

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 15.01.93.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.07.94 Bulletin 94/29.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : INSTITUT DE RECHERCHE
JOUVEINAL (I.R.J.) — FR.

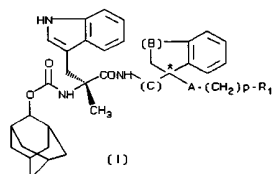
⑦② Inventeur(s) : Pascal Yves, Calvet Alain Pierre,
Grouhel Agnès, Junien Jean-Louis, Pascaud Xavier
Bernard Louis, Roman François Joseph et Wettstein
Joseph.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Institut de Recherche Jouveinal (I.R.J.).

⑤④ α -méthyl-(R)-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamides ligands aux récepteurs des gastrines, leur préparation et
leur utilisation en thérapeutique.

⑤⑦ α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide de for-
mule



dans laquelle,

(B) est méthylène ou éthylène, (C) est une liaison de va-
lence ou méthylène, A est une liaison de valence ou ami-
nocarbonyl, p a pour valeur 0, 1 ou 2, R₁ est une fonction
carbonyle, une cycloalkylamine ou un groupe 1H-tétrazol-
5-yl et * représente la configuration absolue selon Cahn,
Ingold et Prelog de l'atome de carbone qui lui est adjacent,
sont des médicaments utiles au traitement d'affections
gastriques.



α -méthyl-(R)-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamides ligands aux récepteurs des gastrines, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de
5 α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamides, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique pour leur affinité aux récepteurs gastriniques.

De nombreuses fonctions de l'organisme sont régulées par des
10 hormones peptidiques qui, depuis les années soixante, ont été l'objet de recherches visant aussi bien l'élucidation de leur structure que celle de leur mécanisme d'activité. En ce qui concerne les fonctions digestives, plusieurs hormones du tractus gastro-intestinal ont été découvertes, dont
15 particulièrement en 1964 les hormones du groupe des gastrines (Gregory et coll.), puis en 1968 les hormones du groupe des cholecystokinines (Mutt et Jorpes).

Dans chaque groupe coexistent plusieurs peptides correspondant aux dérivés de scissions du peptide dont l'enchaînement est le
20 plus long et qui comprend 34 amino acides pour la gastrine et 33 amino acides pour la cholecystokinine, les composés des deux groupes ayant tous en commun leur séquence tétrapeptidique terminale constituée par l'enchaînement -Trp-Met-Asp-Phe-NH₂. Les diverses cholecystokinines (CCK) ont fait l'objet d'études
25 intensives qui ont mis en évidence leur affinité pour des récepteurs périphériques qui ont été dénommés CCK_A et/ou pour des récepteurs centraux qui ont été dénommés CCK_B, ces récepteurs induisant par interaction avec des composés ligands des effets biologiques différents, majoritairement au niveau du
30 tractus gastro-intestinal pour l'interaction CCK_A et majoritairement au niveau du système nerveux central pour l'interaction CCK_B ("Les récepteurs de la cholecystokinine" - Cl. Nagain, Cl. Rozé -Gastroenterol. Clin. Biol, 1991, 15, 735-743.)
35 De par leur tétrapeptide terminal commun les composés peptidiques ligands aux récepteurs CCK peuvent être également

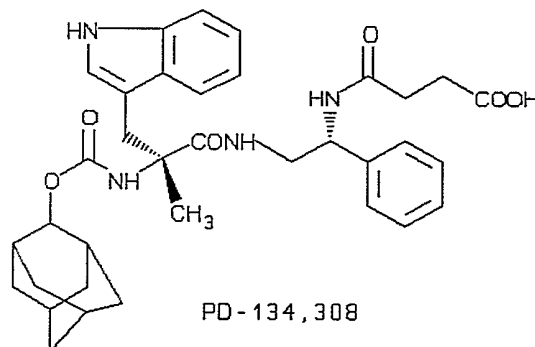
ligands aux récepteurs des gastrines (Dockray, G.J - Quat. J. Exp. Physiol 1988, 73, 703-27).

Dans cet état de connaissance, un travail considérable a été réalisé pour obtenir des composés synthétiques, résistants aux
 5 peptidases, qui soient des ligands sélectifs, agonistes et/ou antagonistes, aux récepteurs CCK de type A ou B. Un état représentatif de ces travaux et des composés proposés a été établi dès 1989 par Ben E. Evans (Drugs of the Future, 1989, Vol. 14 N° 10 : 971-977) et, plus récemment en ce qui concerne
 10 les composés antagonistes aux récepteurs CCK_B, par Mark G. Bock (Drugs of the Future, 1991, 16 (7) : 631-640).

Les récepteurs de type CCK_B ont été déterminés majoritaires dans de nombreuses régions cérébrales et, à ce niveau, leur implication dans l'effet de la dopamine a été reconnu. Diverses
 15 molécules non peptidiques d'affinité antagoniste aux récepteurs CCK_B, appartenant à différentes familles chimiques, ont été proposées pour traiter des affections nerveuses et psychotiques (Mark G. Bock - déjà cité) et, parmi ces composés, des dérivés de l' α -méthyl-R-tryptophane ont été décrits d'activité
 20 remarquable.

Ainsi, à la demande de brevet européen 0405 537 A1, on décrit à l'exemple 20 l'acide :

[R-(R*,R*)-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-yl)-2-méthyl-1-oxo-2-[[[(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy)carbonyl]amino]propyl]-
 25 amino]-1-phenylethyl]amino]-4-oxobutanoïque de formule :



qui, identifié sous les codes PD-134,308 puis CI-988 a fait l'objet d'études pharmacologiques extensives qui ont mis en évidence son affinité antagoniste aux récepteurs CCK_B et gastrine (J. Med. Chem. 1991, 34, 404-414 ; ibid 1992, 35, 1472-1484, 1572-1577, 2573-2581). Particulièrement l'activité anxiolytique du produit a été montrée et semble être spécifique (Singh et al., Brit. J. Pharmacol. (1991) 104, 239-245).

Egalement, aux demandes publiées WO 92/04045, WO 92/04320 et WO 92/04322, il est décrit des pseudo-peptides dérivés du tryptophane, de structures apparentées au PD-134,308 et pour lesquels il n'est objectivement montré qu'une affinité de type antagoniste aux récepteurs CCK_B pour les divers essais pharmacologiques présentés.

Telles que décrites ces inventions privilégient, en relation avec cette affinité, l'utilité des produits au traitement de diverses affections directement ou indirectement reliées aux états psychotiques (Singh et al., déjà cité).

Or, il est connu que les gastrines, à travers la stimulation de sécrétion de l'eau et des électrolytes gastriques ont leur propre rôle dans le contrôle des sécrétions gastriques et dans le contrôle de la circulation sanguine intervenant dans le processus de la motilité gastrique.

De plus, le rôle des cellules sécrétant la gastrine est impliqué dans certaines tumeurs gastro-intestinales.

De ce fait, et indépendamment d'une affinité aux récepteurs CCK coexistante, les composés d'affinité antagoniste aux récepteurs des gastrines ont un intérêt évident.

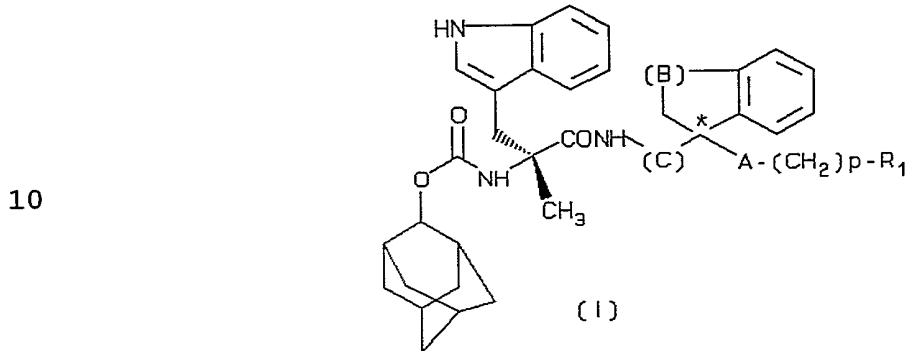
Ainsi, les antagonistes gastriniques sont utiles dans des conditions impliquant une sécrétion acide excessive, pour le traitement et la prévention des désordres gastrine dépendants du système gastro-intestinal humain et animal, comme les ulcères peptidiques, le syndrome de Zollinger-Ellison, l'hyperplasie et les néoplasmes des cellules gastriques.

Différemment de l'état de la technique et pour répondre à cet intérêt, il vient d'être trouvé des composés nouveaux qui possèdent une affinité importante aux récepteurs de la gastrine

caractérisée en ce qu'elle est égale sinon notablement supérieure à leur affinité aux récepteurs CCK B.

A ce titre, la présente invention concerne de nouveaux dérivés de l' α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamides de

5 formule (I)



15 dans laquelle,

(B) représente un groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$) ou éthylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$),

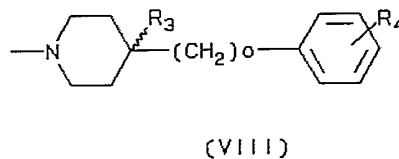
(C) représente une liaison de valence ou un groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$),

20 A est une liaison de valence ou un groupe aminocarbonyl ($\text{NH}-\text{CO}$),

p a pour valeur 0, 1 ou 2,

R_1 représente une fonction carbonyle $-\text{CO}-\text{R}_2$ dans laquelle R_2 est hydroxyl, alkoxy inférieur,

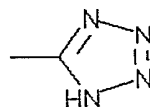
25 ou représente une cycloalkylamine de formule (VIII),



30

dans laquelle R_3 est l'hydrogène ou un radical hydroxyle, o a pour valeur 0 ou 1 et R_4 est l'hydrogène ou un atome de chlore, ou encore R_1 représente un groupe 1H-tétrazol-5-yl

35



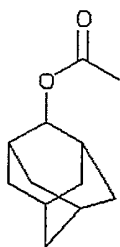
* représente, établie selon la règle de Cahn, Ingold et Prelog, la configuration absolue du carbone en position 1 de la séquence cycloalkyl, et leurs éventuels sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables.

Pour simplification des formules du texte et des figures qui suivent :

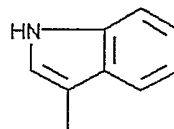
- la séquence (tricyclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yloxy)carbonyl est dénommée (2-adamantyloxy)carbonyl et représentée par le sigle 2-Adoc,
- la séquence (1H-indol-3yl) est représentée par le sigle 3Ind, tels que montrés ci-dessous :

15

20



2Adoc



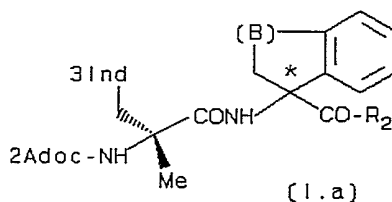
3Ind

- 25 Egalement par alkoxy inférieur on entend des radicaux alkoxy comprenant de 1 à 4 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée.

On distingue dans l'ensemble des composés (I) de l'invention :

- 30 - un groupe de composés dans lesquels A et (C) sont une liaison de valence, p a pour valeur 0 et R₁ est un radical carbonyle -CO-R₂ qui répond à la formule (I.a).

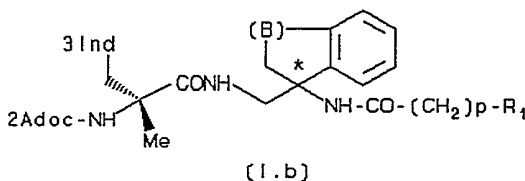
35



dans laquelle (B) * et R_2 ont les significations précédemment définies, et

- un groupe de composés préférés dans lesquels (C) est méthylène qui répond à la formule (I.b.)

5



10

dans laquelle (B), * et R_1 ont les significations précédemment définies et p a pour valeur 1 ou 2.

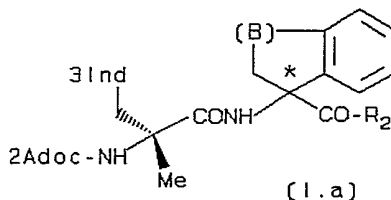
Parmi les composés (I.b), on préfère ceux dans lesquels (B) est méthylène et p a pour valeur 2 et, plus particulièrement, ceux dont le carbone 1 asymétrique (*) est de configuration (R) et, à ce titre, l'acide 4-[(1R)-1-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]amino]-4-oxo-butanoïque. (I.b ; B = -CH₂-, p = 2, R_1 = COOH, * = R) et son sel d'addition avec la N-méthyl-D-glucamine.

20

Un autre aspect de l'invention concerne un procédé de préparation caractérisé ce qu'il consiste :

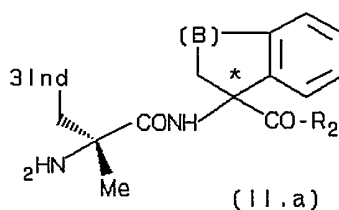
- 25 a) pour préparer un composé (I) dans lequel, A et (C) sont une liaison de valence, p a pour valeur 0 et R_1 est un radical carbonyle -CO- R_2 qui répond à la formule (I.a)

30



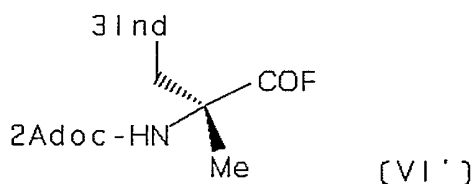
dans laquelle (B) et * ont les significations mentionnées pour (I) et R_2 est alkoxy inférieur,

- 35 - soit, selon le procédé préféré, à condenser dans le tétrahydrofurane un intermédiaire (II.a)

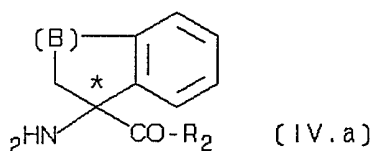


dans lequel R_2 est alkoxy inférieur, avec le chloroformate de 2-adamantyle,

- soit à faire réagir le N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-
 10 R-tryptophane (VI) avec le fluorure cyanurique pour en obtenir le dérivé intermédiaire fluoré (VI')



qui, sans être isolé, est condensé dans le chlorure de méthylène en présence de triéthylamine avec une
 20 arylcycloalkylamine (IV.a)



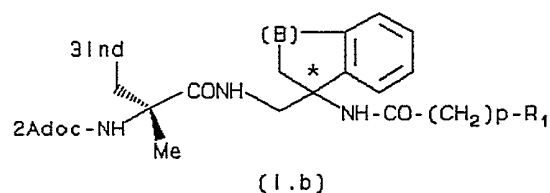
dans laquelle R_2 est alkoxy inférieur, et,

pour préparer un composé (I.a) dans lequel R_2 est hydroxyle, à saponifier dans le dioxane par l'hydroxyde de lithium un composé (I.a) dans lequel R_2 est alkoxy inférieur puis,
 30 éventuellement à faire réagir l'acide ainsi obtenu avec la N-méthyl-D-glucamine qui est la base préférée pour en obtenir le sel d'addition correspondant, et,

b) pour préparer un composé (I) dans lequel,

35 A est aminocarbonyle (NH-CO), C est méthylène ($-\text{CH}_2-$), p a pour valeur 1 ou 2 qui répond à la formule (I.b).

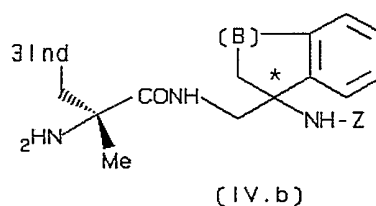
5



dans laquelle (B), *, p et R₁ ont des significations mentionnées pour (I),

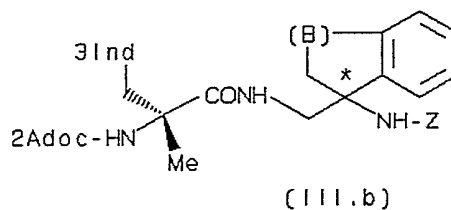
10 - soit, selon le procédé préféré, à condenser dans le tétrahydrofurane un intermédiaire (IV.b)

15



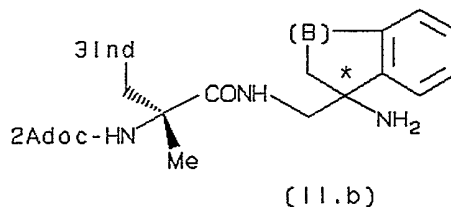
dans lequel Z est un groupement protecteur de fonction amine comme le groupe benzyloxycarbonyl qui est préféré, avec le
20 chloroformate de 2-adamantyle pour obtenir un intermédiaire (III.b)

25



dont on élimine le groupement protecteur Z par hydrogénolyse pour obtenir un intermédiaire (II.b)

30



35

que l'on acyle, par un réactif (IX) de formule $W-OC-(CH_2)_p-R_1$ dans lequel W représente le brome, le chlore ou un radical hydroxyle et R_1 a les significations mentionnées pour (I), excepté lorsque R_2 représente un hydroxyle, pour obtenir un

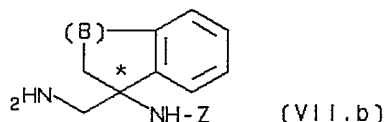
5 composé (I.b) correspondant, ou,

que l'on acyle par l'anhydride interne d'un diacide comme l'anhydride succinique pour obtenir un composé (I.b) correspondant dans lequel p a pour valeur 2 et R_1 est un radical $-CO-R_2$ dans lequel R_2 est hydroxyle, puis,

10 éventuellement à faire réagir l'acide ainsi obtenu avec la N-méthyl-D-glucamine pour en obtenir le sel d'addition correspondant,

- soit à condenser le N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophane (VI) dans le tétrahydrofurane avec une

15 arylcycloalkylamine (VII.b)



20 dans laquelle Z est un groupement protecteur comme le groupe benzyloxycarbonyl, pour obtenir un intermédiaire (III.b) dont on élimine le groupement Z pour obtenir un composé (II.b) puis que l'on acyle pour obtenir un composé de l'invention (I.b) tel que précédemment décrit.

25

30

35

5

10

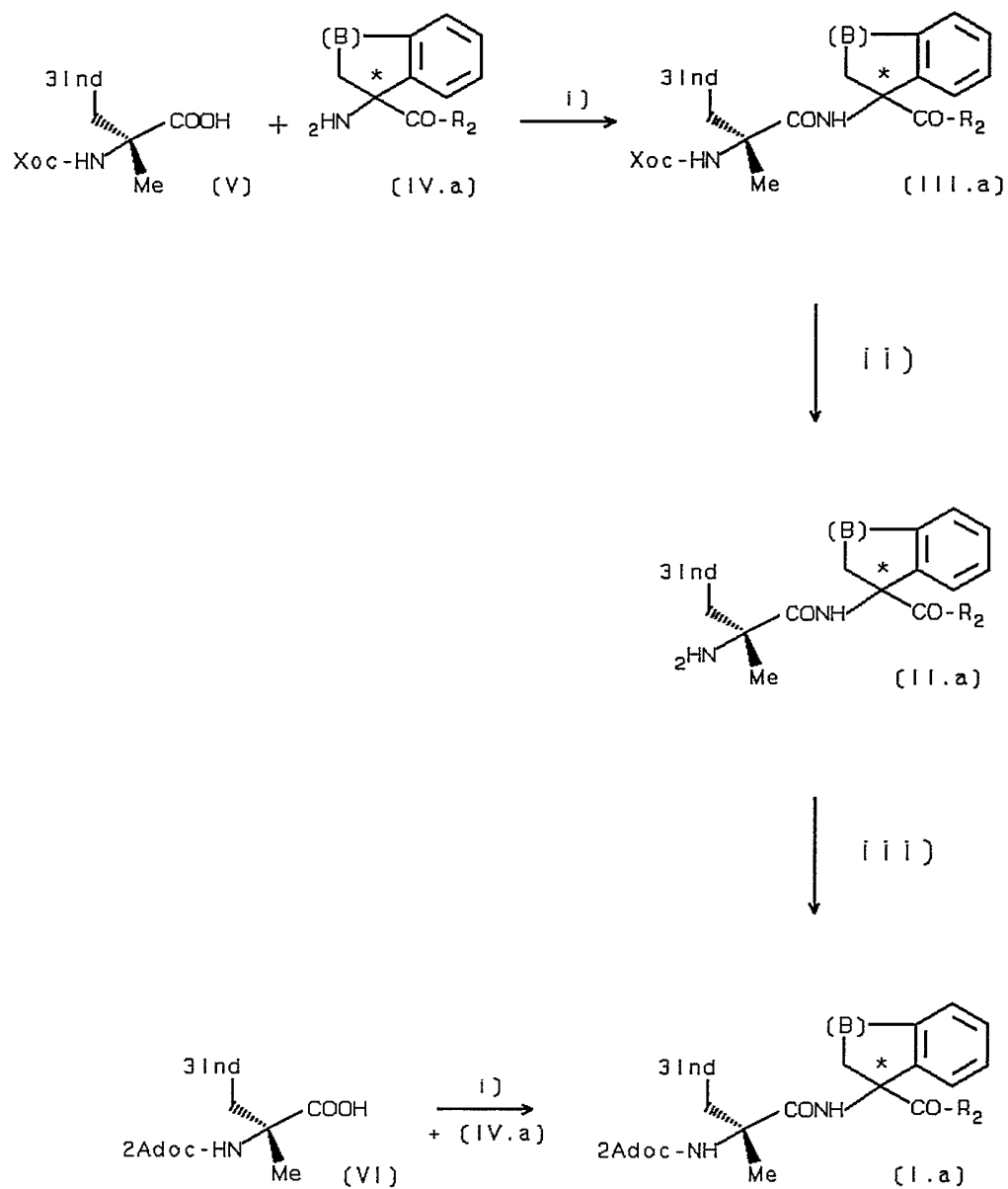
15

20

25

30

35

SCHEMA 1

5

10

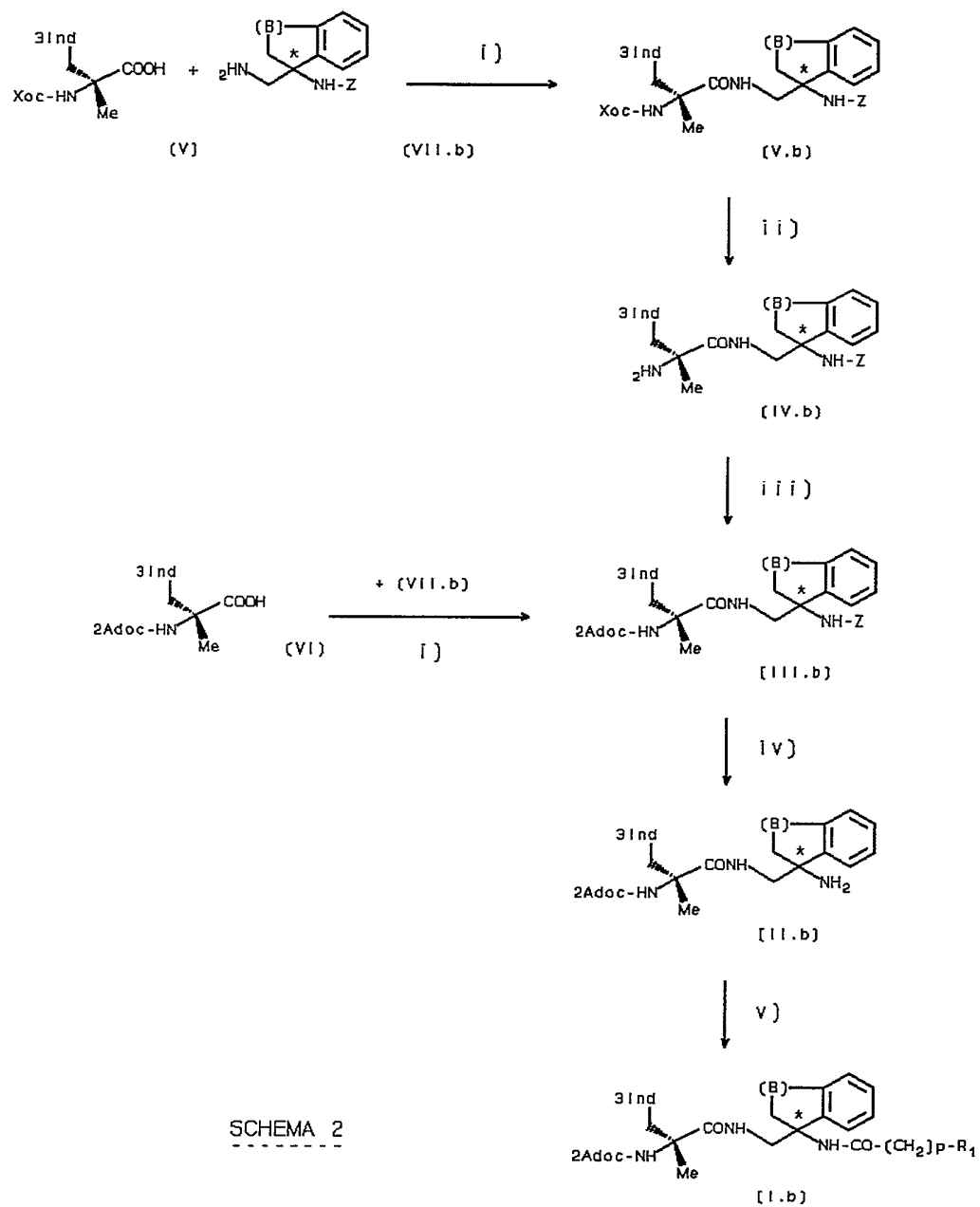
15

20

25

30

35



Tels que montrés aux schémas 1 et 2 les procédés préférés font intervenir pour préparer les composés (I.a) et (I.b) de l'invention :

- une réaction iii) de condensation du chloroformate de 2-adamantyle avec les intermédiaires aminés (II.a) ou (IV.b), pour préparer les composés (I.a) et (III.b),
- une réaction iv) d'hydrogénolyse sélective du groupe N-protecteur benzyloxycarbonyl d'un intermédiaire (III.b), pour préparer les composés (II.b),
- une réaction v) d'acylation des intermédiaire précurseurs (II.b), pour préparer les composés (I.b).

La mise en oeuvre des réactions iii) fait appel à des conditions standard connues de l'homme de l'art qui sont décrites entre autres par Geiger R. et Koenig W. (1980) dans "The peptides" vol. 3, p.3-136 (Gron E. - Meienhofer J., ed.) Academic Press, New-York. Parmi les différentes possibilités, on utilise celle qui consiste à faire réagir dans un solvant neutre et aprotique comme le tétrahydrofurane ou le chlorure de méthylène qui est préféré, des quantités équimoléculaires d'un intermédiaire aminé (II.a) ou (IV.b) avec le chloroformate de 2-adamantyle lui-même préparé à partir de 2-adamantanol comme il est décrit par exemple dans J. of Med. Chem. 1991, vol. 34, N°1 p. 411. Avantageusement, on ajoute au milieu réactionnel un équivalent de triéthylamine, la réaction s'effectuant à une température comprise entre - 10° et 10° C et plus favorablement à 0° C durant 16 heures environ; le produit étant finalement isolé par les méthodes habituelles et purifié par chromatographie sur silice.

30

La réaction d'hydrogénolyse iv) des intermédiaires (III.b) est réalisée en solution dans un solvant protique neutre, tel qu'un alcool primaire de point d'ébullition inférieur à 100° C et miscible à l'eau. L'éthanol est le solvant préféré, le catalyseur utilisé étant le charbon palladié à 5 ou 10 % activé de façon appropriée aux décarboxybenzylations. La réaction est complète après un délai de 2 à 24 heures sous une pression

d'hydrogène de 1 à 10 bars à une température comprise entre 20 et 70° C.

De préférence, en utilisant du charbon palladié à 10 % (p/p), on obtient des résultats satisfaisants sous une pression de 5
5 bars d'hydrogène, à 60° C et ce après 5 heures de réaction.

Egalement la réaction d'acylation v) fait appel à des méthodes connues qui consistent :

- lorsque dans le réactif (IX) $W-OC-(CH_2)_p-R_1$ W est le chlore
10 ou le brome, à faire réagir au reflux d'un solvant neutre aprotique, pour une mole d'intermédiaire (II.b) de 0,8 à 1,5 mole du réactif (IX), en présence de 1 à 3 moles de triéthylamine, à une température comprise entre 0 et 80° C durant 1 à 24 heures.

15 Avec le chlorure de méthylène qui est le solvant préféré, pour une mole de l'intermédiaire (II.b) on fait réagir 1,1 mole du réactif halogéné d'acylation en présence de 1,2 mole de triéthylamine, la réaction étant totale après 5 heures au reflux du solvant, et,

20 - lorsque dans le réactif (IX) $W-OC-(CH_2)_p-R_1$, W est hydroxyle, la fonction carboxylique est condensée avec la fonction amine du composé (II.b) selon des techniques bien connues dont on trouvera de nombreux exemples dans, entre autres, l'ouvrage de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Synthese von
25 peptide, vol. 15/1, quatrième édition, Georg Thieme Verlag, 1974, pages 533 à 538 et pages 836 à 845.

Ainsi, diverses techniques faisant appel à l'activation de la fonction carboxylique sont proposées pour réaliser cette condensation :

30 a) utiliser un agent de couplage qui peut être un diimide tel que le N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC), ou le N',N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) éventuellement en présence d'un additif comme, l'hydroxybenzotriazole (HOBT), le N-hydroxy-succinimide ou le N-hydroxyphthalimide, qui sont destinés à
35 éviter les réactions secondaires,

b) transformer préalablement la fonction carboxylique en un ester activé avec un phénol substitué comme le

pentafluorophénol, ou bien en un anhydride mixte activé par réaction avec un chloroformate d'alkyle ou d'aryle, le chloroformate d'isobutyle étant préféré,

c) toutefois, la méthode particulièrement préférée consiste à
5 utiliser comme agent de condensation le PyBroP (R) qui est l'hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium. Les conditions opératoires consistent alors à effectuer la réaction dans le tétrahydrofurane à 20 - 25° C en faisant réagir des quantités équimoléculaires d'intermédiaire aminé
10 (II.b) et du réactif acide (IX) en présence d'une quantité équimoléculaire ou un excès pouvant atteindre 50 % de PyBrop (R) et d'un excès (300 %) de triéthylamine.

La réaction est généralement complète après 16 heures de contact, le produit (I.b) obtenu étant alors isolé puis purifié
15 par chromatographie, et,

- lorsque le réactif d'acylation est un anhydride d'un diacide comme l'anhydride succinique le mode opératoire préféré consiste à faire réagir dans le tétrahydrofurane, une mole d'amine (II.b) avec une mole d'anhydride succinique en présence
20 d'une mole et demi de triéthylamine, la réaction étant complète après 4 à 8 heures de chauffage au reflux.

Egalement, un procédé de préparation des composés de l'invention (I.a) et (I.b) dans lesquels R_2 est hydroxyle
25 consiste à saponifier leurs analogues correspondants dans lesquels R_2 est un radical alkoxy.

A cet effet, la saponification est effectuée en milieu alcalin aqueux et en présence d'un solvant miscible à l'eau. On préfère une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium et en utilisant le
30 méthanol ou le dioxane comme solvants. La réaction s'effectue à 0° C sous agitation et durant de 1 à 24 heures selon la réactivité de l'ester à saponifier.

Après réaction totale du produit engagé, le milieu réactionnel est évaporé puis le produit résiduel est purifié généralement
35 par chromatographie sur silice.

Tels qu'ils viennent d'être décrits les précurseurs essentiels qui permettent la préparation des composés de l'invention (I.a)

et (I.b) sont respectivement les intermédiaires (II.a) et (IV.b) que l'on prépare par des méthodes qui sont représentées aux schémas 1 et 2. Elles consistent à condenser selon la réaction i) un dérivé de l' α -méthyl-R-tryptophane (V) et tel
5 que décrit par exemple dans Eur. J. Med. Chem. (1990) 25, p.57, dans lequel Xoc représente un groupement N-protecteur X-oxycarbonylé dans lequel X est un alkyl, aryl, ou encore polyaralkylalkyl, le radical t.butyl étant toutefois préféré pour donner des groupes protecteurs N-[(t-butyloxy)carbonyl]
10 (abréviation Boc), avec, soit un amino ester (IV.a) dans lequel R_2 est alkoxy inférieur, soit une diamine (VII.b) intermédiaire afin d'obtenir les pseudo dipeptides respectifs (III.a) et (V.a) puis d'en effectuer selon la réaction ii) la N-déprotection de leur séquence Xoc- milieu trifluoroacétique.
15 Avantageusement, la réaction de condensation i) est réalisée dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane ou le dioxane et en présence d'un agent de condensation comme le dicyclohexylcarbodiimide ou le carbonyldiimidazole ou encore et de préférence le PyBroP (R) précédemment mentionné.
20 De façon préférée la réaction de N-déprotection ii) est réalisée par la méthode de Sharp et Coll., JJ. Sharp, A.B. Robinson, M.D. Kamen, J.Am. Chem. Soc., 95, 6097 (1973), ("for the synthesis of Trp containing fragments, anisole containing 2% EDT (ethane dithiol) was employed during the TFA -N $^{\alpha}$
25 deprotection in order to suppress Indole alkylation")
pour éliminer sélectivement le groupe Boc en respectant la protection Z portée par l'autre partie de la molécule, et ce notamment lorsque Z est un groupement benzyloxycarbonyl.

30

35

5

10

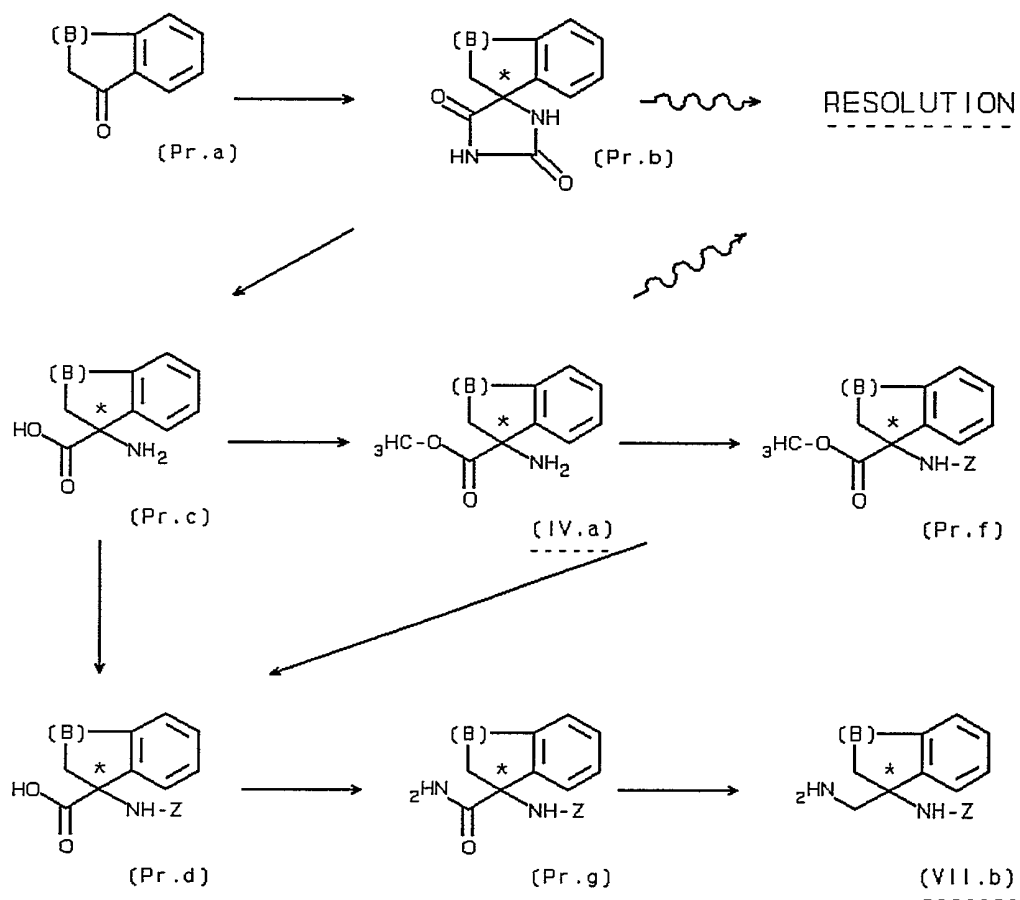
15

20

25

30

35



SCHEMA 3

Le schéma 3 montre les voies de préparation des intermédiaires amino esters (IV.a) et des diamines (VII.b) sous leurs formes racémiques et optiquement actives, qui consistent en une succession des synthèses connues de l'homme de l'art.

5

Ainsi, la préparation d'un amino ester (IV.a), à partir d'une cétone (Pr.a) consiste, par réaction avec un cyanure alcalin et le carbonate d'ammonium en milieu éthanolique, à en préparer la spiro-hydantoïne (Pr.b) qui peut être dédoublée en ses
10 énantiomères, par exemple selon le procédé décrit à la demande de brevet WO 92/08702, puis à pratiquer une hydrolyse en milieu aqueux, à une température voisine de 140° C en présence d'hydroxyde de sodium ou de baryum ou encore en présence d'acide sulfurique pour obtenir les α -amino acides (Pr.c) que
15 l'on estérifie par le méthanol en milieu acide pour obtenir les α -amino esters (IV.a) qui, sous leurs formes racémiques, peuvent être dédoublés en leurs énantiomères par formation de diastéréoisomères avec par exemple l'acide (R)-(-)-4-hydroxydinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,2,3]dioxaphosphépin-4-oxyde.

20

La préparation des diamines (VII.b) est avantageusement réalisée à partir des α -amino esters (IV.a) qui sont condensés avec un réactif approprié à inactiver temporairement la réactivité de la fonction amine comme par leur réaction avec le
25 chloroformate de benzyle pour préparer un composé (Pr. f) dont on saponifie la fonction ester pour obtenir un acide intermédiaire (Pr. d) dont on prépare l'amide correspondant (Pr. g) par réaction d'ammoniac sur un intermédiaire activé de l'acide qui, selon le procédé préféré est un anhydride mixte
30 obtenu par réaction préliminaire avec un chloroformate d'alkyle. Finalement la diamine intermédiaire (VII.b) est obtenue par réduction de la fonction carbamide de l'intermédiaire (Pr. g) au moyen d'un complexe d'hydrure métallique comme le borane-diméthylsulfure qui est l'agent
35 réducteur préféré.

La partie expérimentale qui suit décrit à titre non limitatifs les produits de l'invention, leurs intermédiaires, ainsi que leurs procédés de préparation.

Les techniques utilisées sont courantes à l'homme de l'art, ainsi la purification des produits est effectuée par des méthodes conventionnelles comme la cristallisation et/ou la chromatographie préparative sur colonne.

Pour cette dernière méthode (purification par chromatographie dans le texte des exemples) la technique de "chromatoflash" selon W. Clark Still et col., J. Org. Chem., 1978, 43, (14), 2933 est employée en utilisant un support de gel de silice de granulométrie 0,043-0,063 mm et un rapport quantitatif de produit à purifier par rapport au support de 1/20 à 1/100 selon les difficultés des séparations.

Les méthodes utilisées pour vérifier la pureté et la structure des composés obtenus sont :

- la chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaques de silice prêtes à l'emploi - épaisseur 0,25 mm - indicateur de fluorescence de 254 nm,

- la spectrographie de résonance magnétique nucléaire du proton qui, sauf spécifications, est enregistrée sur un appareil de 90 MHz, les produits étant solubilisés dans le deutérodiméthylsulfoxyde ou le deutérochloroforme. Les déplacements en ppm des principaux pics par rapport au tétraméthylsilane sont rapportés dans les exemples ainsi que leur attribution et la nature des signaux qui est exprimée de façon conventionnelle.

Dans nombre de cas, la nature amorphe et/ou la forte hygroscopicité des produits rend la détermination de leur point de fusion incertaine. Les températures alors indiquées correspondent, lors de la détermination par la méthode au tube capillaire, au début de la fusion qui est appréciée par un ramollissement du produit et pour la seconde valeur à la fusion totale qui correspond à l'état liquide de l'échantillon.

PARTIE EXPERIMENTALE

COMPOSES DE L'INVENTION

- 5 Exemple 1 : [1-[1-[N-(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-1-amino]-1-méthoxycarbonyl-indane. (I.a; (B) = -CH₂, R₂ = OCH₃, * = R,S)

Sous atmosphère d'azote à -15°C, dans une solution agitée de
10 3,0 g (7,57 mmoles) de N-2Adoc- α -méthyl-R-tryptophane (VI) préparé d'après Eur. J. Med. Chem (1990) 25, 53-60 dans 35 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 0,6 g (7,57 mmoles) de pyridine, puis, goutte à goutte une solution de 5,1g (111 mmoles) de fluorure cyanurique. On agite encore une heure
15 à -15°C et ajoute un mélange de 50 g de glace et de 50 g chlorure de méthylène. On filtre l'émulsion sur célite et après décantation lave la phase organique par de l'eau. On sèche et évapore in vacuo. On obtient 3,0 g de fluorure de N-2Adoc- α -méthyl-R-tryptophane brut qui est employé sans purification
20 dans l'étape suivante.

R.M.N.: (DMSO) δ = 8,15 (s large 1H échangeable); 7,8-6,9 (m 6H dont 1H échangeable); 4,7 (m 1H); 3,2 (s 2H); 2,2-1,0 (m 17H dont α méthyl à δ =1,55).

A 0°C, sous atmosphère d'azote, à une solution de 2,12 g (11,1
25 mmoles) de (R,S) 1-amino-1-méthoxycarbonyl-indane (IV.a; (B) = -CH₂-, R₂ = OCH₃) préparé d'après J. Med. Chem. (1988), 31 (1), 230-43, on ajoute 2,7 g (22,2 mmoles) de triéthylamine, puis goutte à goutte, une solution de 4,3 g (10,8 mmoles) du fluorure brut obtenu ci dessus en solution
30 dans 50 ml de chlorure de méthylène. Après 1h d'agitation, on chauffe le mélange 4 heures à la température du reflux, refroidit, lave par une solution N/10 de sulfate acide de potassium puis une solution de bicarbonate de sodium à 5 %.

La phase organique est séchée, évaporée sous vide. Le résidu
35 est chromatographié sur silice en éluant par un gradient

d'acétate d'éthyle dans le chlorure de méthylène. On obtient 3,5 g (Rdt = 56 %) de produit purifié. F = 102-115°C.

CCM : CH₂Cl₂/AcOEt 90/10 Rf = 0,62.

R.M.N.:(DMSO) δ = 8,40 (s large 1H échangeable); 7,65-7,45 (m 1H); 7,4-6,8 (m 10H dont 2H échangeables); 5,48 (d 1H); 4,75 (s 1H); 3,85 (d 1H); 3,63 (s 3H); 3,05-2,8 (m 4H); 2,6-1,2 (m 17H).

Analyse : C₃₄H₃₉N₃O₅, 3/4H₂O

Calc % : C 70,02 H 7,00 N 7,21 O 15,77

Tr.% : C 70,05 H 7,09 N 7,21 O 15,40

Exemple 2 : Acide [1-[1-[N-(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-1-amino]-1-indanyl-carboxylique. (I.a; (B) = -CH₂-, R₂ = OH, * = R,S)

15

A 0°C, sous atmosphère d'azote, à une solution de 1,7 g (3,0 mmoles) de l'ester préparé à l'exemple 1 dans 15 ml de dioxane, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,2 g (4,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 5 ml d'eau. On laisse remonter à la température du laboratoire et agite pendant cinq heures. On évapore le solvant in vacuo et reprend par 50 ml de chlorure de méthylène, lave par une solution N/10 de sulfate acide de potassium puis par une solution de chlorure de sodium saturée. On sèche, évapore sous vide puis chromatographie le résidu sur silice, en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient 1,2 g (Rdt = 72 %) de produit purifié.

CCM : CH₂Cl₂/MeOH 90/10 Rf = 0,5.

R.M.N.:(DMSO) δ = 11,0 (s 1H échangeable); 8,38 (s 1H échangeable); 7,55-6,70 (m 9H); 4,7 (s 1H); 4,3-2,8 (m 8H dont 2H échangeables); 2,3-1,0 (m 17H).

- Sel de N-méthyl-D-glucamine

A une solution de 1,11 g (2,0 mmoles) de l'acide obtenu ci dessus dans 50 ml d'éthanol anhydre, on ajoute une solution de 0,39 g (2,0 mmoles) de N-méthyl-D-glucamine dans 50 ml

d'éthanol. On porte le mélange au reflux puis après refroidissement évapore sous vide.

Le sel amorphe est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

F= 135-140°C.

5 Analyse: $C_{40}H_{44}O_{10}N_4 \cdot 4/3H_2O$

Calc.% : C 62,00 H 7,37 N 7,23 O 23,39

Tr.% : C 61,98 H 7,46 N 7,24 O 23,32

Exemple 3 : [1-[1-[N-(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-1-amino]-1-méthoxycarbonyl-tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène. (I.a; (B) = $-CH_2-CH_2-$, $R_2 = OCH_3$, * = R,S)

Le composé est préparé selon le protocole décrit à l'exemple 1 à partir de N-2adoc- α -méthyl-R-tryptophane et de (R,S) amino-1-méthoxycarbonyl-1-tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient de méthanol dans le chlorure de méthylène.

Rendement 93 %.

20 CCM : $CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5 Rf = 0,60.

R.M.M. ($CDCl_3$) : δ = 8,32 (s 1H échangeable); 7,7-7,45 (m 1H); 7,45-6,90 (m 10H dont 2 échangeables); 4,70 (s 1H); 3,70 (s 3 H); 3,55-3,3 (m 2H); 3,3-2,60 (m 2H); 2,60-2,20 (m 2H); 2,20-1,20 (m 19 H).

25

Exemple 4 : Sel de l'acide 3-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-indanyl]-amino]-3-oxo-propanoïque et de la N-méthyl-D-glucamine. (I.b; (B) = $-CH_2-$, p = 1, $R_1 = COOH$, * = R,S)

30

- stade 1 : 1-[1-[N-[(t.butyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-1-[(benzyloxycarbonyl)-amino]-indane. (V.b; X = Boc, (B) = $-CH_2-$, Z = $CO-O-CH_2-C_6H_5$, * = R,S)

A 0°C, sous atmosphère d'azote, 15,26 g (25,0 mmol) de N-Boc-

35 R- α -méthyl-R-tryptophane (V; Xoc = Boc) sont dissous dans 150

ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 7,58 g (75,0 mmoles) de triéthylamine et 7,41 g (25,0 mmoles) de (R,S) 1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane (VII.b; (B) = -CH₂-, Z = CO-O-CH₂-C₆H₅, * = R,S). On ajoute ensuite

5 goutte à goutte une solution de 11,66 g de PyBrop (25,0 mmoles) dans 100 ml de THF. Après 16h d'agitation on évapore sous vide et reprend par du chlorure de méthylène, lave par une solution N/10 de sulfate acide de potassium puis une solution de bicarbonate de sodium à 5 %.

10 On sèche, évapore sous vide puis chromatographie le résidu sur silice en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle dans du chlorure de méthylène. On obtient 6,41 g (Rdt = 43 %) de produit purifié sous forme d'une résine légèrement jaune.

CCM : CH₂Cl₂/AcOEt 80/20 Rf = 0,7.

15 R.M.N.: (DMSO) δ = 10,85 (d large 1H échangeable); 8,05 (s large 1H échangeable); 7,85 (s large 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 15H dont 1H échangeable); 5,1 (s 2H); 3,8-2,9 (m 4H); 2,9-2,6 (m 2H); 2,3-1,4 (m 14H dont tBut à δ = 1,50 et α Me à δ = 1,55).

Analyse : C₃₆H₄₂N₄O₅

20 Calc. % : C 71,82 H 7,10 N 7,98 O 13,10

Tr. % : C 71,90 H 7,05 N 7,90 O 13,10

- Stade 2 : 1-[(α -méthyl-R-tryptophyl)-aminométhyl]-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane. (IV.b; (B) = -CH₂-, Z = CO-O-

25 CH₂-C₆H₅, * = R,S)

A 0°C, sous atmosphère d'azote on mélange 4,96 g (10,0 mmoles) de l'intermédiaire obtenu au stade 1 précédent, 6 ml d'anisole et 0,15 ml d'éthane-dithiol.

Sous agitation, on verse peu à peu dans ce mélange 30 ml d'acide trifluoroacétique. Après 90 minutes on évapore sous vide et reprend l'huile jaune résiduelle du chlorure de méthylène. On lave par une solution de bicarbonate à 5% sépare la phase organique, sèche, évapore sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. on obtient 3,72 g (Rdt = 75 %) de produit purifié sous forme de résine jaune.

CCM : CH_2Cl_2 /Méthanol 90/10 Rf = 0,4.

R.M.N.: (DMSO) 8,15 (s large 1H échangeable); 7,65 (s large 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 15H dont 1H échangeable); 4,85 (s 2H); 3,7-2,9 (m 6H dont 2H échangeables); 3,0-2,7 (m 2H); 2,4-1,4 (m 5H).

- Stade 3 : [1-[N-(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-1-[(benzyloxycarbonyl)-amino]-indane. (III.b; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)

10 A 0°C, sous atmosphère d'azote, on ajoute 3,03 g (30 mmoles) de triéthylamine à une solution de 14,9 g (30 mmoles) de produit obtenu au stade 2 dans 200 ml de chlorure de méthylène. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 6,4 g (30 mmoles) de chloroformate de 2-adamantyle. Après 16h
15 d'agitation, on lave par une solution N/10 de sulfate acide de potassium puis une solution de bicarbonate de sodium à 5 %. On sèche, évapore sous vide, chromatographie le résidu sur silice, en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle dans du chlorure de méthylène. On obtient 14,0 g (Rdt = 69 %) de
20 produit purifié.

CCM : CH_2Cl_2 /AcOEt 80/20 Rf = 0,5.

R.M.N.: (CDCl_3) δ = 8,15-7,95 (d large 1H échangeable); 7,65-7,45 (m 1H); 7,6-6,7 (m 14H dont 1H échangeable); 6,05 (s 1H échangeable); 5,38 (s 1H échangeable); 5,05 (s 2H); 4,70 (s
25 1H); 4,0-2,2 (m 6H) 2,2-1,1 (m 19H).

- Stade 4 : 1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-indanyl]-amine. (II.b; (B) = $-\text{CH}_2-$, * = R,S)

30 Dans un petit réacteur étanche et équipé d'un système de chauffage, 8,8 g (11,85 mmoles) de l'intermédiaire du stade 3 sont dissous dans 50 ml d'éthanol anhydre et hydrogénés en présence de 0,126 g de charbon palladié à 10%, sous une pression de 5 bars à 60°C pendant 5 heures.
35 Après filtration et évaporation on reprend par du chlorure de méthylène et chromatographie sur silice en éluant par un

gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient après purification 5,4 g (Rdt = 84 %) de produit.

CCM : acétate d'éthyle/méthanol 95/5 Rf = 0,25

R.M.N.: (CDCl₃) δ = 8,55 (s 1H échangeable); 7,2-6,9 (m 9H);
 5 6,80-6,55 (t large 1H échangeable); 5,36 (s 1H échangeable);
 4,82 (s 1H); 3,70-2,60 (m 6H); 2,2 (s large 2H échangeables);
 2,1-1,2 (m 19H).

- Stade 5 : Ester éthylique de l'acide 3-[1-[1-[N-[(2-
 10 adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-
 indanyl]-amino]-3-oxo-propanoïque. (I.b; (B) = -CH₂-, p = 1, R₁
 = COO-C₂H₅, * = R,S)

A 0°C, sous atmosphère d'azote, on dissout 1,87 g (3,46 mmoles)
 de l'intermédiaire du stade 4 et 0,42 g (4,15 mmoles) de
 15 triéthylamine dans 50 ml de chlorure de méthylène. On ajoute
 goutte à goutte 0,57 g (3,8 mmoles) de l'ester éthylique du
 monochlorure de malonyl dans 20 ml de chlorure de méthylène.
 On laisse agiter une heure à cette température et chauffe 5
 heures à la température de reflux du mélange, refroidit, lave
 20 par de l'acide chlorhydrique normal, puis par de la soude
 normale et finalement par une solution saturée de chlorure de
 sodium.

On sèche, évapore sous vide, on chromatographie le résidu sur
 silice, en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure
 25 de méthylène. On obtient 1,5 g (Rdt = 65%) de résine incolore
 purifiée.

CCM : CH₂Cl₂/MeOH 98/2 Rf = 0,3.

R.M.N.: (CDCl₃) δ = 8,45 (s 1H échangeable); 7,7-6,9 (m 11H dont
 2H échangeables); 5,40 (d 1H échangeable); 4,80 (s 1H); 4,35-
 30 4,40 (s 2H); 3,95-3,05 (m 6H); 3,05-2,6 (m 2H); 2,6-1,35 (m
 19H); 1,25 (t dédoublé 3H).

- Stade 6 : Acide 3-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -
 méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amino]-3-oxo-
 35 propanoïque. (I.b; (B) = -CH₂-, p = 1, R₁ = COOH, * = R,S)

A 0°C, sous atmosphère d'azote, 1,5 g (2,3 mmoles) de l'ester éthylique obtenu au stade 5 précédent sont dissous dans 60 ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution d'hydroxyde de lithium hydraté N/10 et agite 5 heures à 0°C. On
 5 laisse remonter à température ambiante et acidifie par de l'acide citrique N. On évapore le solvant in vacuo et reprend par de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche, évapore sous vide. On chromatographie pour purification le résidu sur
 10 silice, en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène.

On obtient 0,85 g (Rdt = 59%) de meringue incolore.

CCM : CH₂Cl₂/MeOH 90/10 Rf = 0,05.

R.M.N.: (DMSO) δ = 10,95 (s 1H échangeable); 8,65 (s 1H
 15 échangeable); 8,4-7,9 (d large 1H échangeable); 7,6-6,6 (m 10H dont 1H échangeable); 4,70 (s 1H); 3,75-2,6 (m 8H); 2,4-1,0 (m 19H).

- Sel de N-méthyl-D-glucamine

A une solution de 0,9 g (1,436 mmoles) de l'acide obtenu
 20 précédemment dans 30 ml d'éthanol anhydre, on ajoute une solution de 0,280 g (1,436 mmoles) de N-méthyl-D-glucamine dans 25 ml d'éthanol. On porte le mélange à l'ébullition et après refroidissement on évapore sous vide. On obtient le sel désiré sous la forme d'une poudre blanche. F= 115-120°C.

25 Analyse: C₄₃H₅₉O₁₁N₅,H₂O

Calc.% : C 61,48 H 7,32 N 8,34 O 22,86

Tr.% : C 61,13 H 7,86 N 8,11 O 22,90.

Exemple 5 : Sel de l'acide 4-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)
 30 carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amino]-4-oxo-butanoïque et de la N-méthyl-D-glucamine. (I.b; (B) =-CH₂-,
 p = 2, R₁ = COOH, * = R,S)

Sous atmosphère d'azote, on agite pendant seize heures un
 35 mélange de 3,5 g (6,47 mmoles) de 1-[1-[N-[(2-adamantyloxy) carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amine

(exemple 3, stade 4), de 0,98 g (9,7 mmoles) de triéthylamine et de 0,97 g (9,7 mmoles) d'anhydride succinique dans 75 ml de tétrahydrofurane. On chauffe ensuite à la température de reflux du mélange pendant 5 heures, puis évapore sous vide et reprend

5 par de l'acétate d'éthyle, lave par une solution N/10 de sulfate acide de potassium, sèche, évapore sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène.

10 On obtient 2,70 g (Rdt = 65%) d'acide 4-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amino]-4-oxo-butanoïque sous forme d'une poudre blanche.

CCM: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1 Rf = 0,6.

CCM: CH₂Cl₂/MeOH 90/10 Rf = 0,1.

15 R.M.N.: (DMSO) δ = 10,65 (d 1H échangeable); 8,98 (s large 1H échangeable); 7,65-6,9 (m 10H dont 1 échangeable); 6,75 (s large 1H échangeable); 5,72 (s large 1H échangeable); 4,72 (s 1H); 3,65-3,05 (m 4H); 3,05-2,65 (m 2H); 2,6-2,1 (m 6H); 2,1-1,1 (m 17H).

20 - Sel de N-méthyl-D-glucamine

A une solution de 1,92 g (3,0 mmoles) de l'acide obtenu dans 75 ml d'éthanol anhydre, on ajoute une solution de 0,585 g (3,0 mmoles) de N-méthyl-D-glucamine dans 75 ml d'éthanol. On porte le mélange à l'ébullition et après refroidissement on évapore

25 sous vide.

On obtient le sel sous la forme d'une poudre blanche.

F= 115-120°C.

Analyse: C₄₄H₆₁O₁₁N₅; 2H₂O

Calc.% : C 60,60 H 7,51 N 8,03 O 23,85

30 Tr.% : C 60,97 H 7,43 N 8,01 O 23,59

Exemple 6 : Sel de l'acide 4-[(1R)-1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amino]-4-oxo-butanoïque et de la N-méthyl-D-glucamine. (I.b; (B) = -CH₂-,

35 p = 2, R₁ = COOH, * = R)

- Stade 1: 1-[[N-[(t.butyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-(1R)-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane. (V.b; X = Boc, (B) = -CH₂-, Z = CO-O-CH₂-C₆H₅, * = R)

Le composé est préparé comme décrit à l'exemple 4 - stade 1 à
 5 partir de 3,75 g (9,45 mmoles) de N-Boc- α -méthyl-R-tryptophane
 et 2,8 g (25 mmoles) de (1R)-1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane (VII.b; (B) = -CH₂-, Z = CO-O-CH₂-C₆H₅, * = R). On purifie le produit brut par chromatographie
 sur silice, en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle dans
 10 du chlorure de méthylène. On obtient 2,2 g (Rdt = 34 %) de
 résine légèrement jaune.

CCM : CH₂Cl₂/AcOEt 80/20 Rf = 0,7.

R.M.N.: (DMSO) δ = 10,85 (d large 1H échangeable); 8,05 (s large
 1H échangeable); 7,85 (s large 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 15H
 15 dont 1H échangeable); 5,1 (s 2H); 3,8-2,9 (m 4H); 2,9-2,6
 (m 2H); 2,3-1,4 (m 14H dont tBut à δ = 1,50 et α Me à δ = 1,55).

Analyse : C₃₆H₄₂N₄O₅

Calc% : C 71,82 H 7,10 N 7,98 O 13,10

Tr.% : C 71,90 H 7,05 N 7,90 O 13,10

20

- Stade 2 : 1-[(α -méthyl-R-tryptophyl)-aminométhyl]-(1R)-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane. (IV.b; (B) = -CH₂-, Z = CO-O-CH₂-C₆H₅, * = R)

Le composé est préparé par traitement du produit obtenu au
 25 stade précédent selon le mode opératoire décrit à l'exemple 4 -
 stade 2. Après purification chromatographique on obtient 1,24
 g (Rdt = 75 %) de résine.

CCM : CH₂Cl₂/Méthanol 90/10 Rf = 0,4.

R.M.N.: (DMSO) δ = 8,15 (s large 1H échangeable); 7,65 (s large
 30 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 15H dont 1H échangeable); 4,85 (s
 2H); 3,7-2,9 (m 6H dont 2H échangeables); 3,0-2,7 (m 2H); 2,4-
 1,4 (m 5H).

- Stade 3 : 1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-(1R)-1-(benzyloxycarbonylamino)-
 35 indane. (III.b; (B) = -CH₂-, Z = CO-O-CH₂-C₆H₅, * = R)

A 0°C, sous atmosphère d'azote, à partir de 2,34 g (4,71 mmoles) de composé du stade précédent que l'on traite selon le mode opératoire de l'exemple 4 - stade 3 on obtient après purification chromatographique 2,2 g (Rdt = 69 %) de produit.

5 CCM : CH₂Cl₂/AcOEt 80/20 Rf = 0,5.

R.M.N.: (CDCl₃) δ=8,15-7,95 (d large 1H échangeable); 7,65-7,45 (m 1H); 7,6-6,7 (m 14H dont 1H échangeable); 6,05 (s 1H échangeable); 5,38 (s 1H échangeable); 5,05 (s 2H); 4,70 (s 1H); 4,0-2,2 (m 6H) 2,2-1,1 (m 19H).

10

- Stade 4 : (1R)-1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]-α-méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amine. (II.b; (B) =-CH₂-, * = R)

Dans un petit réacteur on hydrogène 2,2 g (3,26 mmoles) du composé obtenu au stade 3 précédent dans des conditions identiques à celles décrites à l'exemple 4 - stade 4. On obtient finalement 1,3 g (Rdt = 96 %) de produit.

CCM : acétate d'éthyle/méthanol 95/5 Rf = 0,25

15 R.M.N.: (CDCl₃) δ= 8,55 (s 1H échangeable); 7,2-6,9 (m 9H);
20 6,80-6,55 (t large 1H échangeable); 5,36 (s 1H échangeable);
4,82 (s 1H); 3,70-2,60 (m 6H); 2,2 (s large 2H échangeables);
2,1-1,2 (m 19H).

25 - Stade 5 : Acide 4-[(1R)-1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]-α-méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amino]-4-oxo-butanoïque . (I.b; (B) =-CH₂-, p = 2, R₁ = COOH, * = R)

Sous atmosphère d'azote, on agite pendant seize heures un mélange de 1,7 g (3,14 mmoles) de l'amine obtenue au stade 4 précédent, de 0,477 g (4,71 mmoles) de triéthylamine et de 0,47 g (4,71 mmoles) d'anhydride succinique dans 60 ml de tétrahydrofurane. On chauffe ensuite à la température de reflux du mélange pendant 6 heures, on ajoute alors 0,200 g (1,6 mmoles) de 4-diméthylaminopyridine puis évapore sous vide et reprend par de l'acétate d'éthyle, lave par une solution N/10
35 de sulfate acide de potassium, sèche, évapore sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant

par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient 1,30 g (Rdt = 65%) de produit purifié sous forme de poudre blanche.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/9/1 Rf = 0,6.

5 CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 Rf = 0,1.

R.M.N.: (DMSO) δ = 10,65 (d 1H échangeable); 8,98 (s large 1H échangeable); 7,65-6,9 (m 10H dont 1 échangeable); 6,75 (s large 1H échangeable); 5,72 (s large 1H échangeable); 4,72 (s 1H); 3,65-3,05 (m 4H); 3,05-2,65 (m 2H); 2,6-2,1 (m 6H); 2,1-1,1 (m 17H).

- Sel de N-méthyl-D-glucamine

A une solution de 1,2 g (2,0 mmoles) de l'acide précédent dans 50 ml d'éthanol anhydre, on ajoute une solution de 0,390 g (2,0 mmoles) de N-méthyl-D-glucamine dans 75 ml d'éthanol. On porte le mélange à l'ébullition et après refroidissement on évapore sous vide. Le sel est obtenu sous forme d'une poudre blanche. F= 90-97°C.

Analyse: $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{O}_{11}\text{N}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calc.% : C 60,60 H 7,51 N 8,03 O 23,85

20 Tr.% : C 60,97 H 7,43 N 8,01 O 23,59

Exemple 7 : Sel de l'acide 4-[1-[1-[N-[(2adamantyloxy)

carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-1-amino-4-oxo-butanoïque et de la N-méthyl-D-glucamine. (I.b; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, p = 2, $\text{R}_1 = \text{COOH}$, * = R,S)

- Stade 1 : 1-[1-[N-[(t.butyloxy)carbonyl]- α -méthyl-tryptophyl]-aminométhyl]-1-[(benzyloxycarbonyl)-amino]-tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène. (V.b; X = Boc, (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)

La réaction est réalisée selon le mode opératoire de l'exemple 4 - stade 1 à partir de 15,26 g (25,0 mmoles) de N-Boc- α -méthyl-R-tryptophane et 9,96 g (25 mmoles) de (R,S) 1-aminométhyl-1-[(benzyloxycarbonyl)-amino]-tétrahydro-1,2,3,4-

naphtalène (VII.b; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S).

On obtient 10,23 g (Rdt = 67 %) de résine incolore.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 Rf = 0,75.

R.M.N.: (DMSO) δ = 10,65 (d large 1H échangeable); 8,15 (s large
5 1H échangeable); 7,80 (s large 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 15H
dont 1H échangeable); 4,8 (s 2H); 3,7-2,9 (m 6H); 2,9-2,6 (m
2H); 2,3-1,4 (m 16H dont tBut à δ = 1,42 et αMe à δ = 1,5).

Analyse : $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$

Calc% : C 71,82 H 7,10 N 7,98 O 13,10

10 Tr.% : C 71,90 H 7,05 N 7,90 O 13,10

- Stade 2 : 1-[(α -méthyl-R-tryptophyl)-aminométhyl]-1-
(benzyloxycarbonylamino)-tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène. (IV.b;
(B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S) .

15 La réaction est réalisée selon le mode opératoire de l'exemple
4 - stade 2 à partir de 12,2 g (20 mmoles) du composé préparé
au stade précédent. On obtient après purification 8,17 g (Rdt
= 80 %) de résine transparente légèrement jaune.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Méthanol}$ 90/10 Rf = 0,4.

20 R.M.N.: (DMSO) 8,05 (s large 1H échangeable); 7,75 (s large 1H
échangeable); 7,6-6,7 (m 15H dont 1H échangeable); 4,85 (s 2H);
3,7-2,9 (m 6H dont 2H échangeables); 2,9-2,6 (m 2H); 2,3-1,2
(m 7H).

25 - Stade 3 : [1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-
tryptophyl]-aminométhyl]-1-[(benzyloxycarbonyl)-amino]-
tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène. (III.b; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-$
 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S) .

La réaction est réalisée selon l'exemple 4 - stade 3 à partir
30 de 1,53 g (3,0 mmoles) de l'intermédiaire obtenu au stade
précédent. On obtient 1,59 g (Rdt = 77 %) de produit purifié.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 Rf = 0,8.

R.M.N.: (DMSO) δ = 10,85 (d large 1H échangeable); 8,05 (s large
1H échangeable); 7,75 (s large 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 14H);
35 4,9 (s 2H); 4,72 (s 1H); 3,7-2,9 (m H dont 1H échangeable à δ
= 3,3); 2,9-2,6 (m 2H); 2,3-1,2 (m 21H).

- Stade 4 : [1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-]-1-amine.
(II.b; (B) = -CH₂-CH₂-, * = R,S)

3,5 g (5,08 mmoles) de l'intermédiaire obtenu au stade 3
5 précédent sont hydrogénés comme décrit à l'exemple 4 - stade 4.
On obtient 1,69 g (Rdt = 60 %) de produit purifié.
CCM : acétate d'éthyle/méthanol 90/10 Rf = 0,5.
R.M.N.: (DMSO) δ = 10,84 (s 1H échangeable); 7,6-6,7 (m 10H
dont 1H échangeable); 4,7 (s 1H); 4,3 (s large 2H
10 échangeables); 3,6-2,55 (m 6H); 2,2-1,2 (m 21H).

- Stade 5 : Acide 4-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-1-amino]-4-oxo-butanoïque. (I.b; (B) = -CH₂-CH₂-, R₁ = COOH, p = 2,
15 * = R,S)

Le produit est préparé tel que décrit à l'exemple 5 à partir de
1,68 g (3,03 mmoles) de l'intermédiaire préparé au stade 4
précédent, de 0,46 g (4,54 mmoles) de triéthylamine et de 0,303
g (3,03 mmoles) d'anhydride succinique dans 15 ml de
20 tétrahydrofurane. On obtient 0,84 g (Rdt = 42%) de produit
sous forme de mousse incolore.

CCM : CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80/18/2 Rf = 0,8.

R.M.N.: (DMSO) δ = 10,85 (d large 1H échangeable); 8,0 (t large
1H échangeable); 7,5-6,7 (m 10H 1 échangeable); 6,55 (s large
25 1H échangeable); 4,85 (s large 1H échangeable); 4,65 (s 1H);
3,6-2,9 m 6H); 2,3-2,1 (m 4H); 2,1-1,1 (m 21H).

- Sel de N-méthyl-D-glucamine

A une solution de 0,65 g (1 mmole) de l'acide précédent, dans
25 ml d'éthanol anhydre, on ajoute une solution de 0,195 g
30 (1 mmole) de N-méthyl-D-glucamine dans 25 ml d'éthanol. On
porte le mélange à l'ébullition et après refroidissement on
évapore sous vide. Le sel désiré est obtenu sous forme d'une
poudre blanche. F = 145-150°C.

Analyse : C₄₅H₆₃O₁₁N₅; 2,5H₂O

35 Calc.% : C 60,39 H 7,67 N 7,82 O 24,15

Tr.% : C 60,62 H 7,71 N 7,56 O 24,11

Exemple 8 : Sel de l'acide 4-[(1R)-1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-1-amino-4-oxo-butanoïque et de la N-D-glucamine. (I.b; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, p = 2, $\text{R}_1 = \text{COOH}$, * = R)

5

- Stade 1 : (1R) 1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-1-[(benzyloxycarbonyl)-amino]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène. (III.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R)

10 Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit à l'exemple 4 - stade 1 à partir de 6,0 g (15,15 mmoles) de N-2Adoc- α -méthyl-R-tryptophane (VI) et de 4,7 g (15,15 mmoles) de (R)-1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène (VII.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R). On obtient après purification par chromatographie sur silice en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle dans le chlorure de méthylène 3,6 g (Rdt = 35 %) de composé.

CCM : CH_2Cl_2 /Acétate d'éthyle 80/20 Rf = 0,80

20 - Stade 2 : (1R) [1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-1-amine (II.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, * = R).

On soumet à l'hydrogénéolyse 3,6 g (5,23 mmoles) du composé obtenu au stade précédent selon le mode opératoire décrit à l'exemple 4 - stade 4. On obtient 2,9 g (Rdt = 100 %) de composé)

CMM : CH_2Cl_2 /MeOH 95/5 Rf = 0,25

- Stade 3 : Acide 4-[(1R)-1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl-R-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-1-amino-4-oxo-butanoïque. (I.b;

(B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, p = 2, $\text{R}_1 = \text{COOH}$, * = R)

On fait réagir le composé obtenu au stade précédent avec 0,79 g (7,85 mmoles) d'anhydride succinique selon le mode opératoire de l'Exemple 7 - stade 5.

Après purification par chromatographie sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans le chlorure de méthylène, on obtient 1,95 g (Rdt = 57 %) de produit.

CMM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/2 $R_f = 0,10$

- 5 R.M.N. : identique au composé racémique correspondant (exemple 7 - stade 5).

- Sel de N-méthyl-D-glucamine

Le composé est préparé tel que décrit à la salification effectuée à l'exemple 7 - stade 5.

- 10 Analyse : $\text{C}_{45} \text{H}_{63} \text{N}_5 \text{O}_{11}, 4\text{H}_2\text{O}$

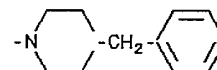
Calc.% : C 58,62 H 7,76 N 7,60 O 26,03

Tr.% : C 58,67 H 7,69 N 7,38 O 26,26

Exemple 9 : [4-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl]-

- 15 R-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-1-amino]-4-oxo]-[1-[N-[1-(4-benzyl)pipéridyl]]]-butanoyle

(I.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $p = 2$, $*$ = R,S, $R_2 =$



Dans un réacteur protégé de l'humidité on mélange dans 60 ml de
20 tétrahydrofurane anhydre 4,0 g (7,20 mmoles) de l'amine intermédiaire II-b préparée à l'exemple 7 - stade 4, avec 2,2 g (21,60 mmoles) de triéthylamine, 1,99 g (7,20 mmoles) d'acide [1-(4-benzyl)pipéridyl]-4-oxo-butanoïque et 3,36 g (8,65 mmoles) de PyBrop.

- 25 Le mélange est agité 16 h à 20-25° C puis évaporé sous vide. Le résidu est repris par 100 ml de chlorure de méthylène, lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée, évaporée puis le résidu est purifié par chromatographie sur silice. On obtient 6,5 g (Rdt = 65 %) de
30 produit purifié sous forme amorphe.

CCM : Acétate d'éthyle/MeOH $R_f = 0,80$

CCM : Acétate d'éthyle $R_f = 0,65$

- R.M.M. : (DMSO) $\delta = 9,75$ (s 1H échangeable); 7,75-7,45 (m 2H échangeables); 7,45-6,9 (m 14H); 5,78 (s 1H échangeable); 4,8
35 s 1H, 4,7-3,7 m 2H; 3,6-2,15 (m 14H); 2,15-0,8 (m 26H)

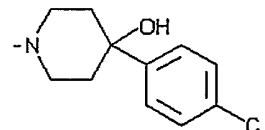
Analyse : $\text{C}_{50} \text{H}_{61} \text{N}_5 \text{O}_5, \text{CH}_3\text{COOCH}_3, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Calc. % : C 71,34 H 7,76 N 7,70 O 13,20

Tr. % : C 71,45 H 7,64 N 7,85 O 13,06

Exemple 10 : [4-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl]-
5 R-tryptophyl]-aminométhyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtyl]-1-amino]-
4-oxo]-[1-[N-[1-(4-p.chlorophényl-4-hydroxy)pipéridyl]]]-
butanoyle

(I.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, p = 2, * = R,S, R₂ =



10

Le produit est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 8 précédent à partir de 5,0 g (9,0 mmoles) d'amine (exemple 7 - stade 4) et de 2,8 g (9,0 mmoles) d'acide [1-(4-p.chlorophényl-4-hydroxy)-pipéridyl]-butanoïque.

15 On obtient après purification 3,5 g de produit (Rdt = 46 %)

CCM : Acétate d'éthyle. Rf = 0,39

R.M.N.: (DMSO) δ = 9,45 (s 1H échangeable); 7,75-7,5 (m 2H échangeables); 7,5-6,8 (m 13H) 5,13 (s/1H échangeable); 4,70 (s 1H); 4,5-2,95 (m 6H); 2,9-2,1 (m 9H); 2,1 -1,1 (m 25H).

20 Analyse : C₄₉ H₅₈ Cl N₅ O₆, 3/4 H₂O

Calc. % : C 68,28 H 6,96 N 8,12 O 12,53 Cl 4,11

Tr % : C 68,24 H 7,05 N 7,89 O 12,78 Cl 4,06

Exemple 11 : [N-[1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -méthyl]-
25 R-tryptophyl]-aminométhyl]-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl]-[2-(5-
1H-tétrazolyl)]-acétamide.(I.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, p = 1,
* = R,S, R₁ = 1 H-tétrazol-5-yl)

Le composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 9
30 à partir de 4,0 g (7,2 mmoles) d'amine (Exemple 7 - stade 4) et
de 1,1 g (8,65 mmoles) d'acide -1H-tétrazole-acétique préparé
selon Nucleic Acids Research (1985) Vol 13, 23 8525-26.

On obtient après purification chromatographique 2,8 g de
produit (Rdt = 58 %)

35 CCM : Acétate d'éthyle/MeOH 90/10 Rf = 0,62

R.M.N. : (DMSO) δ = 10,9 (s 1H échangeable); 8,20 (s 1H échangeables); 8,05 (s 1H échangeables); 7,2-6,8 (m 9H); 5,80 (s 1H échangeable); 5,30 (s 1H échangeable); 4,65 (s 1H); 3,95-3,05 (m 6H); 3,0-2,6 (m 2H); 2,55-1,1 (m 21 H)

5

PREPARATIONS

Préparation 1

- Stade 1 : **Acide 1-(benzyloxycarbonylamino)-indanyl-1-carboxylique.** (Pr.d; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)

Sous atmosphère d'azote et à une température toujours inférieure à 2°C, on dissout 30 g (169,3 mmoles d'acide 1-amino-1-indanyl-carboxylique (Pr.c; B = $-\text{CH}_2-$, * = R,S) dans une solution de 300 ml de dioxane et 150 ml d'eau en ajustant le pH à 10,2 au moyen de soude normale. Dans cette solution on ajoute goutte à goutte 57,8 g (338,6 mmoles) de chloroformate de benzyle dans 100 ml de dioxane, en maintenant le pH entre 7,8 et 8,2 à l'aide de soude normale ajoutée au moyen d'un pHstat. L'addition dure 4 heures.

On acidifie par 250 ml d'acide chlorhydrique normal et extrait par de l'acétate d'éthyle (2 fois par 250 ml), lave par une solution saturée de chlorure de sodium sèche puis évapore sous vide.

Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient 26,5 g (Rdt = 50 %) de poudre blanche.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 Rf = 0,4.

R.M.N.: (DMSO) δ = 8,3 (s large 1H échangeable); 7,4-7,0 (m 9H); 6,62 (s large 1H échangeable); 5,10 (s 2H); 3,2-2,2 (m 4H).

30

- stade 2 : **(R,S) 1-carbamoyl-1-(benzyloxy-carbonylamino)-indane.** (Pr.g; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)

A -15°C et sous atmosphère d'azote, 26,5 g (85 mmoles) de l'acide obtenu au stade précédent sont dissous dans 400 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 17,2 g (170 mmoles) de N-méthylmorpholine et agite pendant 30 minutes. On ajoute

35

ensuite, goutte à goutte 23,25 g (85 mmoles) de chloroformate d'isobutyle en solution dans 80 ml de chlorure de méthylène. On agite à -20°C pendant 2 heures et fait barboter un courant d'ammoniac gazeux dans la solution. On laisse encore 1 heure 30 minutes sous agitation à -15°C, et laisse remonter à température ambiante.

On lave la phase organique par une solution N/10 de sulfate acide de potassium puis une solution de bicarbonate de sodium à 5 %. On sèche, évapore sous vide, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient 22,1 g (Rdt = 85 %) de poudre blanche.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 $R_f = 0,60$.

R.M.N.: (CDCl_3) $\delta = 7,4-7,0$ (m 9H); 6,18 (s large 1H échangeable); 6,0-5,5 (s large 2H échangeables); 5,20 (s 2H); 3,2-2,3 (m 4H).

- Stade 3 : (R,S) 1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane. (VII.b; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)

A 0°C et sous atmosphère d'azote, 24,8 g (80 mmoles) de l'amide obtenu au stade précédent sont dissous dans 350 ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte 20,23 g (26,6 mmoles) de borane-diméthylsulfure en solution dans 30 ml de THF anhydre. On laisse revenir à la température ambiante et on chauffe trois heures à la température de reflux du mélange.

La réaction est refroidie, et on ajoute goutte à goutte 250 ml de méthanol. On porte au reflux 1 heure, refroidit et ajoute 100 ml d'éther chlorhydrique 4N. On agite pendant deux heures et évapore, chromatographie le résidu sur silice, en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène.

On obtient (Rdt = 59 %) de résine incolore.

CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 $R_f = 0,2$.

R.M.N.: (DMSO) $\delta = 7,59$ (s large 1H échangeable); 7,4-7,0 (m 9H); 5,62 (s large 2H échangeables); 4,95 (s 2H); 3,4-3,2 (m 2H); 3,05-2,6 (m 2H); 2,6-2,0 (m 2H).

Préparation 2

- Stade 1 : Acide (R,S) 1-(1-(benzyloxy-carbonylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl)-carboxylique. (Pr.d; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ * = R,S)

- 5 Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit à la préparation 1 - stade 1 à partir d'acide 1-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylique (Rdt = 50% - huile)
CCM : $\text{H}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 Rf = 0,35.
R.M.N.: (DMSO) δ = 8,3 (s large 1H échangeable); 7,4-7,0 (m 9H);
10 6,62 (s large 1H échangeable); 5,10 (s 2H); 3,2-2,2 (m 4H).

- Stade 2 : (R,S) 1-carbamoyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène. (Pr.g; (B) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$,
Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)

- 15 Le composé est préparé à partir de l'acide obtenu au stade précédent, avec un rendement de 71% en utilisant le mode opératoire de la préparation 1 - stade 2.
CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 Rf = 0,60.
R.M.N.: (DMSO) δ = 7,6-6,7 (m 11H dont 2H échangeable); 6,6-6,3
20 (s 1H échangeable); 4,95 (s 2H); 2,9-2,6 (m 2H); 2,4-1,6 (m 4H).

- stade 3 : (R,S) (1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène . (VII.b; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$,

- 25 Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R,S)
Produit préparé par réduction de l'amide obtenu au stade précédent en utilisant le mode opératoire de la préparation 1 - stade 3. Rdt = 44%.
CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 Rf = 0,2.
30 R.M.N.: (DMSO) δ = 7,5-7,0 (m 9H); 6,9 (s 1H échangeable); 4,9 (s 2H); 3,7 (s large 3H dont 2 échangeables); 2,9-2,45 (m 3H); 2,4-1,5 (m 4H).

Préparation 3

- 35 - Stade 1 : (R)-1-(1-méthoxycarbonyl)-indanyl-amine. (IV.a) (B) = $-\text{CH}_2-$, * = R)

Dans 320 ml de n-propanol on dissout d'une part 16,0 g (83,7 mmoles) de (R,S)-1-(1-méthoxycarbonyl)-indanyl-amine et d'autre part 29,0 g (83,7 mmoles) d'acide (R)-(-)-4-hydroxydinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphépin-4-oxyde
5 sont mis en suspension dans 320 ml de n-propanol. La solution et la suspension sont chauffées à la température du reflux et sont mélangées. L'acide incomplètement dissous passe en solution. On laisse refroidir puis amorce la cristallisation par les moyens habituels et le cas échéant avec une amorce du
10 diastéréoisomère préparé dans un essai précédent.

Au refroidissement il se forme un précipité que l'on filtre puis que l'on redissout dans 1,5 litre de n-propanol bouillant. On laisse refroidir, filtre. On échange l'anion sur une colonne IRA 400 sous forme Cl^- (5 moles). On obtient 5,50 g de
15 chlorhydrate de l'énantiomère de l'amine (Rdt = 58 %).

On a déterminé la chiralité absolue par hydrolyse de l' α -chymotrypsine, à 37°C. L'isomère obtenu est transformé en son amide correspondant par réaction avec le chlorure de camphanyle, qui est caractérisé sur plaque, l'éluent étant un
20 mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 60/40 (R_f = 0,36 isomère R) (R_f = 0,45 isomère S).

- Stade 2 : Ester méthylique de l'acide (1R)-1-(benzyloxy-carbonylamino)-1-indanyl-carboxylique. (Pr.f; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z =
25 $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R)

A 0°C, sous atmosphère d'azote, à une solution de 4,6 g (24 mmoles) de l'ester méthylique précédent et de 7,3 g (72,18 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de THF, on ajoute en agitant une solution de 2,83 g (26,5 mmoles) de chloroformate
30 de benzyle dans 50 ml de toluène. On laisse 20 heures à température ambiante. Après refroidissement la solution est filtrée puis lavée rapidement par une solution N/10 de sulfate acide de potassium puis une solution de bicarbonate de sodium à 5 %.

On sèche, évapore sous vide puis chromatographie le résidu sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient 5,6 g (Rdt = 72 %) de résine incolore. CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 R_f = 0,85.

- 5 R.M.N.: (CDCl_3) δ = 7,5-6,95 (m 9H); 5,72 (s 1H échangeable); 5,2 (s 2H); 3,65 (s 3H); 3,0-2,6 (m 2H); 2,4-1,8 (m 2H).

- Stade 3 : **Acide (1R)-1-(benzyloxy-carbonylamino)-indanyl-1-carboxylique**. (Pr.d; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO-O-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R)

- 10 A 0°C, sous atmosphère d'azote, 5,6 g (17,2 mmoles) d'ester méthylique obtenu au stade précédent sont dissous dans 25 ml de dioxane. On ajoute goutte à goutte 13 ml d'une solution de 1,08 g (25,75 mmoles) d'hydroxyde de lithium hydraté et agite 5 heures à 100°C. On laisse remonter à température ambiante et
15 évapore sous vide. On reprend par du chlorure de méthylène, lave par une solution de sulfate acide de potassium N/5, sèche et évapore le solvant in vacuo.

Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient
20 4,05 g (Rdt = 75 %) de résine incolore.

CCM : $\text{H}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,25.

R.M.N.: (DMSO) δ = 8,3 (s large 1H échangeable); 7,4-7,0 (m 9H); 6,62 (s large 1H échangeable); 5,10 (s 2H); 3,2-2,2 (m 4H).

- 25 - Stade 4 : **(1R)-1-carbamoyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane** (Pr.g; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO-O-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R)

Le produit est obtenu selon le mode opératoire de la préparation 1 - stade 2 à partir de l'acide obtenu au stade précédent. Rdt = 97%.

- 30 CCM : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 R_f = 0,60.

R.M.N.: (CDCl_3) δ = 7,4-7,0 (m 9H); 6,18 (s large 1H échangeable); 6,0-5,5 (s large 2H échangeables); 5,20 (s 2H); 3,2-2,3 (m 4H).

- 35 - Stade 5 : **(1R)-1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-indane**. (VII.b; (B) = $-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO-O-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R)

A 0°C et sous atmosphère d'azote, 4,0 g (12,9 mmoles) de (1R)-1-carbamoyl-1-(benzyloxy-carbonylamino)-indane sont dissous dans 20 ml de THF anhydre et ajoutés goutte à goutte dans une solution de 38 mmoles d'hydrure d'aluminium préparée dans 40 ml
 5 d'éther anhydre. On chauffe au reflux pendant 4 heures puis laisse revenir à la température ambiante.

Le mélange est refroidi, et on ajoute goutte à goutte 50 ml de d'acétate d'éthyle puis 50 ml de soude normale. On extrait par de l'acétate d'éthyle, sèche, évapore puis chromatographie le
 10 résidu sur silice en éluant par un gradient de méthanol dans du chlorure de méthylène. On obtient 2,8 g (Rdt = 74 %) de résine incolore.

CCM : CH₂Cl₂/MeOH 95/5 Rf = 0,20

R.M.N.:(DMSO) δ = 7,59 (s large 1H échangeable); 7,4-7,0 (m
 15 9H); 5,62 (s large 2H échangeables); 4,95 (s 2H); 3,4-3,2 (m 2H); 3,05-2,6 (m 2H); 2,6-2,0 (m 2H).

Préparation 4

- stade 1 : (1R)-1-(1-méthoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydro
 20 naphtyl-amine (IV.a ; (B) = -CH₂-CH₂-, * = R)

Le composé est obtenu par réaction du composé racémique correspondant avec l'acide (R)-(-)4-hydroxydinaphto [2,1-d : 1',2'-f][1,3,2] dioxaphosphépin-4-oxyde dans le n-propanol puis
 25 séparation du sel diastéréoisomère et traitements comme il est décrit au mode opératoire préparation 3-stade 1.

L'énantiomère est obtenu sous forme de son chlorhydrate (Rdt = 63 %)

CCM : CH₂Cl₂/MeOH 98/2 Rf = 0,30

30 - stade 2 : Ester méthylique de l'acide (1R)-1-(benzyloxy-carbonylamino)-1-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl)carboxylique (Pr.f ; (B) = -CH₂-CH₂-, Z = CO-O-CH₂-C₆H₅, * = R)

Le composé est préparé selon le protocole de la préparation 3 -
 35 stade 2 à partir de la base du composé obtenu au stade précédent - (Rdt = 63 %)

CMM : CH_2CCl_2 / MeOH 98/2 Rf = 0,95

CH_2CCl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0,34

- stade 3 : (1R)-1-carbamoyl-1-(benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-
5 tétrahydrophtalène (Pr. g ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,
* = R)

Le composé obtenu au stade précédent est hydrolysé comme décrit
à la préparation 3- stade 3 par l'hydroxyde de lithium puis
l'acide obtenu est traité selon l'exemple décrit à la
10 préparation 1 - stade 2 - (Rdt = 68 %)

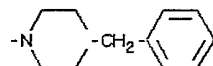
CCM : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0,68

- stade 4 : (1R)-1-aminométhyl-1-(benzyloxycarbonylamino)-
1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (VII.b ; (B) = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z = $\text{CO}-\text{O}-$
15 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, * = R)

Le composé est préparé selon le protocole de la préparation 3 -
stade 5 à partir du composé du stade précédent (Rdt = 58 %)

CCM : CH_2Cl_2 / MeOH 95/5 Rf = 0,36

20 Préparation 5 : Acide [1-(4-benzyl)pipéridyl]-4-oxo-butanoïque.
(IX ; W = OH, p = 2, R₂ =



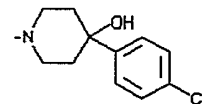
Dans un réacteur protégé de l'humidité on porte au reflux, sous
25 agitation durant 5 heures, un mélange de 5,0 g (28,5 mmoles) de
4-benzylpipéridine, 2,85 g (2,85 mmoles) d'anhydride succinique
et 4,3 g (42,35 mmoles) de triéthylamine dans 200 ml de
tétrahydrofurane anhydre.

Après refroidissement à 30-40° C on ajoute 200 ml d'éthanol,
30 extrait par 250 ml d'une solution N/5 de sulfate acide de
potassium - sèche puis évapore la phase organique pour obtenir
7,85 g (Rdt = 100 %) de produit pur.

CCM : CH_2Cl_2 / MeOH 50/10 Rf = 0,53

RMN (CDCl_3) : δ = 9,9 (1H échangeable); 7,4-6,95 (m 5H); 4,8-
35 4,4 (d 1H); 4,1-3,7 (d 1H); 3,3-2,8 (t 1H); 2,7 (s 1H); 2,7-2,3
(m 3H); 1,95-1,5 (m 3H); 1,5-0,8 (m 2H)

Préparation 6 : Acide [1-(4-p-chlorophényl)-4-hydroxy)-
pipéridyl]-butanoïque. (IX); (W = OH, p = 2, R₂ =



- 5 Le composé est préparé comme décrit à la préparation 5
précédente à partir de 4-(p-chlorophényl)-4-hydroxypipéridine
et d'anhydride succinique. (Rdt = 95 %)
C.C.M. : CH₂Cl₂/ MeOH 90/10 Rf = 0,50
RMN (CDCl₃) : δ = 7,65-7,15 (m 4H); 3,1-2,3 (m 5H dont 1
10 échangeable); 2,3-2,0 (m 4H); 2,0-1,2 (m 4H)

TOXICITE ET ETUDES PHARMACOLOGIQUES

Les produits de l'invention, administrés en solution ou en
suspension par voie orale chez le rat mâle se montrent peu
15 toxiques.

Leur étude pharmacologique "in vitro" a consisté à déterminer
leur affinité de liaison aux récepteurs périphériques et
centraux de la cholecystokinine ainsi qu'aux récepteurs de la
gastrine.

20 A cet effet, on a déterminé leur concentration nanomolaire
capable :

- d'inhiber 50 % des liaisons de la cholecystokinine marquée à
l'iode 125 ([125I]-CCK8 sulfaté - fournisseur Amersham), d'une
part aux membranes plasmiques de pancréas de rat pour
25 déterminer leur affinité aux récepteurs périphériques CCK_A,
d'autre part aux membranes de cerveaux de cobayes pour
déterminer leur affinité aux récepteurs centraux CCK_B, et,
- d'inhiber 50 % des liaisons de la gastrine marquée à l'iode
125 ([125I]-gastrine) aux membranes plasmiques purifiées de la
30 muqueuse fundique de cobaye.

La mise en oeuvre de ces essais consiste dans un premier temps
à préparer les membranes à partir des divers tissus
précédemment présentés. On utilise à cet effet des techniques
décrites qui sont pour les membranes plasmiques de rat celle
35 d'Innis R.B. et Snyder S.M. (Eur. J. Pharmacol. 65, 124, 1980)
pour les membranes de cerveaux de cobaye celle de Pélaprat D.

et col. (Life Sc. 37, 2483-2490, 1985) et pour les membranes de muqueuse fundique de cobaye celle de Praissman M et Col. (J. Recept. Res., 3, 647-665, 1983).

Quelque soit le tissu utilisé, le principe de l'essai est celui décrit par INNIS R.B et S.M. SNYDER. (Eur.J.Pharmacol. 65, 124, 1980). Il consiste à préparer les membranes pour obtenir une solution homogène de cellules dans un tampon d'incubation préparé extemporanément à l'aide de sérum albumine bovine, $MgCl_2$, bacitracine et Tris-HCl, puis à incuber une solution du produit à l'essai et du ligand spécifique marqué considéré dans la solution cellulaire.

Après détermination de la concentration du ligand marqué non lié, la CI_{50} nanomolaire (concentration inhibitrice 50 %) des produits à l'essai est calculée avec l'aide informatique de logiciels appropriés comme celui de "Hofstee" pour les récepteurs de la gastrine, ou celui de Tallarida et Muray, (Springer-Verlag, New-York, 1981), pour les récepteurs de la cholecystokinine.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus pour les composés de l'invention comparés au composé PD-134,308 inclus dans les essais au titre de référence.

	Liaison aux Récepteurs			Rapport CCK_B /Gastrine
	CCK_A	CCK_B	Gastrine	
Exemples	CI_{50}	CI_{50}	CI_{50}	
4	710	1,30	0,55	2,36
5	4 620	3,30	0,30	11,00
6	2 025	0,06	0,02	3,00
référence	2 240	0,05	0,90	0,05

Ces résultats montrent que les produits de l'invention présentent une affinité importante pour les récepteurs CCK_B et gastrine, affinité qui s'avère préférentielle pour les

récepteurs de la gastrine et pratiquement dénuée d'affinité sur les récepteurs périphériques de la cholecystokinine.

Notamment, les composés des exemples 5 et 6 sont respectivement 3 et 45 fois plus actifs sur les récepteurs de la gastrine que le Parke-Davis 134.308 produit de référence.

De plus, dans le cas des exemples 5 et 6, le rapport de la $CI_{50} \text{ CCK}_B$ / $CI_{50} \text{ Gastrine}$ est respectivement de 11 et 3 ce qui signifie que leur affinité aux récepteurs de la gastrine est de 11 et 3 fois plus importante que celle aux récepteurs CCK_B , ce qui permet donc d'obtenir des médicaments traitant préférentiellement les troubles dépendant des récepteurs de la gastrine, et ce inversement au composé de référence qui est 20 fois plus affin aux récepteurs CCK_B qu'à ceux de la gastrine. Les produits de l'invention sont administrés à l'être humain par des voies appropriées à la nature et à la gravité de l'affection à traiter et sous des formes thérapeutiques compatibles avec la voie d'administration envisagée.

La faible toxicité des produits permet d'envisager des posologies journalières allant jusqu'à 1 g de produit par jour. Cependant, d'une manière plus habituelle la posologie courante sera comprise entre 10 et 500 mg/jour pouvant être répartis en plusieurs prises.

Une composition pharmaceutique suivant l'invention comprend une quantité thérapeutique suffisante de 5 à 80 parties en poids de principe actif, constitué par un ou plusieurs composés de formule (I), associée à 195 à 120 parties en poids d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Différentes formes préparées à partir des produits de l'invention ou de leur sel sont préparées par des méthodes connues en soi.

Pour exemple de ces préparations, on citera les comprimés, dragées, capsules, poudres, solutions, suspensions, gels et suppositoires et, pour illustrer de façon non limitative leur fabrication, on donne ci-dessous celle des comprimés.

- Formule

Substance active selon l'exemple 5	5 à 80 mg
Polyvinylpyrrolidone	2mg
Carboxyméthylamidon	8 mg
5 Stéarate de magnésium	3 mg
Lactose	1/3
Cellulose microcristalline	2/3
Pour un comprimé de 200 mg	

10 - Fabrication

Dissoudre la polyvinylpyrrolidone à une concentration comprise entre 0,1 et 1,0 % en poids dans l'eau, ou en alcool de bas poids moléculaire comme l'éthanol ou encore un mélange hydroalcoolique.

- 15 Mélanger intimement la substance active, le lactose, la moitié de la quantité de cellulose cristalline et du carboxyméthylamidon mis en oeuvre puis humidifier ce mélange avec la solution de polyvinylpyrrolidone obtenue précédemment. Granuler la pâte obtenue sur granulateur oscillant, puis sécher
- 20 les granulés en étuve ou sur un lit d'air fluidisé. Calibrer sur tamis les granulés séchés et ajouter le stéarate de magnésium, le reste de cellulose microcristalline et de carboxyméthylamidon. Mélanger intimement puis comprimer à raison de 200,0 g par comprimé.

25

30

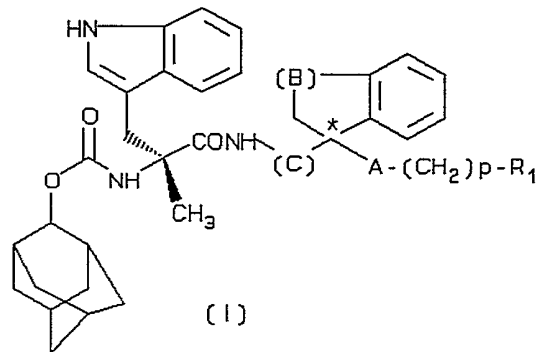
35

REVENDICATIONS

1. α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamides de
formule (I)

5

10



dans laquelle,

15

(B) représente un groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$) ou éthylène (CH_2-CH_2-),

(C) représente une liaison de valence ou un groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$),

A est une liaison de valence ou un groupe aminocarbonyl ($\text{NH}-\text{CO}$),

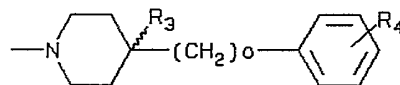
20

p a pour valeur 0, 1 ou 2,

R_1 représente une fonction carbonyle $-\text{CO}-\text{R}_2$ dans laquelle R_2 est hydroxyl, alkoxy inférieur,

ou représente une cycloalkylamine de formule (VIII),

25



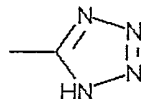
(VIII)

30

dans laquelle R_3 est l'hydrogène ou un radical hydroxyle, o a pour valeur 0 ou 1 et R_4 est l'hydrogène ou un atome de chlore,

ou encore R_1 représente un groupe 1H-tétrazol-5-yl

35



* représente, établie selon la règle de Cahn, Ingold et Prelog, la configuration absolue du carbone en position 1 de la séquence cycloalkyl,

et leurs éventuels sels d'addition avec les bases
5 pharmaceutiquement acceptables.

2. α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide suivant la revendication 1 caractérisé en ce que A est aminocarbonyl (NH-CO), C est méthylène (-CH₂-) p a pour valeurs 1 ou 2,

10

3. α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide suivant les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que (B) est méthylène (-CH₂-),

15 4. α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide suivant les revendications 2 et 3 caractérisé en ce que R₁ est une fonction carbonyle CO-R₂ dans laquelle R₂ est hydroxyle,

5. α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide suivant
20 les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le carbone * est de configuration absolue R établie selon la règle de Cahn, Ingold et Prelog,

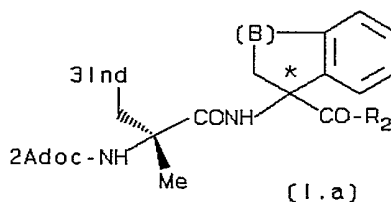
6. acide 4-[(1R)-1-[1-[N-[(2-adamantyloxy)carbonyl]- α -
25 méthyl-R-tryptophyl-aminométhyl]-indanyl]-amino]-4-oxo-butanoïque et son sel d'addition avec la N-méthyl-D-glucamine.

7. Procédé de préparation des α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide définies à la revendication 1
30 caractérisé en ce qu'il consiste :

A. Pour préparer un composé (I) dans lequel,

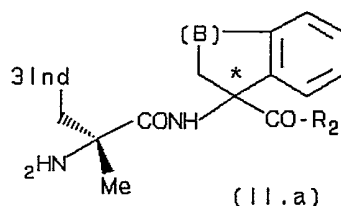
A et (C) sont une liaison de valence, p a pour valeur 0 et R₁ est un radical carbonylé -CO-R₂ qui répond à la formule (I.a)

35



dans laquelle R_2 est alkoxy inférieur,
à condenser dans le tétrahydrofurane un intermédiaire (II.a)

5

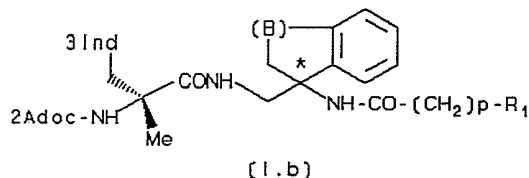


dans lequel R_2 est alkoxy inférieur, avec le chloroformate de
2-adamantyle pour obtenir le composé I.a correspondant, et pour
10 préparer un composé (I.a) dans lequel R_2 est hydroxyle, à
saponifier dans le dioxane par l'hydroxyde de lithium un
composé (I.a) dans lequel R_2 est alkoxy inférieur, puis à le
salifier éventuellement avec la N-méthyl-D-glucamine pour en
15 obtenir le sel d'addition correspondant,

B. Pour préparer un composé (I) dans lequel,

A est aminocarbonyle (NH-CO), C est méthylène ($-\text{CH}_2-$), p
à pour valeur 1 ou 2 qui répond à la formule (I.b).

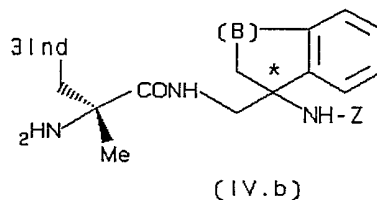
20



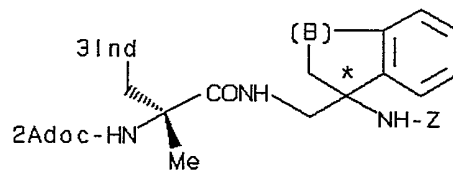
25

à condenser dans le tétrahydrofurane un intermédiaire (IV.b)

30

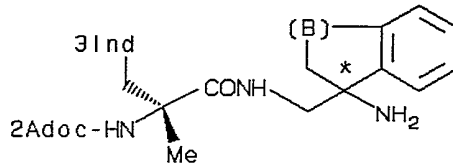


dans lequel Z est un groupement protecteur de fonction amine
comme le groupe benzyloxycarbonyl qui est préféré, avec le
35 chloroformate de 2-adamantyle pour obtenir un intermédiaire
(III.b)



(III.b)

puis à éliminer le groupement protecteur Z par hydrogénolyse pour obtenir un intermédiaire (II.b)



(II.b)

- 15 que l'on acyle, par un réactif (IX) de formule $W-OC-(CH_2)_p-R_1$ dans lequel W représente le brome, le chlore ou un radical hydroxyle et R_1 a les significations mentionnées pour (I), excepté lorsque R_2 représente un hydroxyle, pour obtenir un composé (I.b) correspondant ou,
- 20 que l'on acyle par l'anhydride interne d'un diacide comme l'anhydride succinique pour obtenir un composé (I.b) correspondant dans lequel p a pour valeur 2 et R_1 est un radical $-CO-R_2$ dans lequel R_2 est hydroxyle, que l'on salifie éventuellement avec la N-méthyl-D-glucamine
- 25 pour en obtenir le sel d'addition correspondant.

8. Médicament, notamment destiné au traitement et à la prévention d'affections gastriques, caractérisé en ce qu'il comprend un α -méthyl-R-tryptophyl-arylcycloalkylalkylamide (I)

30 suivant l'une des revendications 1 à 6.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP-A-0 405 537 (WARNER-LAMBERT COMPANY) * revendications *	1,8

D,A	WO-A-9 204 322 (WARNER-LAMBERT COMPANY) * page 24, 34 *	1,8

		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche 06 SEPTEMBRE 1993		Examinateur VAN BIJLEN H.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		