

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 80 11234

Se référant : au brevet d'invention n° 79 16845 du 29 juin 1979.

(54)

Nouveaux tétra- ou pentapeptides, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 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)

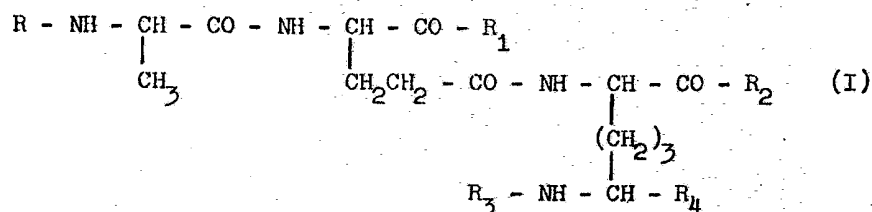
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire :

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

Dans le brevet principal ont été décrits de nouveaux tétra- ou pentapeptides de formule générale :



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

Dans la formule générale (I),

- R représente un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras,
- R₁ représente un radical hydroxy ou amino,
- R₂ représente un radical hydroxy ou un reste N-glycyle ou N-D alanyle,
- 10 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras ou un reste glycyle ou D alanyle dont la fonction amine est éventuellement substituée par un reste d'acide gras, étant entendu que l'un au moins des symboles R₂ et R₃ représente un reste glycyle ou D alanyle et que l'un au moins des symboles R et R₃ représente ou contient un
- 15 reste d'acide gras, et
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle.

Dans la formule générale (I), l'alanine liée à l'acide glutamique est sous forme L, l'acide glutamique est sous forme D, la lysine, lorsque R₄ représente un atome d'hydrogène, est sous forme L et l'acide diamino-2,6 pimélamique, lorsque R₄ représente un radical carbamoyle, est sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (mésos).

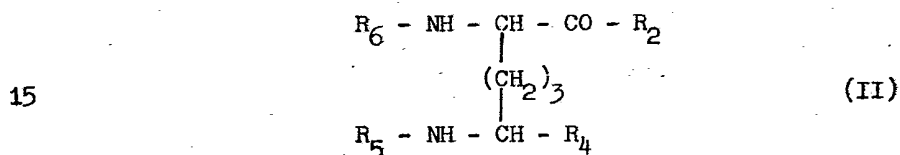
Par reste d'acide gras, il faut entendre un radical alcanoyle contenant 1 à 45 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, phényle ou cyclohexyle, un radical alcénoyle contenant 3 à 30 atomes de carbone pouvant contenir plus d'une double liaison ou un reste d'acide mycolique tel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

Les produits de formule générale (I) sont particulièrement utiles comme adjuvants immunologiques et comme immunostimulants .

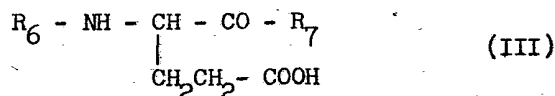
Selon le brevet principal, les tétra- ou pentapeptides de formule générale (I) peuvent être obtenus selon les méthodes
5 généralement utilisées en synthèse peptidique; les différentes réactions sont mises en jeu après blocage par des groupements protecteurs convenables des fonctions amines ou acides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

10 La présente addition a pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale (I) par synthèse peptidique de Merrifield en phase solide.

Le procédé consiste essentiellement à fixer sur un support approprié un di- ou tripeptide de formule générale :

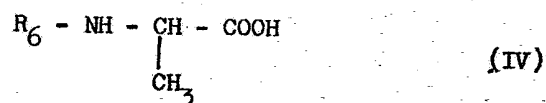


dans laquelle R_2 représente un radical hydroxy ou un reste N-glycyle ou N-D alanyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine ou un radical glycyle ou D alanyle dont
20 la fonction amine est substituée par un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine et R_6 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_5 et R_6 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis,
25 après déblocage de la fonction amine protégée par R_6 , 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 :

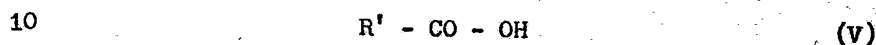


dans laquelle R_7 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et R_6 est défini comme ci-dessus, puis, après déblocage de la fonction amine protégée par le radical R_6 ,

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

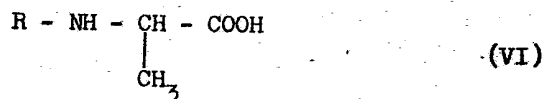


dans laquelle R_6 est défini comme précédemment, puis après déblocage des fonctions amines protégées par R_6 et/ou R_5 , éventuellement l'acide gras de formule générale :

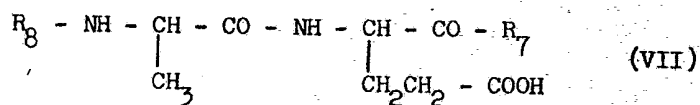


dans laquelle $R' - CO -$ représente un reste d'acide gras défini précédemment

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



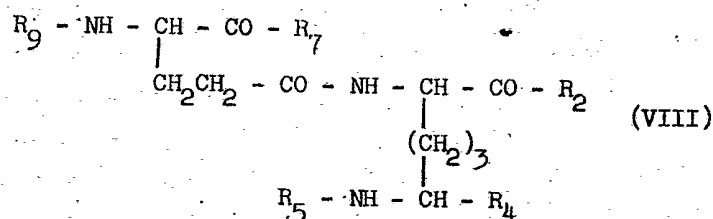
- 15 dans laquelle R représente un reste d'acide gras,
- soit le dipeptide de formule générale :



- 20 dans laquelle R_7 est défini comme précédemment et R_8 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_8 représente un groupement protecteur de la fonction amine, celui-ci peut être différent du groupement protecteur R_5 du peptide de formule générale (II) et que on fait ensuite éventuellement réagir l'acide de formule générale (V) après déblocage des fonctions amines protégées par les radicaux R_8 et/ou R_5 ,
25 puis à séparer le produit obtenu de son support et à éliminer, éventuellement, les groupements protecteurs des fonctions amine et

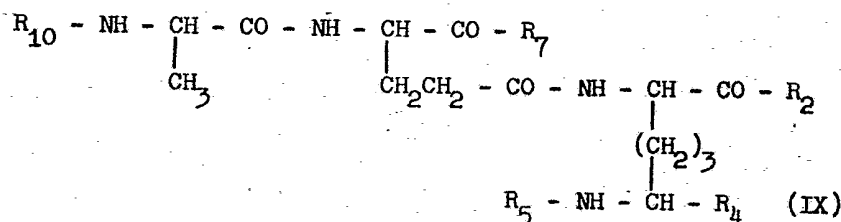
carboxy.

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



- 5 dans laquelle R_2 , R_4 , R_5 et R_7 sont définis comme ci-dessus et R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_5 et R_9 représentent ou contiennent chacun un groupement protecteur de la fonction amine ces groupements protecteurs sont différents, puis, après déblocage de la fonction amine protégée
- 10 par R_9 , de condenser :
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale (IV) puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_6 et/ou R_5 , éventuellement l'acide gras de formule générale (V),
 - soit un dérivé de la L alanine de formule générale (VI), puis de
- 15 séparer le produit obtenu de son support et d'éliminer, si nécessaire, les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy.

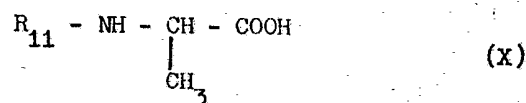
Selon une autre variante du procédé, il est possible de fixer sur un support approprié le peptide de formule générale :



- 20 dans laquelle R_2 , R_4 , R_5 et R_7 sont définis comme ci-dessus et R_{10} représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_5 et R_{10} représentent ou contiennent chacun un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements peuvent être différents, puis, après déblocage des fonctions amines
- 25 protégées par R_{10} et/ou R_5 , de condenser l'acide de formule générale

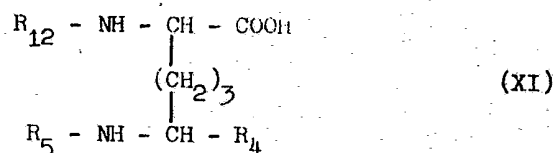
(V), puis de séparer le produit obtenu de son support et d'éliminer, éventuellement, les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy.

- La synthèse peptidique de Merrifield peut aussi être mise en oeuvre en fixant sur un support approprié un produit de formule générale (III) ou (VII) dans lesquelles R_7 représente un radical hydroxy et les symboles R_6 et R_8 sont respectivement définis comme précédemment et le radical γ -carboxy est protégé, puis, après déblocage du groupement protecteur puis activation de la fonction acide, en faisant réagir le di- ou tripeptide de formule générale (II) dont les fonctions amine et carboxy sont convenablement protégées, puis, le cas échéant, un dérivé de la L alanine de formule générale :

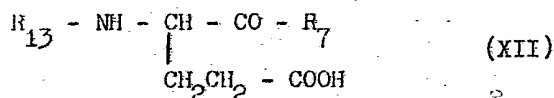


- dans laquelle R_{11} représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, et éventuellement lorsque R_{11} représente un groupement protecteur de la fonction amine, un acide de formule générale (V) après déblocage de la fonction amine protégée par R_{11} .

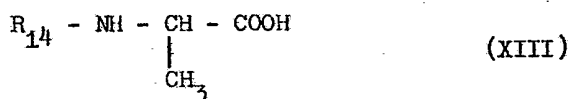
- Lorsque dans la formule générale (I) le symbole R_2 représente un reste glycyle ou D alanyle, il est possible de fixer sur un support convenable la glycine ou la D alanine dont la fonction amine est protégée, puis, après déblocage de la fonction amine, de condenser un aminoacide ou un peptide de formule générale :



- dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme précédemment et R_{12} représente un groupement protecteur de la fonction amine, ou un reste d'un D aminoacide de formule générale :



dans laquelle R_7 est défini comme précédemment et R_{13} représente un groupement protecteur de la fonction amine ou un reste d'un L amino-acide de formule générale :



- 5 dans laquelle R_{14} représente un groupement protecteur de la fonction amine ou un reste d'acide gras défini précédemment, étant entendu que lorsque R_{12} , R_{13} ou R_{14} représentent un groupement protecteur de la fonction amine ce groupement est différent de R_5 lorsque celui-ci
- 10 représente ou contient un groupement protecteur de la fonction amine, R_5 pouvant cependant être identique à R_{14} , et :
- lorsque R_{12} représente un groupement protecteur de la fonction amine, d'éliminer ce groupement protecteur, puis de condenser :
 - soit un dérivé de l'acide D glutamique de formule générale
- 15 (XII) dans laquelle R_{13} représente un groupement protecteur de la fonction amine, puis après élimination de R_{13} de condenser un dérivé de la L alanine de formule générale (XIII), dans laquelle R_{14} est défini précédemment et, lorsque R_{14} et/ou R_5 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, d'éliminer les
- 20 radicaux R_{14} et/ou R_5 , puis de condenser l'acide gras de formule générale (V),
- soit un dérivé de l'acide D glutamique de formule générale
- (XII) dans laquelle R_{13} représente un reste d'un L aminoacide de formule générale (XIII), dans laquelle R_{14} est défini précédemment,
- 25 et lorsque R_{14} et/ou R_5 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, d'éliminer les radicaux R_{14} et/ou R_5 , puis de condenser l'acide gras de formule générale (V),
- lorsque R_{12} représente un reste d'un aminoacide de formule générale
- (XII), dans laquelle R_{13} représente un groupement protecteur de la
- 30 fonction amine, d'éliminer ce groupement protecteur, puis de condenser un dérivé de la L alanine de formule générale (XIII), dans laquelle

R_{14} est défini précédemment et, lorsque R_{14} et/ou R_5 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, d'éliminer les radicaux R_{14} et/ou R_5 , puis de condenser l'acide gras de formule générale (V),

- 5 - lorsque R_{12} représente un reste d'un aminoacide de formule générale (XII) dans laquelle R_{13} représente un reste d'un L aminoacide de formule générale (XIII) dans laquelle R_{14} représente un groupement protecteur de la fonction amine, d'éliminer les radicaux R_{14} et/ou R_5 , puis de condenser l'acide gras de formule générale (V).

- 10 Lorsque dans la formule générale (I), R_3 représente un radical glycylyle ou D alanyle dont la fonction amine est éventuellement substituée par un reste d'acide gras, l'introduction d'un tel radical peut être effectuée à n'importe quel stade de la synthèse de Merrifield. Par exemple, il est possible de fixer sur un support approprié le
- 15 produit de formule générale (II) dans laquelle R_5 représente un groupement protecteur de la fonction amine différent de R_6 , puis d'éliminer R_5 sans toucher à R_6 et de condenser un dérivé de la glycine ou de la D alanine dont la fonction amine est substituée par un groupement protecteur de la fonction amine ou un reste d'acide gras, puis, après
- 20 élimination de R_6 , de condenser le produit de formule générale (III) ou (VII) dans les conditions indiquées précédemment, ou bien, il est possible de fixer le produit de formule générale (II) dans laquelle R_5 représente un groupement protecteur de la fonction amine, puis de condenser un produit de formule générale (III) ou (VII) dans les
- 25 conditions indiquées précédemment, puis, après élimination de R_5 , de condenser la glycine ou la D alanine dont la fonction amine est substituée par un groupement protecteur de la fonction amine ou un reste d'acide gras.

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

La fixation des peptides de formule générale (II), (III), (VII), (VIII) ou (IX) sur le support chlorométhylé s'effectue selon les méthodes habituelles, en particulier, en faisant réagir le peptide de formule générale (II), (III), (VII), (VIII) ou (IX) 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.

Dans les procédés décrits ci-dessus la condensation des aminoacides, peptides ou acides sur un aminoacide ou un peptide fixé sur un support approprié s'effectue selon les méthodes habituelles utilisées en chimie peptidique. Il en est de même en ce qui concerne le blocage ou le déblocage des différentes fonctions qui ne participent pas aux réactions.

Les groupements protecteurs des fonctions amines des peptides de formule générale (II), (III), (VII), (VIII) ou (IX) doivent être choisis de telle manière que leur élimination s'effectue sans toucher à la liaison peptide-support. En particulier les radicaux R_6 , R_8 , R_9 et R_{10} doivent être différents du radical R_5 lorsque ce dernier représente ou contient 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.

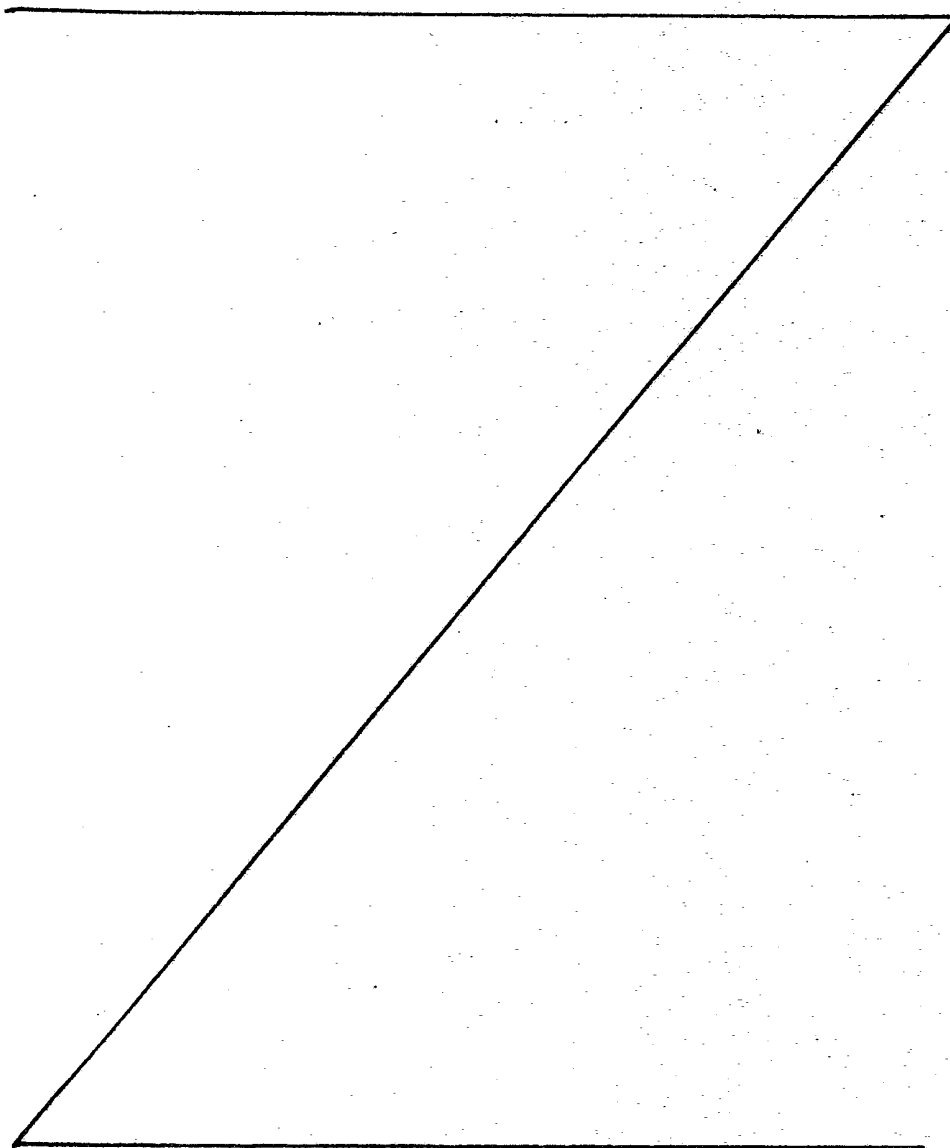
Généralement, le radical R_7 , lorsqu'il représente avec le radical carbonyle une fonction ester, est choisi de telle manière que son remplacement par un radical hydroxy s'effectue simultanément avec la coupure de la liaison peptide-support.

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

Les tétra- ou pentapeptides de formule générale (I) obtenus selon le procédé de la présente addition peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie et ils peuvent être transformés en sels métalliques.

ou en sels d'addition avec les bases azotées ou avec les acides.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente addition. Les produits obtenus peuvent former des complexes avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux; il en résulte
5 que les résultats des analyses élémentaires 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 -

A une solution de 10 g de N α -[O¹-benzyl N-(t.-butyloxy-carbonyl L alanyl)- γ -D glutamyl] N ϵ -(benzyloxycarbonyl glycy) L lysine dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 15 g de copolymère styrène-divinyl-
 5 benzène (98-2) chlorométhylé contenant 1,2 milliéquivalent de chlore par gramme. On agite le milieu réactionnel pendant 10 minutes à 20°C, ensuite, on ajoute 1,92 cm³ de triéthylamine et on agite le milieu réactionnel pendant 65 heures à 78°C. Le polymère est filtré, lavé successivement par 3 fois 300 cm³ au total d'éthanol et 3 fois 300 cm³
 10 au total de chlorure de méthylène, puis séché sous pression réduite (0,3 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 18,8 g de N α -[O¹-benzyl-N-(t.-butyloxycarbonyl L alanyl)- γ -D glutamyl] N ϵ -(benzyloxycarbonyl glycy) L lysyl-polymère.

Après hydrolyse totale, l'analyse sur autoanalyseur Technicon
 15 révèle la présence des acides aminés suivants :

Ala = 0,19 mmole par gramme de polymère
 Glu = 0,18 mmole par gramme de polymère
 Gly = 0,18 mmole par gramme de polymère
 Lys = 0,17 mmole par gramme de polymère

20 L'acide hexanoïque est accroché sur le tétrapeptide bloqué-polymère en effectuant la suite d'opérations suivante dans un réacteur muni d'un agitateur et à sa base d'un filtre en verre fritté :

1) On effectue 3 lavages successifs du tétrapeptide bloqué-
 25 polymère par 100 cm³ de chlorure de méthylène à chaque fois. Chaque addition de solvant est suivie d'une agitation de 3 minutes, puis d'un essorage.

2) Le groupement protecteur t.-butyloxycarbonyle de l'alanine est ensuite éliminé par addition de 100 cm³ d'un mélange acide
 30 trifluoroacétique-chlorure de méthylène (1/1 en volumes), agitation pendant 20 minutes puis essorage.

3) la résine est alors lavée successivement par :
 a) 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène
 b) 3 fois 100 cm³ de méthanol
 35 c) 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène
 en agitant pendant 3 minutes après chaque addition de solvant et en

essorant à chaque fois.

4) On neutralise alors le tétrapeptide-polymère par addition de 100 cm³ d'un mélange chlorure de méthylène-N-méthylmorpholine (9/1 en volumes), agitation pendant 10 minutes puis essorage.

5) La résine est lavée ensuite par :

3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène en agitant pendant 3 minutes après chaque addition de solvant et en essorant à chaque fois.

6) On ajoute alors successivement :

a) 1,16 g d'acide hexanoïque en solution dans 100 cm³ de chlorure de méthylène et on agite pendant 10 minutes

b) 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite pendant 20 heures et essore.

7) On lave la résine successivement par :

a) 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène

b) 3 fois 100 cm³ d'acide acétique

c) 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène

en agitant pendant 3 minutes après chaque addition de solvant et en essorant à chaque fois.

8) On ajoute alors successivement :

a) 1,16 g d'acide hexanoïque et on agite pendant 10 minutes

b) 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite pendant 20 heures et essore.

9) On lave la résine successivement par :

a) 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène

b) 3 fois 100 cm³ d'acide acétique

c) 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène

en agitant pendant 3 minutes après chaque addition de solvant et en essorant à chaque fois.

On obtient ainsi le N α -[O¹-benzyl N-(N-hexanoyl L alanyl)- γ -D glutamyl] N ϵ -(benzyloxycarbonyl glycyl) L lysyl-polymère. Ce polymère est mis en suspension dans 100 cm³ d'acide trifluoroacétique contenu dans un réacteur muni d'un agitateur et, à sa base, d'un filtre en verre fritté. Dans cette suspension, on fait passer un courant d'acide bromhydrique pendant 90 minutes. Ensuite, on essore

la résine et on la lave 3 fois par 500 cm³ au total d'acide acétique en agitant pendant 3 minutes après chaque addition de l'acide acétique et en essorant à chaque fois. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 55°C. Le résidu huileux ainsi obtenu est trituré dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle jusqu'à pulvérisation totale, séparé par filtration et lavé 3 fois par 90 cm³ au total d'éther. On obtient ainsi 1,15 g de poudre beige que l'on chromatographie sur une colonne de 1,8 cm de diamètre contenant 15 g de gel de silice neutre (0,04-0,063 mm). On élue par un mélange d'acétate d'éthyle-acide acétique (1/1 en volumes) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 13 à 24 réunies, sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C; le résidu obtenu est dissous dans 5 cm³ d'acide acétique et précipité par addition de 300 cm³ d'éther. Après séparation par filtration et séchage, on obtient 470 mg de bromhydrate de N^ω-[N-(N-hexanoyl L alanyl)-γ-D glutamyl] N^ε-glycyl L lysine.

Rf = 0,26 [silicagel; n-butanol-pyridine-acide acétique-eau (50/20/6/24 en volumes)]

Analyse calc. %	=	C = 45,36	H = 6,92	N = 12,02
tr.	=	42,3	7,0	11,2

Après hydrolyse totale, l'analyse sur autoanalyseur Technicon révèle la présence des acides aminés suivants :

Ala	1,05	(théorie = 1)
Glu	0,95	(théorie = 1)
Gly	1,00	(théorie = 1)
Lys	0,97	(théorie = 1)

La N^ω-[O¹-benzyl N-(t.-butyloxycarbonyl L alanyl)-γ-D glutamyl] N^ε-(benzyloxycarbonyl glycyl) L lysine peut être préparée de la façon suivante :

On ajoute 4,57 cm³ de chloroformiate d'isobutyle à une solution, maintenue à -8°C, de 14,3 g de N-t.-butyloxycarbonyl L alanyl-α-D glutamate de benzyle dans un mélange de 420 cm³ de tétrahydrofuranne et de 4,92 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 20 minutes à -8°C, puis on ajoute une solution refroidie à 5°C de 11,8 g de N^ε-(benzyloxycarbonylglycyl) L lysine dans un mélange de 35 cm³ de soude 1N et 35 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes vers 0°C, puis pendant 16 heures vers 20°C environ.

- Ensuite, on évapore le tétrahydrofurane par concentration sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. On acidifie le concentrat refroidi à 0°C à pH 2 par addition de 70 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, extrait 3 fois par 600 cm³ au total d'acétate d'éthyle. Les phases
- 5 acétate d'éthyle réunies sont lavées par 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. On obtient ainsi 24,3 g de meringue que l'on chromatographie
- 10 sur une colonne de 4,8 cm de diamètre, contenant 450 g de gel de silice neutre (0,04-0,063 mm). On élue successivement par 520 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (1/1 en volumes), 360 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (3/1 en volumes), 480 cm³ d'acétate d'éthyle,
- 520 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (95/5 en volumes)
- 15 1040 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (90/10 en volumes) 520 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (80/20 en volumes) 1080 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique (70/30 en volumes) en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 57 à 101 réunies, sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C.
- 20 Le produit ainsi obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

On obtient ainsi 13,9 g de N^α-[O¹-benzyl N-(t.-butyloxy-carbonyl L alanyl)-Y-D glutamyl] Nε-(benzyloxycarbonyl glycy) L lysine fondant vers 90°C (point de fusion pâteuse).

- Rf = 0,55 [silicagel; acétate d'éthyle-acide acétique
- 25 (3/1 en volumes)].

Après hydrolyse totale, l'analyse sur autoanalyseur Technicon révèle la présence des acides aminés suivants :

- | | |
|----------|---------------|
| Ala 1,00 | (théorie = 1) |
| Glu 1,03 | (théorie = 1) |
| Gly 1,00 | (théorie = 1) |
| Lys 0,94 | (théorie = 1) |
- 30

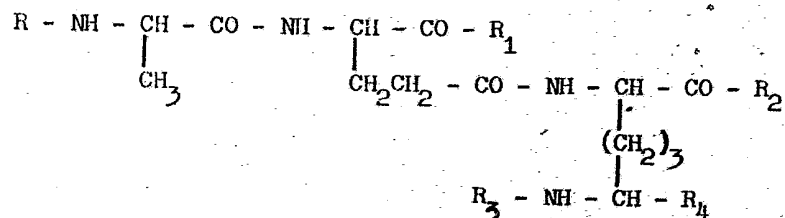
Exemple 2 -

En opérant comme précédemment, à partir de matières premières convenables, les produits suivants sont préparés :

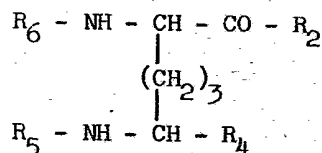
- chlorhydrate de l'acide N^2 -(N-lauroyl L alanyl- γ -D glutamyl) N^6 -glycyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique
- 5 - chlorhydrate de $N\alpha$ -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] $N\epsilon$ -glycyl L lysine
- $N\alpha$ -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] L lysyl-D alanine fondant à 170°C (fusion pâteuse)
- 10 - $N\alpha$ -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] L lysyl-glycine fondant à 165-170°C (fusion pâteuse)
- chlorhydrate de $N\alpha$ -[N-L alanyl- γ -D glutamyl] $N\epsilon$ -(N-lauroyl glycyl) L lysine
- $N\alpha$ -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] $N\epsilon$ -(N-lauroyl glycyl)
- 15 L lysine fondant à 167-171°C (fusion pâteuse)
- N^2 -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] DD,LL diamino-2,6 pimélamoyl-glycine fondant à 180-182°C (fusion pâteuse)
- acide N^2 -[N-(N-lauroyl L alanyl) D isoglutaminyl] N^6 -glycyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique fondant à 170-174°C (fusion pâteuse)
- 20 - acide N^2 -[N-(N-octanoyl L alanyl)- γ -D glutamyl] N^6 -glycyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique fondant à 170-174°C (fusion pâteuse)
- acide N^2 -[N-(N-palmitoyl L alanyl)- γ -D glutamyl] N^6 -glycyl DD,LL diamino-2,6 pimélamique fondant à 198-200°C (fusion pâteuse)
- $N\alpha$ -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] $N\epsilon$ -glycyl L lysyl-D alanine
- 25 fondant à 155-158°C
- N^2 -[N-(N-lauroyl L alanyl)- γ -D glutamyl] N^6 -glycyl DD,LL diamino-2,6 pimélamoyl-D alanine

REVENDICATIONS

1. Un procédé de préparation d'un tétra- ou pentapeptide de formule générale :



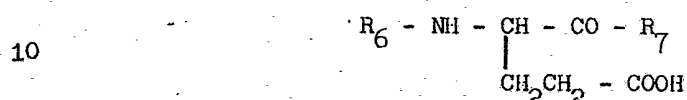
- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras qui est un radical alcanoyloxy contenant 1 à 45 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, phényle ou cyclohexyle, alcénoyloxy contenant 3 à 30 atomes de carbone et pouvant contenir plus d'une double liaison, ou un reste d'acide mycolique,
- 10 R₁ représente un radical hydroxy ou amino, R₂ représente un radical hydroxy ou un reste N-glycyle ou N-D alanyle, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un reste d'acide gras ou un reste glycyle ou D alanyle dont la fonction amine est éventuellement substituée par un reste d'acide gras, étant entendu que l'un au moins des symboles R₂ et R₃
- 15 représente un reste glycyle ou D alanyle et que l'un au moins des symboles R et R₃ représente ou contient un reste d'acide gras et R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyloxy, étant entendu que l'alanine est sous forme L, l'acide glutamique est sous forme D, la lysine, lorsque R₄ représente un atome d'hydrogène est
- 20 sous forme L et l'acide diamino-2,6 pimélamique, lorsque R₄ représente un radical carbamoyloxy, est sous forme D,D; L,L; DD,LL (racémique) ou D,L (méso), caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié un di- ou tripeptide de formule générale :



- 25 dans laquelle R₂ représente un radical hydroxy ou N-glycyle ou N-D alanyle, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyloxy,

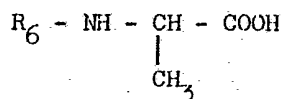
R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine ou un radical glycyle ou D alanyle dont la fonction amine est substituée par un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine et R_6 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_5 et R_6 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis après déblocage de la fonction amine protégée par R_6 , condense

- soit un dérivé de l'acide D glutamique de formule générale :

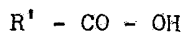


dans laquelle R_7 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et R_6 est défini précédemment, puis, après déblocage de la fonction amine protégée par R_6 ,

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

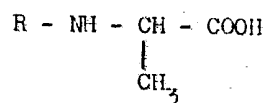


dans laquelle R_6 est défini précédemment, puis après déblocage des fonctions amines protégées par R_6 et/ou R_5 , éventuellement l'acide de formule générale :

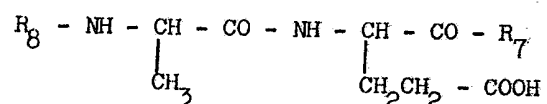


dans laquelle $R' - CO -$ représente un reste d'acide gras défini précédemment,

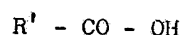
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale :



dans laquelle R représente un reste d'acide gras,
- soit le dipeptide de formule générale :

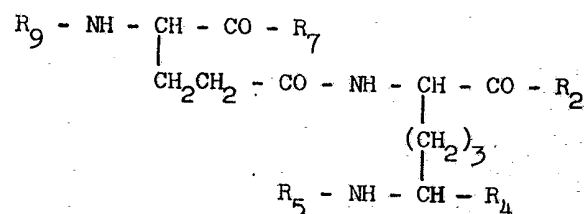


- 5 dans laquelle R_7 est défini précédemment et R_8 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_8 représente un groupement protecteur de la fonction amine, celui-ci est différent du groupement protecteur R_5 défini précédemment; et que, dans ce cas, on fait éventuellement
10 réagir un acide de formule générale :



- dans laquelle $\text{R}'\text{-CO-}$ représente un reste d'acide gras défini précédemment, après déblocage des fonctions amines protégées par R_8 et/ou R_5 , puis sépare le produit obtenu de son support, élimine éventuellement
15 les groupements protecteurs des fonctions amine et acide, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.

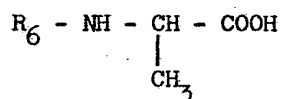
2. Un procédé de préparation d'un produit tel que défini dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié le peptide de formule générale :



20

dans laquelle R_2 représente un radical hydroxy, N-glycyle ou N-D alanyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoyle,

- R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine ou un radical glycyle ou N-D alanyle dont la fonction amine est substituée par un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, R_7 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et R_9 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que lorsque R_5 et R_9 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs sont différents, puis,
- 10 après déblocage de la fonction amine protégée par R_9 , condense :
- soit un dérivé de la L alanine de formule générale :

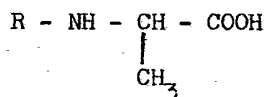


- dans laquelle R_6 représente un groupement protecteur de la fonction amine, puis éventuellement, après déblocage des fonctions amines
- 15 protégées par R_6 et/ou R_5 , un acide de formule générale :



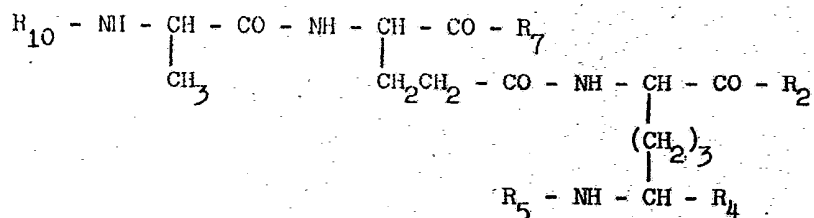
dans laquelle $R'-CO-$ représente un reste d'acide gras

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



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

3. Un procédé de préparation d'un produit tel que défini
- 25 dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié le peptide de formule générale :

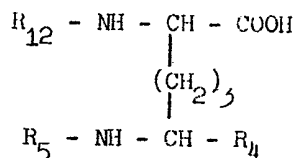


- 5 dans laquelle R_2 représente un radical hydroxy, N-glycyle ou N-D alanyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical carbamoylé, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine ou un reste glycyle ou D alanyle dont la fonction amine est éventuellement substituée par un reste d'acide gras ou un groupement protecteur de la fonction amine, R_7 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou nitrophényle et R_{10}
- 10 représente un groupement protecteur de la fonction amine, étant entendu que, lorsque R_5 et R_{10} représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, ces groupements protecteurs peuvent être différents, puis, après déblocage des fonctions amines protégées par R_{10} et/ou R_5 , on condense l'acide de formule générale :

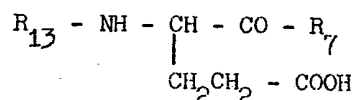


dans laquelle $R'-CO-$ représente un reste d'acide gras, puis sépare le produit obtenu de son support, élimine, si nécessaire, les groupements protecteurs des fonctions amine et carboxy, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.

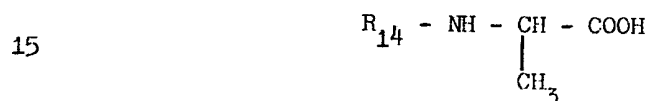
- 20 4. Un procédé de préparation d'un produit tel que défini dans la revendication 1 pour lequel R_2 représente un reste N-glycyle ou N-D alanyle caractérisé en ce que l'on fixe sur un support approprié la glycine ou la D alanine dont la fonction amine est protégée, puis, après déblocage de la fonction amine, de condenser un amino-
- 25 acide ou un peptide de formule générale :



5 dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical carba-
moyle, R_5 représente un reste d'acide gras ou un groupement protecteur
de la fonction amine ou un radical glycyle ou N-D alanyle dont la
fonction amine est substituée par un reste d'acide gras ou un groupe-
ment protecteur de la fonction amine et R_{12} représente un groupement
protecteur de la fonction amine ou un reste d'un D aminoacide de
formule générale :



10 dans laquelle R_7 représente un radical amino ou un radical alcoyloxy
contenant 1 à 4 atomes de carbone (éventuellement substitué par un
radical phényle ou nitrophényle) et R_{13} représente un groupement
protecteur de la fonction amine ou un reste d'un L aminoacide de
formule générale :



15 dans laquelle R_{14} représente un groupement protecteur de la fonction
amine ou un reste d'acide gras, étant entendu que, lorsque R_{12} , R_{13}
et R_{14} représentent un groupement protecteur de la fonction amine,
ce groupement est différent de R_5 , lorsque celui-ci représente ou
20 contient un groupement protecteur de fonction amine, R_5 pouvant
cependant être identique à R_{14} , et
- lorsque R_{12} représente un groupement protecteur de la fonction
amine, élimine ce groupement protecteur puis condense :

- soit un D aminoacide défini ci-dessus

25 pour lequel R_{13} représente un groupement protecteur de la fonction
amine, puis élimine R_{13} et condense un L aminoacide défini ci-dessus

et, lorsque R_{14} et/ou R_5 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, élimine R_{14} et/ou R_5 puis condense un acide gras de formule générale $R^1-CO-OH$ dans laquelle R^1-CO- représente un reste d'acide gras tel que défini dans la revendication 1,

- 5 - lorsque R_{12} représente un reste d'un D aminoacide défini dessus, pour lequel R_{13} représente un groupement protecteur de la fonction amine, élimine R_{13} , puis condense le L aminoacide défini ci-dessus et lorsque R_{14} et/ou R_5 représentent ou contiennent un groupement protecteur de la fonction amine, élimine R_{14} et/ou R_5 puis condense l'acide gras défini ci-dessus, et
 - 10 - lorsque R_{12} représente un reste d'un D aminoacide défini ci-dessus pour lequel R_{13} représente un reste d'un L aminoacide défini ci-dessus pour lequel R_{14} représente un groupement protecteur de la fonction
 - 15 amine, élimine R_{14} et/ou R_5 , puis condense l'acide gras défini ci-dessus,
- puis sépare le produit obtenue de son support, élimine éventuellement les groupements protecteurs des fonctions amine et acide, et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.