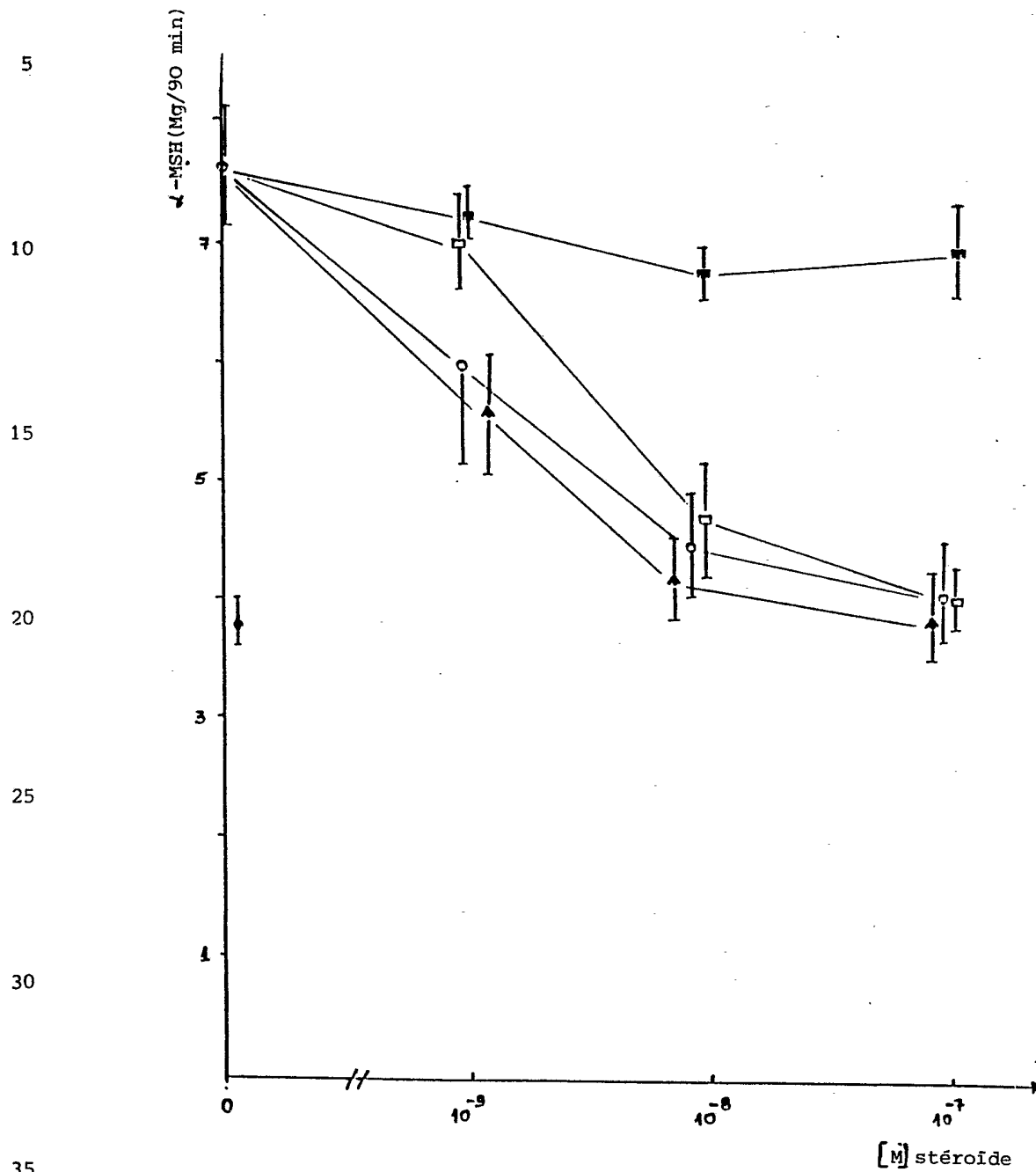
20

25

30

35

ANNEXE 1/1



Effet des dérivés synthétisés sur la sécrétion de l' α -MSH, induite par le CRF, chez des cellules corticotropes en culture. (●) sans CRF, (○—○) dexaméthasone, (□—□) composé 1, (■—■) composé 2, (▲—▲) composé 9, (n = 15).