ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION

RL

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 881.210

Classif. Internat.: A61K/C07C

Mis en lecture le: 16-05-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 17 janvier 1980 *à* 15 *h.* 20

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à* la Sté dite : MERREL TORAUDE ET COMPANGIE 16, rue d'Ankara , 67000 Strasbourg, (France),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

T. 40-D

un brevet d'invention pour: Composition pharmaceutique pour le traitement de l'hypertrophie prostatique béuigne et méthode d'utilisation de celle-ci,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 10 avril 1979, n° 28739 au nom de P. Bey et M. Jung dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 février 1980

PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur

L. SALPETEUR

881210

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au nom de :

MERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE

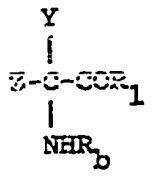
pour :

"Composition pharmaceutique pour le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne et méthode d'utilisation de celle-ci"

Priorité d'une demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique déposée le 10 avril 1979, sous le n° 28.739 au nom de Philippe BEY et Michel JUNG

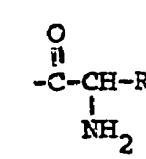
La présente invention est relative à une composition pharmaceutique pour le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne, contenant une quantité efficace d'un dérivé halométhylé d'α-aminoacide, ainsi qu'à la méthode d'utilisation de cette composition.

Les composés utilisés dans la présente invention peuvent être représentés par la formule générale I :



I

Dans la formule générale I ci-dessus, Y représente FCH_2-, F_2CH-, F_3C-, $ClCH_2$-, ou Cl_2CH-, Z représente un groupe γ-guanidinopropyle ou $R_aNH(CH_2)_n$-, dans lequel n représente le nombre entier 3 ou 4, R_a et R_b sont identiques ou différents, et représentent de l'hydrogène, un alkylcarbonyle dans lequel le fragment alkyle, droit ou ramifié, comporte de 1 à 4 atomes de carbone, un alcoxycarbonyle dans lequel le fragment alcoxy, droit ou ramifié, comporte de 1 à 4 atomes de carbone, ou le groupement de la formule :



, dans laquelle R_2 représente de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou le p-hydroxybenzyle, et R_1 représente de l'hydroxy, un groupe alcoxy droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe $-NR_4R_5$ dans lequel R_4 et R_5 représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien le groupement de la formule $-NH-\underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}}-COOH$, dans laquelle R_3 représente

de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou du p-hydroxybenzyle, à la condition que lorsque Z représente un groupe γ-guanidinopropyle, Y représente un groupe FCH_2-, F_2CH- ou F_3C-, et R_1 représente de l'hydroxy. Les composés envisagés dans le cadre de la présente invention englobent également les lactames des composés de la formule générale I dans laquelle Z représente un groupement $R_aHN(CH_2)_n$- et R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène, ainsi que les sels acceptables du point de vue pharmaceutique et les isomères optiques individuels des composés susdits.

Dans la formule générale I ci-dessus, Z représente le groupement $R_aNH(CH_2)_n$- ou γ-guanidinopropyle répondant à la structure : $H_2N-\overset{\overset{HN}{\|}}{C}-NH(CH_2)_3$-.

Tel qu'utilisé dans la formule générale I, on entend par le terme "alkylcarbonyle", le groupe $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}$-alkyle, dans lequel le fragment alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone et est droit ou ramifié, par exemple le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle, le n-butyle, l'isobutyle et le tert-butyle.

Tel qu'utilisé dans la formule générale I, on entend par la terme "alcoxycarbonyle" le groupe $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}$-O-alkyle, dans lequel le fragment alcoxy, c'est-à-dire -O-alkyle, a de 1 à 4 atomes de carbone et est droit ou ramifié, par exemple le méthoxy, l'éthoxy, le n-propoxy, l'isopropoxy, le n-butoxy et le tert-butoxy.

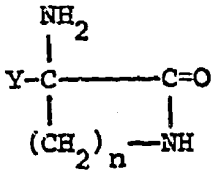
Des exemples de groupes alkyle droits ou ramifiés comportant de 1 à 4 atomes de carbone tels qu'utilisés dans la formule générale I, sont le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, le n-bu-

82210

tyle, l'isopropyle et le tert-butyle.

Des exemples de groupes alcoxy ayant de 1 à 8 atomes de carbone tels qu'utilisés dans la formule générale I, sont le méthoxy, l'éthoxy, le propoxy, le butoxy, le pentyloxy et l'octyloxy.

Les lactames des composés de la formule générale I dans laquelle Z représente $R_aHN(CH_2)_n$-, chacun des radicaux R_a et R_b représentant de l'hydrogène, sont représentés par la formule générale II :



II

Dans la formule générale II ci-dessus, n représente le nombre entier 3 ou 4, et Y représente FCH_2-, F_2CH-, F_3C-, $ClCH_2$- ou Cl_2CH-.

Des exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des composés utilisés dans le cadre de la présente invention, englobent les sels d'addition d'acide non toxiques formés avec des acides inorganiques, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique et phosphorique, et des acides organiques tels que les acides méthane sulfonique, salicylique, maléique, malonique, tartrique, citrique, cyclamique et ascorbique, ainsi que les sels non toxiques formés avec des bases inorganiques ou organiques telles que les bases de métaux alcalins, par exemple le sodium, le potassium et le lithium, les métaux alcalino-terreux, par exemple le calcium et le magnésium, les métaux légers du Groupe III A, par exemple l'aluminium, les amines organiques, telles que les amines primaires, secondaires ou tertiaires, par exemple la cyclohexylamine, l'éthylamine, la pyridine, le méthylaminoéthanol, l'éthanolamine et la pipérazine. On prépare les sels par des moyens or-

82120

dinaires.

Une forme de réalisation préférée de la présente invention consiste à utiliser les composés de la formule générale I dans laquelle R_1 représente de l'hydroxy. Une forme de réalisation plus préférée consiste à utiliser des composés de la formule générale I, dans laquelle R_1 représente de l'hydroxy, et Y représente un radical autre que F_3C-, l'utilisation de composés dans lesquels Y représente FCH_2- ou F_2CH- étant plus particulièrement préférée. La forme de réalisation la plus préférée de la présente invention consiste en l'utilisation de composés de la formule I, dans laquelle Z représente $R_aHN(CH_2)_n$-, R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène et R_1 représente de l'hydroxy.

Des exemples de composés de la présente invention sont donnés ci-après :

acide 2-amino-2-fluorométhyl-5-guanidinovalérique,

acide 2-dichlorométhyl-2,5-diaminovalérique,

acide 2-dichlorométhyl-2,6-diaminocaproïque,

acide 2-amino-2-difluorométhyl-5-guanidinovalérique,

acide 2-amino-2-trifluorométhyl-5-guanidinovalérique,

acide 2,5-diamino-2-chlorométhylvalérique,

acide 2,5-diamino-2-fluorométhylvalérique,

acide 2,5-diamino-2-difluorométhylvalérique,

acide 2,5-diamino-2-trifluorométhylvalérique,

acide 2,6-diamino-2-chlorométhylcaproïque,

acide 2,6-diamino-2-fluorométhylcaproïque,

acides 2,6-diamino-2-di-.et.trifluorométhylcaproïques,

2-amino-2-fluorométhyl-5-guanidinovalérate de méthyle,

2,5-diamino-2-difluorométhylvalérate de méthyle,

88210

2,6-diamino-2-chlorométhylcaproate de méthyle,

2,5-diamino-2-dichlorométhylvalérate d'éthyle,

2,5-diamino-2-trifluorométhylvalérate de n-propyle,

2,6-diamino-2-difluorométhylcaproate de n-butyle,

2,5-diamino-2-chlorométhylvalérate d'hexyle,

N,N-diméthyl 2,5-diamino-2-difluorométhylvaléramide,

2,5-diamino-2-fluorométhylvalérate d'isopropyle,

2,6-diamino-2-trifluorométhylcaproate de pivalyle,

N-éthyl 2-amino-2-difluorométhyl-5-guanidinovaléramide,

N-n-butyl 2,5-diamino-2-trifluorométhylvaléramide,

acide 2-(2-amino-2-chlorométhyl-1-oxo-1,5-pentylènediamine)-phényl-propionique,

acide 6-amino-2-dichlorométhyl-2-(1-oxopropylamino)caproïque,

2-fluorométhyl-5-guanidino-2-(1-oxopropylamino)valérate d'éthyle,

N-méthyl 2-dichlorométhyl-2,5-di-(1-oxoéthylamino)valéramide, et

2-difluorométhyl-2,5-di-(2-amino-1-oxoéthylamino)caproate de méthyle.

Les composés des formules générales I et II sont des inhibiteurs d'enzymes appelées décarboxylases, qui sont impliquées dans la formation de polyamines, ce qui rend ces composés intéressants comme agents pharmacologiques. Les polyamines, en particulier la putrescine, la spermidine et la spermine sont présentes dans les tissus de plantes et d'animaux et dans certains micro-organismes. Bien que le rôle physiologique exact des polyamines n'ait pas été clairement décrit, on peut penser que les polyamines sont impliquées dans la division et la croissance cellulaires. (H. G. Williams-Ashman et coll., The Italian J. Biochem. 25, 5-32

81210

(1976), A. Raina et J. Janne, Med. Biol, 53, 121-147 (1975) et D.H. Russell, Life Sciences 13, 1635-1647 (1973)). Les polyamines sont des facteurs de croissance essentiels pour les procédés de croissance de certains micro-organismes, ou bien y sont impliquées, par exemple des micro-organismes tels que E. Coli, Enterobacter, Klebsiella, Staphylococcus aureus , C. cadaveris, Salmonella typhosa et Haemophilus parainfluenza. Les polyamines sont associées à la fois à une croissance rapide normale et néoplastique, étant donné qu'il y a un accroissement de la synthèse et de l'accumulation de polyamines après un stimulus provoquant une prolifération cellulaire. De même, les teneurs en polyamines sont connues comme étant élevées dans des systèmes embryonnaires tels que le thymus, chez des patients montrant une croissance rapide des tissus. Il est connu qu'il y a une corrélation entre l'activité des enzymes décarboxylases de l'ornithine, de la S-adénosylméthionine, de l'arginine et de la lysine et la formation de polyamines.

Les biosynthèses de la putrescine, de la spermidine et de la spermine sont liées entre elles. La putrescine est le produit de décarboxylation de l'ornithine, catalysé par l'ornithine décarboxylase. La formation de putrescine peut également se produire par décarboxylation d'arginine pour former de l'agmatine qui est hydrolysée pour donner de la putrescine et de l'urée. L'arginine est également impliquée dans la formation de l'ornithine par action de l'enzyme arginase. L'activation de la méthionine par de la S-adénosylméthionine synthétase forme de le S-adénosylméthionine qui est décarboxylée, après quoi le fragment propylamine de la méthionine activée peut être transféré à de la putrescine pour former de

82210

la spermidine, ou bien le fragment de polyamine peut être transféré à de la spermidine pour former de la spermine. Par conséquent, la putrescine sert de précurseur à la spermidine et à la spermine et on a montré de plus qu'elle avait un effet régulatoire marqué sur la biosynthèse des polyamines, étant donné qu'il a été montré que la synthèse accrue de putrescine est la première indication qu'un tissu subira des processus de croissance renouvelés. On a montré que la cadavérine qui est le produit de décarboxylation de la lysine, pouvait stimuler l'activité de la S-adénosylméthionine décarboxylase et qu'elle était essentielle aux processus de croissance de nombreux micro-organismes, par exemple H. parainfluenza.

Il y a de nombreuses publications qui laissent entrevoir que les teneurs en polyamines s'élèvent au-dessus de la normale chez les patients souffrant d'une hypertrophie prostatique bénigne. Par exemple, voir Cancer Research 38, 2321-2324 (1978). Les composés de la formule générale I, dans laquelle Z représente $R_aHN(CH_2)_n$-, et les lactames de ces composés, sont des inhibiteurs respectivement de l'ornithine décarboxylase et de la lysine décarboxylase lorsque n varie de 3 à 4. Les composés de la formule I dans laquelle Z représente un groupe γ-guanidinopropyle sont des inhibiteurs de l'arginine décarboxylase. A titre d'inhibiteurs des enzymes décarboxylases citées ci-dessus, les composés des formules générales I et II sont intéressants dans le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne.

On entend, dans le cadre de la présente invention, par l'expression "hypertrophie prostatique bénigne", un quelconque agrandissement bénin de la prostate, qui est dû à une hyperplasie

CB 1210

du composant cellulaire ou à un accroissement de la dimension des acini à la suite d'une sécrétion excessive du fluide prostatique. On suppose que les composés utilisés dans le cadre de la présente invention empêchent une sécrétion et une dilatation excessives des acini. En empêchant une sécrétion prostatique excessive, les composés des formules I et II s'avèrent intéressants pour diminuer la dimension des glandes prostatiques hypertrophiées.

L'intérêt des composés des formules générales I et II comme inhibiteurs irréversibles de l'enzyme ornithine décarboxylase in vivo, peut être démontré de la façon suivante. Une solution aqueuse d'un composé approprié de la formule I, est administrée par la voie orale ou parentérale à des souris ou des rats mâles. Les animaux sont tués 1 à 48 heures après l'administration du composé, et les lobes ventraux de la prostate sont enlevés et homogénéisés, l'activité de l'enzyme ornithine décarboxylase étant mesurée comme décrit d'une manière générale par E.A. Pegg et H.G. Williams-Ashman, Biochem. J. 108, 533-539 (1968), ainsi que par J. Janne et H.G. Williams-Ashman, Biochem. and Biophys. Res. Comm. 42, 222-228 (1971).

Les résultats d'essais suivants illustrent plus en détail l'utilité des composés utilisés dans le cadre de la présente invention.

Poids prostatique chez des rats castrés

On donne à un groupe témoin de 5 rats castrés, uniquement un véhicule, c'est-à-dire une solution saline et de l'huile de sésame, du 7e ou 18e jour.

On donne par voie sous-cutanée à un groupe d'essai I composé de 5 rats castrés, de la testostérone à raison de 1 mg/rat,

dans de l'huile de sésame, toutes les 24 heures du 7e au 18e jour.

On donne à un groupe d'essai II composé de 5 rats castrés de l'α-difluorométhylornithine, à raison de 200 mg/kg en solution saline, toutes les 6 heures, du 6e jour au 18e jour, et de la testostérone par voie sous-cutanée à raison de 1 mg/rat dans de l'huile de sésame, toutes les 24 heures, du 7e jour au 18e jour.

Dans l'étude précédente, on a constaté une réduction de 50% du poids prostatique dans le groupe d'essai II comparativement au groupe d'essai I.

Teneurs en polyamines chez des rats castrés

Dans l'étude précédente, il n'y avait aucune formation de putrescine ou de spermidine dans le groupe d'essai II, tandis qu'on en constatait dans le groupe d'essai I, et les teneurs en spermine dans le groupe d'essai II n'étaient que de 50% de celles observées dans le groupe d'essai I.

De plus, un examen histologique du tissu prostatique provenant des groupes d'animaux ci-dessus, a révélé au 18e jour une diminution d'environ 50% du diamètre des acini ou du canal et une diminution importante du volume de sécrétion présent dans le canal.

A titre d'agents intéressants du point de vue pharmacologique, les composés des formules générales I et II peuvent être administrés de différentes manières au patient à traiter pour réaliser l'effet désiré. Les composés peuvent être administrer seuls ou en combinaison les uns avec les autres. De même, les composés peuvent être administrés sous la forme d'une préparation

pharmaceutique. Les composés peuvent être administrés par la voie orale, parentérale, par exemple par la voie intraveineuse, intrapéritonéale, ou sous-cutanée, notamment par injection de l'ingrédient actif directement dans la prostate. La quantité de composé administré variera sur une large gamme et elle peut être constituée par une quantité efficace quelconque. Suivant le patient à traiter, l'état à traiter et le mode d'administration, la quantité efficace de composé administré variera d'environ 10 mg/kg à 3 g/kg de poids de corps du patient par jour et elle le sera, de préférence, d'environ 100 mg/kg à 1 g/kg de poids corporel du patient par jour. Par exemple, une forme posologique unitaire caractéristique peut être constituée par un comprimé contenant de 100 à 500 mg d'un composé de la formule I ou II, qui peut être administré au patient à traiter 1 à 10 fois par jour pour réaliser l'effet désiré. Ces gammes posologiques représentent la quantité de composé qui s'avèrera efficace pour réduire la dimension de la prostate, c'est-à-dire la quantité de composé efficace pour traiter l'hypertrophie prostatique bénigne. Les composés peuvent être administrés au moment de l'apparition de l'hypertrophie de la prostate jusqu'à la régression des symptômes.

Tel qu'utilisé dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme patient des animaux à sang chaud tels que les mammifères, par exemple les chiens, les rats et les êtres humains. Les formes posologiques unitaires solides peuvent être du type traditionnel. C'est ainsi que la forme solide peut être constituée par une capsule qui peut être du type gélatine ordinaire contenant un nouveau composé de la présente invention et un support, par exemple un lubrifiant et des charges inertes, comme le lactose,

98210

le sucrose et l'amidon de maïs. Suivant une autre forme de réalisation, les nouveaux composés sont mis sous la forme de comprimés avec des bases pour comprimés ordinaires telles que le lactose, le sucrose ou l'amidon de maïs, en combinaison avec des liants tels que la caroube, l'amidon de maïs ou la gélatine, des agents de désagrégation tels que l'amidon de maïs, l'amidon de pommes de terre ou l'acide alginique, et un lubrifiant tel que l'acide stéarique ou le stéarate de magnésium.

Pour l'administration parentérale, les composés peuvent être administrés sous la forme de dosages injectables d'une solution ou d'une suspension du composé dans un diluant physiologiquement acceptable avec un support pharmaceutique qui peut être un liquide stérile tel que de l'eau ou des huiles, avec ou sans l'addition d'un agent tensio-actif et d'autres adjuvants pharmaceutiquement acceptables. Des exemples d'huiles qui peuvent être utilisées dans ces préparations sont les huiles de pétrole, d'origine animale, végétale ou synthétique, par exemple l'huile d'arachides, l'huile de soja et l'huile minérale. D'une manière générale, l'eau, les solutions salines, le dextrose aqueux et les solutions éthanoliques de sucres apparentés, ainsi que les glycols tels que le propylène glycol ou le polyéthylène glycol, sont des supports liquides préférés, en particulier pour les solutions injectables.

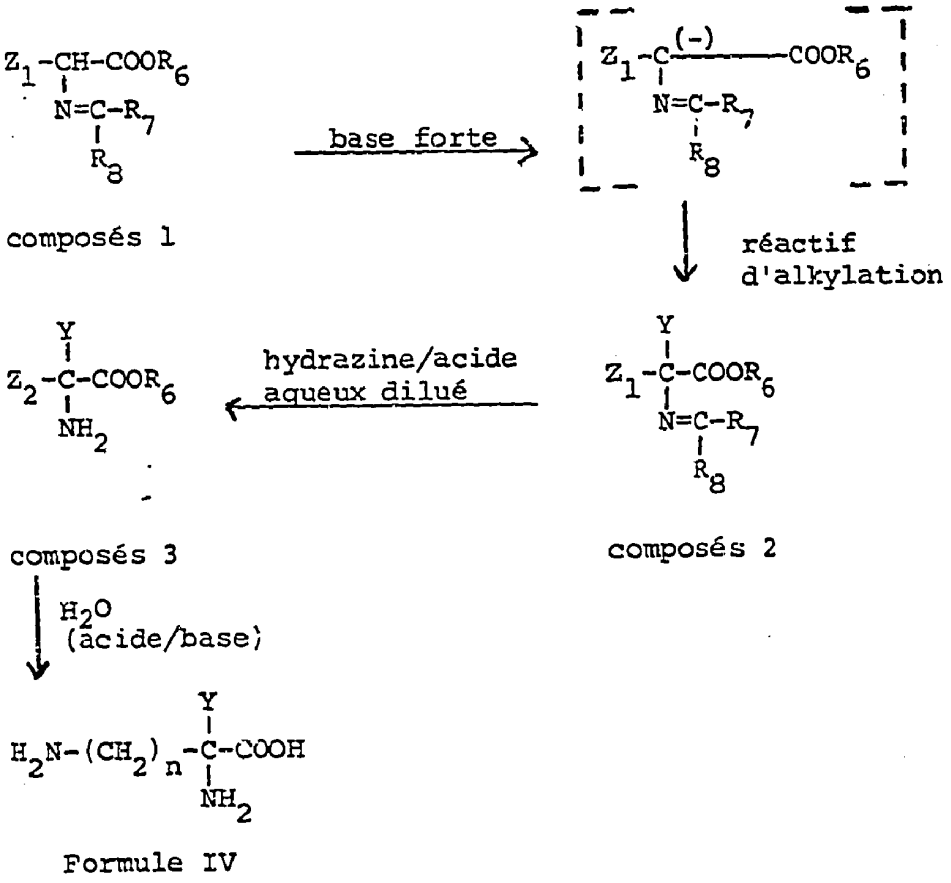
Les composés peuvent être administrés sous la forme d'une préparation pour injection ou d'implant adaptée pour une action prolongée, qui peut être formulée de manière à permettre une libération progressive de l'ingrédient actif. L'ingrédient actif peut être comprimé sous la forme de boulettes ou de petits cylindres et être implanté par voie sous-cutanée ou intramusculaire sous la for-

831210

me d'injections ou d'implants adaptés pour une action prolongée. On peut utiliser pour les implants des matières inertes telles que des polymères biodégradables ou des silicones synthétiques, par exemple le Silastic, un caoutchouc de silicone fabriqué par la Dow-Corning Corporation.

Les composés de la formule générale I, dans laquelle Z représente $R_aHN(CH_2)_n$-, R_1 est de l'hydroxy et R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène, sont préparés en traitant respectivement un dérivé d'ester d'ornithine ou de lysine, dans lequel les groupes amino sont protégés d'une manière appropriée, avec une base forte pour former le carbanion intermédiaire que l'on fait réagir avec un réactif d'halométhyl-halo alkylation approprié dans un solvant neutre, tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le benzène, le toluène, les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diéthylique ou le dioxane, et en présence d'hexaméthylphosphoretriamide lorsque Y est différent de F_2CH-, à une température d'environ -120°C à 120°C, de préférence à une température d'environ 25° à 50°C pendant 0,5 heure à 48 heures, cette réaction étant suivie d'une hydrolyse acide ou basique, comme on peut le voir par la séquence réactionnelle suivante :

81210



Formule IV

Dans la séquence réactionnelle ci-dessus, Y représente FCH_2-, F_2CH-, F_3C-, $ClCH_2$- ou Cl_2CH-, R_6 représente un groupe alkyle inférieur, par exemple le méthyle, l'éthyle, l'isopropyle, le n-propyle ou le n-butyle, R_7 représente de l'hydrogène, du phényle, un groupe alkyle droit ou ramifié comportant de 1 à 8 atomes de carbone, du méthoxy ou de l'éthoxy, R_8 est du phényle ou un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ; ou bien R_7 et R_8 pris ensemble peuvent former un groupe alkylène de 5 à 7 atomes de carbone, c'est-à-dire $-CH_2-(CH_2)_m-CH_2-$, où m est un nombre entier de 3 à 5, des exemples de groupes alkyle droits ou ramifiés de 1 à 8 atomes de carbone que R_7 et R_8 peuvent représenter étant, par exemple, le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle, le n-butyle, le tert-butyle, le n-pentyle,

381210

le néopentyle et le triéthylméthyle ; Z_1 représente un groupement de la formule $R_7-\underset{R_8}{\overset{|}{C}}=N(CH_2)_n$, $R_{11}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$- ou $R_{12}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$-, dans laquelle n est le nombre entier 3 ou 4, R_7 et R_8 sont identiques et ont la signification donnée ci-dessus, et R_{11} et R_{12} représentent du phényle, du benzyle ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone qui est droit ou ramifié, par exemple le méthyle, l'éthyle ou l'isopropyle ; et Z_2 représente un groupement de la formule : $H_2N(CH_2)_n$-, $R_{11}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$- ou $R_{12}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$-, dans laquelle n, R_{11} et R_{12} ont la signification donnée précédemment.

Des bases fortes appropriées que l'on peut utiliser dans la séquence réactionnelle précédente pour former le carbanion intermédiaire sont celles qui enlèveront un proton de l'atome de carbone en alpha du groupe carboxy, telles que les alkyl lithiums, par exemple le butyl lithium ou le phényl lithium, les dialkylamides de lithium, par exemple le diisopropylamide de lithium, l'amide de lithium, le butylate de potassium tertiaire, l'amide de sodium, les hydrures métalliques, par exemple l'hydrure de sodium ou l'hydrure de potassium, les amines tertiaires telles que la triéthylamine, l'acétylure de lithium ou l'acétylure de dilithium. L'acétylure de lithium, l'acétylure de dilithium, l'hydrure de sodium et le diisopropylamide de lithium sont des bases particulièrement préférées.

Des réactifs d'alkylation appropriés que l'on peut utiliser dans la séquence réactionnelle précédente, sont, par exemple, les chlorofluorométhane, bromcfluorométhane, fluoroiodométhane, chlorodifluorométhane, bromodifluorométhane, difluoroiodométhane, bromotrifluorométhane, chlorotrifluorométhane, trifluoroiodométhane,

bromochlorométhane, dichlorométhane, chloroiodométhane, bromodichlorométhane et dichloroiodométhane. Les réactifs d'alkylation sont bien connus en pratique.

La séparation des groupes de protection de l'amine et de la fonction carboxylique peut être réalisée en une seule étape par traitement des composés 2 avec un acide aqueux, par exemple de l'acide chlorhydrique ou de l'acide toluènesulfonique, à une température d'environ 0°C à 160°C pendant environ 4 à 24 heures, de manière à obtenir les composés de la formule générale IV. Il est préférable de séparer d'abord les groupes de protection de la ou des fonctions amine des composés 2, lorsque ces fonctions sont protégées sous la forme d'une base de Schiff, par traitement des composés 2 avec un acide aqueux dilué, par exemple de l'acide chlorhydrique, ou avec de l'hydrazine ou de la phénylhydrazine dans des solvants tels que les alcools inférieurs, par exemple le méthanol ou l'éthanol, les éthers, les hydrocarbures chlorés, le benzène et l'eau. La séparation des groupes de protection des fonctions carboxyliques et des groupes d'amine lorsque les groupes d'amine sont protégés de façon autre que sous la forme d'une base de Schiff, est réalisée par traitement des composés 3 avec des acides aqueux concentrés, par exemple de l'acide bromhydrique à une température d'environ 0° à 160°C, ou dans des bases aqueuses, par exemple de l'hydroxyde d'ammonium.

82210

Les dérivés d'ester protégés par une amine, c'est-à-dire les composés 1, dans lesquels R_7 est différent du méthoxy ou de l'éthoxy, sont préparés par traitement d'un ester d'aminoacide approprié avec un composé portant du carbonyle pour former une base de Schiff, d'une manière généralement connue, à savoir : (a) lorsque R_7 représente de l'hydrogène, par traitement de l'ester d'aminoacide approprié avec du benzaldéhyde ou un alcanal ayant de 1 à 9 atomes de carbone, droit ou ramifié, par exemple le 1-propanal, le 1-butanal, le 2,2-diméthylpropan-1-al ou le 2,2-diéthylbutan-1-al ; (b) lorsque R_7 représente du phényle, par traitement de l'ester d'aminoacide approprié avec de la benzophénone ou une phényl alkyl cétone dans laquelle le fragement alkyle, droit ou ramifié, a de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple la phényl méthyl cétone, la phényl éthyl cétone, la phényl isopropyl cétone, la phényl n-butyl cétone ou la phényl tert-butyl cétone ; et (c) lorsque R_7 est un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, par traitement de l'ester d'aminoacide approprié avec une phényl alkyl cétone telle que décrite précédemment, ou avec une dialkyl cétone dans laquelle chaque fragment alkyle, droit ou ramifié, comporte de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple la diméthyl cétone, la diéthyl cétone, la méthyl isopropyl cétone, la di-n-butyl cétone ou la méthyl ter-butyl cétone. Les composés porteurs de carbonyle sont connus en pratique ou peuvent être préparés par des processus bien connus en pratique.

Lorsque dans les composés 1, R_7 représente du méthoxy ou de l'éthoxy, on fait réagir un dérivé d'ester d'aminoacide approprié avec un halogénure de benzoyle, par exemple du chlorure de

benzoyle ou un halogénure d'acide alcanoïque, par exemple du chlorure dans lequel l'acide alcanoïque a de 1 à 9 atomes de carbone et peut être droit ou ramifié, tel que le chlorure d'acétyle, le chlorure de propyonyle, le chlorure de butyryle, le chlorure de tert-butyryle, le chlorure d'acide 2,2-diéthylbutyrique ou le chlorure de valéryle, à 0°C dans des éthers, le chlorure de méthylène, le diméthylformamide, le diméthylacétamide ou le chlorobenzène, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine ou la pyridine, après quoi on laisse le mélange de réaction se réchauffer jusqu'à environ 25°C pendant l'heure. On combine le dérivé d'amide résultant avec un réactif d'alkylation tel que le fluorosulfonate de méthyle, le sulfate de diméthyle, l'iodure de méthyle, le p-toluènesulfonate de méthyle ou l'hexafluorophosphate de triméthyloxonium lorsque R_7 représente le méthoxy, ou le tétrafluoroborate de triéthyloxonium lorsque R_7 représente l'éthoxy, à une température d'environ 25°C, dans un solvant hydrocarboné chloré tel que le chlorure de méthylène, le chlorobenzène ou le chloroforme, et on chauffe le mélange de réaction au reflux pendant environ 12 à 20 heures. On refroidit ensuite le mélange jusqu'à environ 25°C et on ajoute une base organique telle que la triéthylamine ou la pyridine, après quoi on extrait la solution avec de la saumure et on isole le produit.

Lorsque dans les composés 1, R_7 et R_8 forment ensemble un groupe alkylène de 5 à 7 atomes de carbone, on obtient les dérivés d'ester d'aminoacide par traitement de l'ester d'aminoacide avec une alcanone cyclique choisie parmi la cyclopentanone, la cyclohexanone et la cycloheptanone pour former une base de Schiff par des processus généralement bien connus en pratique.

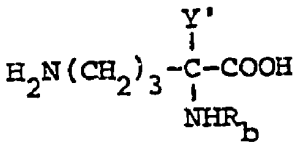
Lorsque dans les composés 1, Z_1 représente $R_{11}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$- ou $R_{12}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$-, les groupes de protection $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R_{11}$ et $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR_{12}$ sont ajoutés aux aminoacides libres correspondants, c'est-à-dire l'ornithine et la lysine, par traitement de l'aminoacide avec un excès de sel de cuivre, par exemple le carbonate de cuivre dans de l'eau bouillante pendant environ 1 à 6 heures, et en refroidissant jusqu'à la température ambiante, les matières insolubles étant séparées par filtration, et le filtrat étant traité avec un halogénure d'acide approprié lorsque Z_1 représente $R_{11}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$- ou avec un haloformiate d'alkyle ou aryle lorsque Z_1 représente $R_{12}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n$-, par exemple dans de l'acétone en présence d'une base telle que du bicarbonate de sodium ou de l'hydroxyde de sodium suivi d'un traitement avec du sulfure d'hydrogène. Des exemples d'halogénures d'acide que l'on peut utiliser sont le chlorure d'acétyle, le chlorure de propionyle, le chlorure de benzoyle ou le chlorure de 2-phénylacétyle. Des exemples d'haloformiates que l'on peut utiliser sont le chloroformiate de benzyle, le chloroformiate de phényle, le chloroformiate de méthyle et le chloroformiate d'éthyle.

On forme l'ester d'aminoacide par des processus généralement connus, par exemple on traite l'aminoacide avec un alcool approprié, tel que le méthanol, l'éthanol ou le n-butanol saturé avec du HCl gazeux.

Les composés de la formule générale I dans laquelle Z représente un groupe γ-guanidinopropyle, sont préparés à partir du dé-

881210

rivé protégé de façon appropriée correspondant dans lequel Z représente $R_aHN(CH_2)_n$- où R_a est de l'hydrogène et n est le nombre entier 3, et où Y représente FCH_2-, F_2CH-, F_3C-, c'est-à-dire le composé de la formule :



V

dans laquelle Y' représente FCH_2-, F_2CH- ou F_2C-, et R_b a la signification donnée dans la formule I, par traitement avec un sel d'alkylisothiouronium, par exemple le bromhydrate d'éthylisothiouronium, par des processus généralement bien connus en pratique, par exemple, suivant Organic Synthesis III, page 440 (1955). On réalise la réaction en présence d'une base, par exemple, de l'hydroxyde de sodium ou de l'hydroxyde de potassium aqueux à un pH d'environ 8-12 et à une température d'environ 0°C à 100°C, pendant environ 6 heures à 8 jours, après quoi on neutralise le mélange de réaction avec un acide minéral concentré, par exemple l'acide chlorhydrique, et on isole le produit. Lorsque R_b représente de l'hydrogène, le groupe α-amino peut être protégé avec, par exemple, un groupe benzyloxycarbonyle. Lorsque R_b représente un groupe $-C(=O)-CH(NH_2)-R_2$, le groupe amino libre est protégé avant la réaction avec, par exemple, le benzyloxycarbonyle. Le groupe de protection d'amine est ensuite séparé par une hydrolyse acide, par exemple avec de l'acide chlorhydrique.

On décrit, ci-après, la préparation de composés de la formule générale I dans laquelle R_a et/ou R_b sont différents de

881210

l'hydrogène, y compris les composés de la formule générale V. La description suivante est applicable à tous les composés précédents ; toutefois, il est nécessaire de protéger l'un ou l'autre des groupes amino avant le traitement avec le réactif approprié, c'est-à-dire un halogénure ou un anhydride d'acide, un haloformiate d'alkyle ou un acide de la formule $HOOCCH(NH_2)-R_2$, ou son anhydride tels que décrits ci-après, pour donner des composés dans lesquels soit R_a ou R_b soit R_a et R_b sont différents de l'hydrogène, de la façon suivante : lorsque R_a représente de l'hydrogène et R_b est différent de l'hydrogène, le groupe amino auquel R_6 est attaché est protégé sous la forme d'un sel de cuivre par traitement du dérivé correspondant dans lequel R_a et R_b représentent de l'hydrogène, avec un excès d'un sel de cuivre, par exemple du carbonate de cuivre, après quoi le groupe amino auquel R_a est attaché, est protégé avec, par exemple, du benzyloxycarbonyle ou du tert-butoxycarbonyle par traitement respectivement avec du chloroformiate de benzyle ou de l'azide de tert-butoxycarbonyle, suivi d'un traitement avec du sulfure d'hydrogène, par des processus généralement bien connus en pratique et illustrés plus en détail dans les exemples spécifiques donnés ci-après, avant le traitement avec le réactif approprié décrit ci-après, pour donner des composés dans lesquels R_b est différent de l'hydrogène. Le groupe de protection d'amine R_a est ensuite séparé par traitement avec de l'acide, par exemple de l'acide trifluoroacétique, du HBr dans du dioxane ou du HBr dans de l'acide acétique et par une hydrogénolyse. Les composés ainsi obtenus, c'est-à-dire les composés dans lesquels R_a représente de l'hydrogène et R_b est différent de l'hydrogène, peuvent

881210

être traités avec les réactifs appropriés décrits ci-après, pour donner des composés dans lesquels R_a et R_b sont tous les deux différents de l'hydrogène et peuvent être identiques ou différents, ou bien pour donner des composés de la formule I dans laquelle Z représente un radical γ-guanidinopropyle tels que décrits précédemment. Dans la préparation des composés dans lesquels R_a est différent de l'hydrogène et R_b est de l'hydrogène, le groupe amino auquel R_b est relié, est protégé sous la forme d'un sel de cuivre par traitement du dérivé correspondant dans lequel R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène, avec un excès de sel de cuivre, par exemple du carbonate de cuivre, avant le traitement avec le réactif approprié décrit ci-après, suivi d'une hydrolyse acide ou basique et, ensuite, d'un traitement avec du sulfure d'hydrogène.

Les composés des formules générales I et V dans lesquelles R_a ou R_b représente un radical alkylcarbonyle où le fragment alkyle est droit ou ramifié et comporte de 1 à 4 atomes de carbone, sont préparés par traitement du dérivé correspondant dans lequel R_a ou R_b représente de l'hydrogène ou est protégé d'une façon appropriée, ou bien en ce qui concerne les composés de la formule I dans laquelle R_a est différent de l'hydrogène tels que décrits précédemment et R_1 est de l'hydroxy, par traitement avec un halogénure d'acide de la formule $R_{15}C(=O)$-halo, dans laquelle halo représente un atome d'halogène, par exemple du chlore ou du brome, et R_{15} est un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien avec un anhydride d'acide approprié, dans de l'eau en présence d'une base telle que de l'hydroxyde de sodium ou du borate de sodium, à une température d'environ 0° à 25°C pendant

881210

environ 0,5 à 6 heures. Lorsque cela est approprié, les groupes de protection sont séparés comme décrit précédemment, par traitement avec de l'acide ou une hydrogénolyse.

Les composés des formules générales I et V dans lesquelles R_a ou R_b représente un radical alcoxycarbonyle, où le fragment alcoxy est droit ou ramifié et comporte de 1 à 4 atomes de carbone, et R_1 représente de l'hydroxy, sont préparés par traitement du dérivé correspondant dans lequel R_a et R_b représentent de l'hydrogène, ou sont protégés d'une façon appropriée, ou bien en ce qui concerne les composés de la formule I, dans laquelle R_b est différent de l'hydrogène tel que décrit précédemment, par traitement avec un haloformiate d'alkyle de la formule halo-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-$OR_{16}$, dans laquelle halo est un atome d'halogène tel que le chlore ou le brome, et R_{16} est un groupe alkyle droit ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, dans de l'eau en présence d'une base telle que de l'hydroxyde de sodium ou du borate de sodium, à une température d'environ 0° à 25°C pendant environ 0,5 à 6 heures. Lorsque cela s'avère approprié, les groupes de protection sont séparés comme décrit précédemment, par traitement avec de l'acide ou hydrogénolyse.

Les composés des formules générales I et V, dans lesquelles R_a ou R_b représente un groupe $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-R^2$, dans lequel R^2 est de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou du p-hydroxybenzyle, et R_1 représente de l'hydroxy, sont préparés par traitement du dérivé correspondant dans lequel R_a ou R_b représente de l'hydrogène ou est pro-

0312 10

tégé d'une façon appropriée, ou bien en ce qui concerne les composés de la formule I, dans laquelle R_b est différent de l'hydrogène tel que décrit précédemment, par traitement avec un acide de la formule $HOOC-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-R_2$, ou un anhydride de celui-ci, dans laquelle le groupe amino est protégé avec un groupe de biocage approprié, tel que du benzyloxycarbonyle ou du tert-butoxycarbonyle, et R_2 a la signification donnée précédemment, dans un éther, tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxane, du chlorure de méthylène ou du chloroforme, et en présence d'un agent de déshydratation, tel que le dicyclohexylcarbodiimide lorsque l'on utilise l'acide libre, à une température d'environ 0° à 35°C pendant environ 1 à 12 heures, suivi d'une hydrolyse acide et basique, et, si cela s'avère approprié, d'une hydrogénolyse pour séparer les groupes de protection.

Les composés de la formule générale I dans laquelle R_1 est un groupe alcoxy droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, sont préparés en convertissant les composés correspondants dans lesquels R_1 représente de l'hydroxy en l'halogénure d'acide, par exemple, au moyen d'un traitement avec du chlorure de thionyle, suivi d'une alcoolyse avec un alcool de la formule $R_{17}OH$, dans laquelle R_{17} est un groupe alkyle droit ou ramifié comportant de 1 à 8 atomes de carbone, par des processus généralement bien connus en pratique. Ou bien, les composés de la formule générale I dans laquelle R_1 est un groupe alcoxy droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, peuvent être préparés à partir du dérivé correspondant dans lequel R_1 représente de l'hydroxy, par traitement de ce dérivé avec un alcool de la formule $R_{17}OH$ telle que définie ci-dessus, saturé avec du HCl pendant une période d'environ 30 minutes à 12

881210

heures à une température allant d'environ 25°C jusqu'au point d'ébullition de l'alcool.

Les composés de la présente invention dans lesquels R_1 représente $-NR_4R_5$ où R_4 et R_5 représentent chacun de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, sont préparés par une réaction d'acylation d'un halogénure d'acide, par exemple un chlorure d'acide, du composé correspondant dans lequel R_1 représente de l'hydroxy et R_a et R_b ont les significations données dans la formule générale I, à la condition que n'importe quel groupe amino libre soit protégé d'une façon appropriée par des groupes tels que du carbobenzyloxy ou du tert-butoxycarbonyle, avec un excès d'une amine appropriée qui peut être représentée par HNR_4R_5. La réaction est réalisée dans du chlorure de méthylène, du chloroforme, du diméthylformamide ou des éthers tels que le tétrahydrofuranne et le dioxane, ou dans du benzène, à une température d'environ 25°C pendant environ 1 à 4 heures. Des amines appropriées sont l'ammoniac, ou un composé qui est une source possible d'ammoniac, par exemple l'hexaméthylènetétramine, les amines primaires, par exemple la méthylamine, l'éthylamine ou les n-propylamines, et les amines secondaires, par exemple la diméthylamine, la diéthylamine et la di-n-butylamine. Après la réaction d'acylation, les groupes de protection sont séparés par un traitement avec de l'acide, par exemple l'acide trifluoroacétique ou du bromure d'hydrogène dans du dioxane.

Les composés de la formule générale I dans laquelle R_1 représente un groupe $-NH-\underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}}-COOH$, sont préparés par réaction du dérivé correspondant dans lequel R_1 représente de l'hydroxy, ou

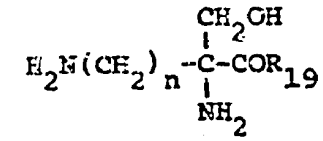
d'un dérivé fonctionnel de celui-ci, tel qu'un anhydride d'acide, et R_a et R_b ont les significations données dans la formule I, pour autant que n'importe quel groupe amino libre soit protégé par un groupe de blocage approprié, tel que du benzyloxycarbonyle, du tert-butoxycarbonyle, par réaction de l'acide libre protégé par de l'amine avec un composé de la structure $NH_2-\underset{R_3}{\underset{|}{CH}}-COOR_{18}$, dans laquelle R_3 a la signification donnée dans la formule générale I et R_{18} est un groupe alkyle inférieur, par exemple le méthyle ou l'éthyle, dans une solution d'éther, tel que du tétrahydrofuranne ou du dioxane, à une température d'environ 0°C à 35°C, pendant une période d'environ 1 à 20 heures, cette opération étant suivie d'une hydrolyse acide et ensuite basique, par exemple avec du NH_3 aqueux 2N, à une température d'environ 0° à 50°C pendant environ 1 à 20 heures, pour séparer le ou les groupes de protection, à la condition que lorsque l'on utilise l'acide libre protégé par de l'amine, la réaction soit réalisée en utilisant un agent de déshydratation, tel que le dicyclohexylcarbodiimide.

Les lactames des composés de la formule générale I dans laquelle R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène et R_1 représente de l'hydroxy, sont préparés à partir des esters d'amino-acide correspondants de la structure :

$$H_2N(CH_2)_n-\underset{NH_2}{\underset{|}{\overset{Y}{\overset{|}{C}}}}-COR_{19} \qquad \text{VIII}$$

dans laquelle n et Y ont la signification donnée dans la formule I, et R_{19} est un groupe alcoxy droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de car-

bone, des exemples étant le méthoxy, l'éthoxy, l'isopropoxy, le butoxy et l'hexyloxy ; et, d'une manière préférée lorsque Y représente $ClCH_2$-, les lactames sont préparés à partir des esters d'aminoacide substitués par α-hydroxyméthyle de la structure :



IX

dans laquelle n et R_{19} ont la signification donnée dans la formule VIII, par traitement de ces esters d'aminoacide avec une base appropriée, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le méthylate de sodium, le méthylate de potassium, le tert-butylate de potassium, l'amide de sodium, ou une amine organique telle qu'une trialkylamine, par exemple la triéthylamine, dans un solvant tel qu'un alcool inférieur, par exemple le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, le n-butanol, l'eau, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoretriamide ou un mélange de ces solvants, pendant une période allant de 0,5 heure à 24 heures à une température d'environ 0° à 120°C, éventuellement sous une atmosphère d'azote, et avec la phase supplémentaire, lorsque Y représente $ClCH_2$-, qui consiste à traiter avec un agent de chloration, tel que le chlorure de thionyle, l'oxychlorure de phosphore ou le pentachlorure de phosphore, dans un solvant tel que le formamide, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, pendant environ 12 à 16 heures à une température d'environ 40° à 120° C.

Les composés de la formule générale VIII sont obtenus par des processus bien connus en pratique à partir de l'aminoacide

89210

correspondant, par exemple par traitement de l'aminoacide avec un alcool approprié, par exemple le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, le n-butanol ou le n-heptanol, saturé avec du HCl gazeux.

Les composés de la formule générale IX sont obtenus par la méthode générale décrite dans Synthesis 1973, 792, par exemple en traitant un équivalent d'ornithine ou de lysine avec deux équivalents de chlorure de benzoyle, ensuite deux équivalents d'une base telle que l'hydroxyde de sodium pour former le bis-amide qui est traité avec un anhydride d'acide, par exemple l'anhydride acétique, à une température d'environ 90°C pendant environ 0,5 heure, cette phase étant suivie d'un traitement avec du formaldéhyde aqueux et de la pyridine à une température d'environ 25°C pendant environ 8 heures à 24 heures et ensuite d'un traitement avec de l'eau pour donner l'oxodioxane que l'on traite avec une quantité catalytique de méthylate de sodium dans le méthanol, que l'on neutralise ensuite et que l'on traite avec de l'acide, par exemple de l'acide chlorhydrique à une température d'environ 120°C pendant environ 2 à 24 heures.

Les isomères optiques individuels des composés de la formule générale I dans laquelle Z représente $R_aHN(CH_2)_n$-, où R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène et R_1 est de l'hydroxy, sont obtenus à partir du lactame de ces composés, en utilisant un sel d'acide (+) ou (-) binaphtylphosphorique par la méthode de R. Viterbo et coll., Tetrahedron Letters 48, 4617 (1971). D'autres agents de dédoublement tels que l'acide (+) camphre-10-sulfonique peuvent également être utilisés. D'une façon similaire, les isomères optiques individuels des composés de la formule I dans la-

891210

quelle Z représente un groupe β-méthylthioéthyle, R est de l'hydrogène et R_1 est de l'hydroxy, sont obtenus à partir de l'aminoacide libre en utilisant un sel d'acide (+) ou (-) binaphtylphosphorique, ou d'autres agents tels que l'acide (+) camphre-10-sulfonique.

Les isomères optiques individuels des composés de la formule générale I, dans laquelle Z est un radical γ-guanidinopropyle, sont obtenus comme décrit ici pour le racémate, en partant uniquement avec l'analogue d'ornithine dédoublé.

Les isomères optiques individuels des composés de la formule générale I dans laquelle R est différent de l'hydrogène et R_1 est différent de l'hydroxy, sont obtenus comme décrit ici pour le racémate, en partant uniquement avec l'aminoacide libre dédoublé.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent plus en détail l'invention.

Exemple 1

On donne ci-après un exemple de composition pour capsules de gélatine dure :

(a) acide α,δ-diamino-α-difluorométhylvalérique	200 mg
(b) talc	5 mg
(c) lactose	10 mg

On prépare la formulation en faisant passer les poudres sèches de (a) et (b) à travers un tamis à fines mailles et en les mélangeant bien. La poudre est ensuite déversée dans des capsules de gélatine dure à raison de 215 mg par capsule.

Exemple 2

On donne ci-après un exemple de composition pour compri-

891210

més :

(a)	acide α-amino-α-fluorométhyl-δ-guanidino-valérique	200 mg
(b)	amidon	43 mg
(c)	lactose	45 mg
(d)	stéarate de magnésium	2 mg

La granulation obtenue en mélangeant le lactose avec le composé (a) et une partie de l'amidon, et granulée avec une pâte d'amidon, est séchée, passée au tamis et mélangée avec le stéarate de magnésium. Le mélange est amené sous la forme de comprimés pesant chacun 290 mg.

Exemple 3

Un exemple de composition pour une suspension injectable est l'ampoule de 1 ml suivante pour une injection intramusculaire :

		% en poids
(a)	acide α,δ-diamino-α-fluorométhyl-valérique	20,0
(b)	polyvinylpyrrolidone	0,5
(c)	lécithine	0,25
(d)	eau pour injection pour faire	100,0

Les matières (a) à (d) sont mélangées, homogénéisées et déversées dans des ampoules de 1 ml qui sont scellées et mises en autoclave pendant 20 minutes à une température de 121°C. Chaque amoule contient 200 mg par ml de nouveau composé (a).

Les exemples suivants illustrent plus en détail les composés de l'invention.

Exemple 4

3-Amino-3-difluorométhyl-2-pipéridone

On ajoute sous azote deux équivalents de méthylate de sodium dans le méthanol (0,46 g de sodium dans 20 ml de méthanol) à

82210

une solution de dichlorhydrate de méthyl-2-difluorométhyl-2,5-diamino-pentanoate (2,7 g) dans du méthanol sec (30 ml). On mélange le mélange de réaction pendant 3 heures à la température ambiante, et on sépare ensuite le solvant sous pression réduite. On extrait le résidu avec de l'éther et l'on obtient de la 3-amino-3-difluorométhyl-2-pipéridone brute que l'on purifie soit par cristallisation dans un mélange de $CHCl_3$ et de pentane (point de fusion de 149°C) soit par distillation (point d'ébullition de 135°C/0,05 mm de Hg).

Exemple 5

Chlorhydrate de (-) et de (+) 2-amino-3-difluorométhyl-2-pipéridone

On ajoute une solution de (±) 3-amino-3-difluorométhyl-2-pipéridone (0,546 mg) dans de l'éthanol chaud (5 ml) à une solution d'acide (-) binaphtylphosphorique (BNPA) (1,27 g) dans de l'éthanol chaud (50 ml). Après refroidissement, des cristaux se séparent. On laisse ensuite reposer le mélange de réaction à une température de 4°C pendant la nuit. On sépare par filtration le précipité, on le lave avec de l'éthanol et de l'éther diéthylique et l'on obtient 0,54 g de sel (-) binaphtylphosphorique ($[\alpha]_D$ = -409°, C = 0,3, MeOH, point de fusion de 300°C). Une recristallisation de la liqueur-mère donne 0,15 g de sel (-) binaphtylphosphorique. Une concentration du filtrat donne 1,1 g d'une matière collante qui est traitée avec du HCl 3 M à la température ambiante pendant 3 heures. Le (-) BNPA est séparé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une recristallisation du résidu (320 mg) dans de l'éthanol donne du monochlorhydrate de (+) 3-amino-3-difluorométhyl-2-pipéridone (160 mg) ($[\alpha]_D$ = -18°6 ; C = 1, MeOH ; point de fusion de 238°C). Traité dans les mêmes conditions, le

0512301

sel de (-) BNPA (436 mg) donne du monochlorhydrate de (-) 3-amino-3-difluorométhyl-2-pipéridone (137 mg), que l'on recristallise dans de l'éthanol (67 mg) ($[\alpha]_D$ = -19° ; C = 1,02 , MeOH ; point de fusion = 240°C déc.).

Monochlorhydrate d'acides (-) et (+) 2-difluorométhyl-2,5-diamino pentanoïques

On chauffe du chlorhydrate de (-) 3-difluorométhyl-3-amino-2-pipéridone (60 mg) dans du HCl 6M (4 ml) à la température de reflux pendant 12 heures. Après concentration sous pression réduite, on dissout le résidu dans de l'eau et on ajuste le pH de la solution à 4,5 avec une solution de NEt_3. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite, le résidu est extrait plusieurs fois avec du chloroforme et est ensuite recristallisé dans un mélange de H_2O et de EtOH pour donner du monochlorhydrate d'acide (+) 2-difluorométhyl-2,5-diamino pentanoïque (54 mg) ($[\alpha]_D$ = +6° ; C = 0,48 , MeOH ; point de fusion $\geq$240°C). Par un traitement identique, le chlorhydrate de (+) 3-difluorométhyl-3-amino-2-pipéridone (96 mg) donne du monochlorhydrate d'acide (-) 2-difluorométhyl-2,5-diaminopentanoïque (56 mg) ($[\alpha]_D$ = -10°, C = 0,7 , MeOH ; point de fusion $\geq$244°).

Exemple 6

Acide 2-difluorométhyl-2-amino-5-guanidinopentanoïque

On ajoute en une seule fois du bromhydrate d'éthylthiouronium (7,82 g ou 42,26 mmoles) à une solution de monochlorhydrate de monohydrate d'acide 2-difluorométhyl-2,5-diamino-pentanoïque (5 g ou 21,13 mmoles) dans du NaOH 2M (8,5 ml). Le pH de la solution est ajusté à 10,5 avec du NaOH 2M et est maintenu à cette valeur pendant 4 jours. On neutralise ensuite le mélange de réac-

S 8210

tion au pH 7 avec du HCl 1M et on le concentre sous pression réduite. On fait passer le résidu sur une colonne d'Amberlite IR 120, de forme H^+. Une élution avec du NH_4OH 2M donne de l'acide 2-difluorométhyl-2-amino-5-guanidino-pentanoïque que l'on recristallise dans un mélange de H_2O et de EtOH (2,3 g) ; point de fusion de 257°C.

Exemple 7

Hexanoate de méthyl-2-difluorométhyl-2,6-dibenzaldimine

On ajoute lentement une solution d'hexanoate de méthyl-2,6-dibenzaldimine (16,82 g ou 50 mmoles) dans du tétrahydrofuranne sec (60 ml) à une solution de diisopropylamide de lithium (60 mmoles) préparée in situ dans du tétrahydrofuranne, refroidie à -78°C, agitée magnétiquement et maintenue sous azote. On laisse le mélange de réaction s'élever jusqu'à la température ambiante sur une période de 2 heures et on le chauffe ensuite rapidement jusqu'à 40°C. L'entrée d'azote est remplacée par un ballon rempli de $ClCHF_2$ (1 litre). On maintient le mélange de réaction pendant la nuit à la température ambiante sous agitation et on l'hydrolyse ensuite avec de l'eau. Une extraction à l'éther ordinaire donne le méthyl-2-difluorométhyl-2,6-dibenzylidèneamino hexanoate.

Exemple 8

Dichlorhydrate de méthyl-2-difluorométhyl-2,6-diaminohexanoate

Une solution d'hexanoate de méthyl-2-difluorométhyl-2,6-dibenzaldimine (15,4 g ou 40 mmoles) dans de l'éther (20 ml) est agitée magnétiquement avec de l'acide chlorhydrique 2N (110 ml) pendant 1 heure. Une extraction à l'éther ordinaire et une évaporation jusqu'à siccité de la phase aqueuse donnent du dichlorhy-

0 81 210

drate de méthyl-2-difluorométhyl-2,6-diamino hexanoate (9,15 g ; 85%), que l'on cristallise dans du méthanol et de l'éther ; point de fusion de 207°C.

Exemple 9

Chlorhydrate d'acide 2-difluorométhyl-2,6-diaminohexanoïque

Une solution de dichlorhydrate de méthyl-2-difluorométhyl-2,6-diamino hexanoate (4 g; 14 mmoles) dans du HCl concentré est traitée sous reflux pendant 20 heures. Après évaporation jusqu'à siccité et décoloration avec du charbon de bois, le solide pâle obtenu est dissous dans de l'éthanol absolu. On ajuste le pH de la solution à 4,5 avec une solution de triéthylamine (M) dans de l'éthanol absolu, après quoi le monochlorhydrate d'α-difluorométhyl lysine précipite. Une recristallisation dans un mélange d'eau et d'éthanol donne du chlorhydrate d'α-difluorométhyl lysine analytiquement pur sous la forme de cristaux blancs ; point de fusion supérieur à 260°C (décomposition).

Exemple 10

Dichlorhydrate de méthyl 2-chlorométhyl-2,6-diaminohexanoate

Une suspension de chlorhydrate d'acide 2,6-diaminohexanoïque (18,26 g ; 100 mmoles) dans du méthanol sec (100 ml) est saturée avec de l'acide chlorhydrique gazeux et chauffée sous reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le dichlorhydrate d'ester méthylique de lysine cristallise dans le mélange de réaction. On ajoute à une suspension de dichlorhydrate de méthyl 2,6-diaminohexanoate (4,66 g ; 20 mmoles) dans le chlorure de méthylène (50 ml) refroidie par de la glace, du benzaldéhyde (4,04 g ; 40 mmoles) et ensuite goutte à goutte une solution de triéthylamine (4,24 g ; 40 mmoles) dans le chlorure de méthylène (30 ml). On

laisse le mélange de réaction au repos pendant la nuit à la température ambiante sous agitation et on le concentre ensuite sous pression réduite. Un traitement à l'éther ordinaire donne du méthyl 2,6-dibenzylidène amino hexanoate sous la forme d'un résidu huileux.

On ajoute lentement à une solution de diisopropylamide de lithium (10 mmoles ; préparée in situ à partir d'une solution de diisopropylamine 1N dans le tétrahydrofuranne et d'une solution de butyl lithium 2N dans l'hexane) dans le tétrahydrofuranne et à de l'hexaméthylphosphoretriamide (2,5 ml), refroidis jusqu'à -78°C, agités magnétiquement et maintenus sous azote, une solution de méthyl-2,6-dibenzylidène aminohexanoate (3,365 g ; 10 mmoles) dans du tétrahydrofuranne sec (20 ml). Le mélange de réaction est maintenu sous agitation à -78°C pendant 0,5 heure et on ajoute ensuite rapidement une solution de chlorobromométhane (1,3 g ; environ 10 mmoles) dans le tétrahydrofuranne sec (10 ml). On laisse la température monter lentement jusqu'à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant la nuit. On refroidit rapidement le mélange de réaction avec de l'eau. Un traitement ordinaire donne du méthyl-2-chlorométhyl-2,6-dibenzylidèneamino-hexanoate sous la forme d'un résidu huileux.

On ajoute sous une agitation violente de l'acide chlorhydrique 1N (20 ml) à une solution de méthyl-2-chlorométhyl-2,6-dibenzylidène amino hexanoate (2,85 g; 7,4 mmoles) dans de l'éther (6 ml). On agite le mélange de réaction pendant la nuit à la température ambiante et on l'extrait ensuite de la manière usuelle. La phase aqueuse évaporée à sec sous vide donne du dichlorhydrate de méthyl-2-chlorométhyl-2,6-diamino hexanoate sous la forme d'un

83210

résidu huileux et hygroscopique (2,05 g ; 90%) [RMN (D_2O) : 4,05 (2H, q)-CH_2Cl ; 3,87 (3H, s)-CO_2Me ; 3,03 (2H, large t, J = 7H_z) H_2N-CH_2-].

Exemple 11

Monochlorhydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,6-diaminohexanoïque

Une solution de dichlorhydrate de méthyl-2-chlorométhyl-2,6-diamino hexanoate (2,05 g ; 7,3 mmoles) dans de l'acide chlorhydrique concentré (10 ml) est chauffée sous reflux pendant 18 heures. Une concentration sous vide suivie d'un traitement avec du charbon de végétaux donne un résidu huileux (2,1 g), que l'on dissout dans du méthanol sec. Après addition d'oxyde de propylène jusqu'à un pH de 3-4, du monochlorohydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,5-diamino-hexanoïque précipite dans le mélange de réaction (1,25 g ou 75%). Une recristallisation dans un mélange d'eau et d'éthanol donne du monochlorohydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,6-diamino-hexanoïque analytiquement pur sous la forme de cristaux blancs d'un point de fusion supérieur à 216°C (décomposition).

Exemple 12

Acide 2-difluorométhyl-2,5-diaminopentanoïque

Sous azote, on ajoute une solution (500 ml) de butyl lithium 2M dans de l'hexane à une solution agitée formée de 143,1 ml de diisopropylamine dans 1,5 litre de tétrahydrofuranne à une température de -78°C, après quoi on ajoute 261 g (0,81 mole) d'ester méthylique d'ornithine dibenzaldimine dans 1,5 litre de tétrahydrofuranne. Une fois l'addition réalisée, la température de réaction est élevée jusqu'à 40°C et maintenue entre 40° et 50°C pendant 3 heures, période au cours de laquelle on fait barboter du gaz de chlorodifluorométhane à travers le mélange tout en agi-

83210

tant. On traite ensuite le mélange de réaction avec une solution saturée de chlorure de sodium. La matière organique est extraite avec de l'éther, et l'extrait éthéré est lavé plusieurs fois avec une solution de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et évaporé pour donner une huile visqueuse. On agite l'huile avec du HCl 1N (1,5 litre) pendant 3 heures, on extrait le mélange plusieurs fois avec du chloroforme et on évapore à sec la solution aqueuse. Le résidu huileux est chauffé au reflux avec de l'acide chlorhydrique 12N (1,5 litre) pendant 16 heures, et la solution refroidie est clarifiée par une extraction au chloroforme avant une concentration, une décoloration (charbon de végétaux) et une nouvelle concentration jusqu'à environ 750 ml. On ajuste le pH de la solution à 3,5 par l'addition de triéthylamine, on traite à nouveau la solution avec du charbon de végétaux avant une concentration jusqu'à environ 500 ml et une dilution avec 7 à 8 litres d'acétone. On sépare par filtration le produit précipité et on le lave avec de l'éthanol. On recristallise le produit brut en le dissolvant dans environ 150 ml d'eau chaude et on traite la solution avec de l'éthanol chaud (450 ml). En refroidissant, des cristaux de monohydrate de chlorhydrate d'acide 2-difluorométhyl-2,5-diaminopentanoïque se séparent (71 g ; 37%) ; point de fusion de 183°C.

Exemple 13

3-Hydroxyméthyl-3-amino-2-pipéridone

On met en suspension du chlorhydrate d'acide 2-hydroxyméthyl-2,5-diaminopentanoïque (5 g ou 2,5 x 10^{-2} mole) dans 75 ml de méthanol absolu et on sature la solution avec du chlorure d'hydrogène sec. On chauffe ensuite la solution homogène sous reflux

pendant 48 heures. On sature d'une façon régulière le mélange de réaction avec du chlorure d'hydrogène sec. On évapore le solvant sous pression réduite et on sèche le résidu hygroscopique sous un vide élevé (6,2 g) et on l'identifie par résonance mégnétique nucléaire comme étant du dichlorhydrate d'ester méthylique d'acide 2-hydroxyméthyl-2,5-diaminopentanoïque. On dissout l'ester (6,2 g) dans 100 ml de méthanol absolu et on ajoute 175 ml d'une solution méthanolique de méthylate de sodium (1,15 g de Na ou 5×10^{-2} mole). On agite le mélange de réaction à la température ambiante sous azote pendant 24 heures. On évapore le solvant sous pression réduite, on extrait le résidu un grand nombre de fois avec du chloroforme chaud et l'on obtient de la 3-hydroxyméthyl-3-amino-2-pipéridone analytiquement pure (2,9 g) (rendement de 81%) d'un point de fusion de 145°C.

Exemple 14

Acide 2-chlorométhyl-2,5-diaminopentanoïque

On ajoute de la 3-hydroxyméthyl-3-amino-2-pipéridone (2,8 g ou $1,94 \times 10^{-2}$ mole) à une solution de chlorure de thionyle (1,4 ml ou $1,94 \times 10^{-2}$ mole) dans du diméthyl formamide anhydre (20 ml). On agite le mélange de réaction à 80°C sous azote pendant 24 heures. On ajoute ensuite du chlorure de thionyle (1,4 ml ou $1,94 \times 10^{-2}$ mole) et on poursuit l'agitation pendant 2 heures. On sépare le solvant sous pression réduite et on sèche le résidu sous un vide élevé pendant la nuit, on le dissout ensuite dans 50 ml d'acide chlorhydrique (6N) et on le chauffe sous reflux pendant 2 heures. Le résidu obtenu après évaporation du solvant, est dissous dans de l'éthanol absolu (100 ml) et est traité avec du charbon de végétaux. Après filtration, on ajuste le volume fi-

83210

nal du filtrat à 250 ml avec de l'éthanol absolu et on ajoute 19,5 ml d'une solution de triéthylamine 1N dans de l'éthanol absolu. Le mélange d'acide 2-hydroxyméthyl-2,5-diaminopentanoïque et de chlorhydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,5-diamino-pentanoïque qui précipite est séparé par filtration et lavé avec 100 ml d'éthanol, 450 ml de chloroforme et 250 ml d'éther. On laisse le filtrat au repos à 4°C pendant 24 heures, après quoi le chlorhydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,5-diaminopentanoïque cristallise, souillé avec des traces de chlorhydrate d'acide 2-hydroxyméthyl-2,5-diaminopentanoïque. Le mélange de chlorhydrate d'acide 2-hydroxyméthyl-2,5-diaminopentanoïque et de chlorhydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,5-diaminopentanoïque est redissous dans de l'acide chlorhydrique et on répète le même processus de purification trois fois. Les trois fractions de chlorhydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,5-diaminopentanoïque brut (1,8 g) sont recueillies et cristallisées dans de l'eau (3,5 ml) et de l'éthanol (17,5 ml) pour donner 1,3 g de chlorhydrate d'acide 2-chlorométhyl-2,5-diaminopentanoïque analytiquement pur (rendement de 56%) d'un point de fusion de 140-142°C.

Exemple 15

Chlorhydrate de 3-amino-3-chlorométhyl-2-pipéridone

On ajoute un équivalent de chlorure de thionyle (3,6 ml) à une solution de 3-hydroxyméthyl-3-amino-2-pipéridone (7 g ou 0,049 mole) dans du diméthylformamide anhydre (50 ml). On agite le mélange de réaction à 80°C sous azote. Après 24 heures, on ajoute un autre équivalent de chlorure de thionyle (3,6 ml) et on poursuit l'agitation pendant 2 heures. On extrait ensuite le solvant sous pression réduite. Une trituration du résidu semi-solide avec du

88210

chloroforme (2 x 30 ml) laisse 2,1 g de chlorhydrate de 3-amino-3-chlorométhyl-2-pipéridone analytiquement pur, cristallin, d'un point de fusion de 230°C.

Exemple 16

Acide 2-amino-5-benzyloxycarbonylaminopentanoïque

Une solution de monochlorhydrate d'acide 2,5-diaminopentanoïque (16,9 g) et de carbonate de cuivre (30 g) dans 750 ml d'eau est chauffée à la température de reflux pendant 4 heures. La matière insoluble est séparée par filtration et lavée avec de l'eau chaude. On laisse le filtrat se refroidir jusqu'à la température ambiante, ensuite on ajoute du bicarbonate de sodium (30 g), cette addition étant suivie de l'addition d'une solution de benzylchloroformiate (25,6 g) dans 750 ml d'acétone. On agite le mélange de réaction pendant la nuit. On sépare par filtration le précipité, on le lave avec de l'eau et on le remet en suspension dans de l'eau chaude (300 ml). On fait barboter du gaz de sulfure d'hydrogène dans la solution pendant 2 heures. On acidifie ensuite la solution avec de l'acide chlorhydrique concentré (7,5 ml) et on sépare par filtration le précipité noir. On ajuste le pH du filtrat à 6, après quoi l'acide 2-amino-5-benzyloxycarbonylaminopentanoïque précipite et on le recueille.

Exemple 17

Acide 5-acétylamino-2-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque

On ajoute une solution de 2 g (0,18 mole) de benzylchloroformiate dans 10 ml d'acétone à une solution de 1,82 g (0,01 mole) d'acide 5-acétylamino-2-amino-2-difluorométhylpentanoïque dans 22 ml d'hydroxyde de sodium 1 molaire. On agite le mélange

de réaction à la température ambiante pendant 2 heures et on le neutralise ensuite soigneusement à un pH de 7 en utilisant de l'acide chlorhydrique, sur quoi l'acide 5-acétylamino-2-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque précipite et est recueilli.

Exemple 18

Acide 2-amino-5-acétylamino-2-difluorométhyl-1-oxopentaneaminoacétique

On ajoute 0,18 g de glycinate de benzyle et 0,21 g de dicyclohexylcarbodiimide à une solution de 0,25 g (1 mmole) d'ester méthylique d'acide 5-acétylamino-2-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque dans 4 ml de dioxane. On agite le mélange de réaction pendant 12 heures à la température ambiante et on l'extrait ensuite avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée avec une solution de bicarbonate à 10%, ensuite avec de l'eau et est séchée sur sulfate de magnésium. Une évaporation du solvant donne un résidu huileux que l'on dissout dans de l'acide acétique glacial (5 ml). La solution est ensuite hydrogénée sur du palladium (10%) sur charbon (30 mg). Après agitation du mélange de réaction pendant 12 heures à la température ambiante, on sépare par filtration le catalyseur. On dilue le filtrat avec du toluène et on le concentre ensuite sous pression réduite. On purifie le résidu au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une colonne active d'Amberlite IR 120 et l'on obtient l'acide 2-amino-5-acétylamino-2-difluorométhyl-1-oxopentaneaminoacétique.

Exemple 19

Acide 2-acétylamino-5-(2-aminopropionylamino)-2-difluorométhylpentanoïque

On ajoute 0,27 g de bromure de benzyle et 0,4 ml de dicy-

clohexylamine à une solution de 0,5 g d'acide 2-acétylamino-5-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque dans 4 ml de diméthylformamide. On agite le mélange de réaction pendant 12 heures et on sépare ensuite le précipité par filtration. On évapore le filtrat sous pression réduite, et on partage le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est lavée avec de l'acide chlorhydrique aqueux, de l'eau, du bicarbonate de sodium à 5%, de l'eau et de la saumure, et est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on chauffe le résidu dans 5 ml d'acide trifluoroacétique pendant 1 heure à la température ambiante. L'excès d'acide trifluoroacétique est ensuite séparé sous pression réduite. Le résidu est mis en suspension dans 5 ml d'éther et on ajoute une solution de N-benzyloxycarbonyl-O-éthoxycarbonylalanine (0,4 g) et de triéthylamine (0,2 g) dans 5 ml d'éther. On poursuit l'agitation pendant la nuit à la température ambiante. On évapore le solvant. On dissout le résidu sirupeux résultant dans de l'acide acétique glacial, et on hydrogénise la solution sur du palladium (10%) sur carbone (30 mg) pendant 12 heures. On sépare ensuite le catalyseur par filtration. On concentre le filtrat et on purifie le résidu au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une colonne acide d'Amberlite 120 et l'on obtient l'acide 2-acétylamino-5-(2-aminopropionylamino)-2-difluorométhylpentanoïque.

Exemple 20

Acide 2-acétylamino-5-amino-2-difluorométhyl-1-oxopentaneamino-acétique

Une solution de 0,25 g d'acide 2-acétylamino-5-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque dans 4 ml de dioxane est traitée à 0°C avec 0,11 g d'éthylchloroformiate et 0,1 g de tri-

92210

éthylamine. On agite le mélange de réaction à 0°C pendant 1 heure, après quoi on ajoute 0,18 g de glycinate de benzyle. On agite le mélange de réaction pendant une période supplémentaire de 12 heures, et l'on extrait ensuite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate, ensuite avec de l'eau et est séchée sur sulfate de magnésium. Une évaporation du solvant donne un résidu huileux que l'on dissout dans de l'acide acétique glacial (5 ml). La solution est ensuite hydrogénée sur du palladium (10%) sur carbone (30 mg). Après agitation du mélange de réaction pendant 12 heures, on sépare le catalyseur par filtration. On dilue le filtrat avec du toluène et on le concentre sous pression réduite. On purifie le résidu au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une colonne acide d'Amberlite IR 120 et on obtient l'acide 2-acétylamino-5-amino-2-difluorométhyl-1-oxopentaneaminoacétique.

Exemple 21

Ester méthylique d'acide 5-acétylamino-2-difluorométhyl-2-propionylaminopentanoïque

On ajoute simultanément à une température de 0°C 0,18 g de chlorure de propionyle et 0,2 g de triéthylamine à une solution de 0,47 g d'ester méthylique d'acide 5-acétylamino-2-amino-2-difluorométhylpentanoïque dans 10 ml d'éther. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 2 heures et on l'extrait ensuite avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium, de l'eau, et de la saumure, et on la sèche sur du sulfate de magnésium. Une évaporation du solvant donne l'ester méthylique d'acide 5-acétylamino-2-difluorométhyl-2-propionylaminopentanoïque.

89210

Exemple 22

Acide 2-acétylamino-2-difluorométhyl-5-guanidinopentanoïque

On ajoute 1,8 g de bromhydrate d'éthylthiouronium à une solution d'acide 2-acétylamino-5-amino-2-difluorométhylpentanoïque (0,45 g) dans 4 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 0,5 M. On ajuste le pH de la solution à 9 avec une solution d'hydroxyde de sodium et on la maintient à ce pH pendant 24 heures. On neutralise ensuite le mélange de réaction à un pH de 7 avec de l'acide chlorhydrique et on isole l'acide 2-acétylamino-2-difluorométhyl-5-guanidinopentanoïque au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une résine d'Amberlite IR 120.

Exemple 23

Acide 2-amino-5-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque

On ajoute lentement à une température de 0°C tout en agitant 1,1 g de chloroformiate de benzyle à une solution du sel de cuivre d'acide 2-difluorométhyl-2,5-diaminopentanoïque dans l'eau, préparée par réaction de chlorhydrate de monohydrate d'acide 2-difluorométhyl-2,5-diaminopentanoïque (2,4 g) avec du carbonate de cuivre (6 g). On agite le mélange de réaction pendant une période additionnelle de 3 heures à la température ambiante, après quoi on fait passer du sulfure d'hydrogène dans la solution jusqu'à ce qu'elle devienne incolore. On sépare le précipité par filtration, et on ajuste le pH de la solution aqueuse à 6 par l'addition d'acide chlorhydrique. Sur concentration, on obtient l'acide 2-amino-5-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque.

Au moyen du procédé ci-dessus mais en utilisant seulement du tert-butoxycarbonylazide, du chlorure d'acétyle ou du chlorure de benzoyle à la place du chloroformiate de benzyle, on obtient

81210

respectivement l'acide 2-amino-5-tert-butoxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque, l'acide 5-acétylamino-2-amino-2-difluorométhylpentanoïque et l'acide 2-amino-5-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque.

Exemple 24

Acide 2-acétylamino-5-amino-2-difluorométhylpentanoïque

On ajoute à 0°C simultanément 0,19 g de chlorure d'acétyle et 5 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2M à une solution de 2,9 g d'acide 2-amino-5-tert-butoxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque dans 10,5 ml d'hydroxyde de sodium 1M. On agite le mélange de réaction pendant 3 heures à la température ambiante. On ajuste ensuite la solution aqueuse alcaline à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après un traitement ordinaire, on évapore le solvant et on reprend le résidu dans de l'acide trifluoroacétique. Après concentration et purification au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une résine, on obtient l'acide 5-amino-2-acétylamino-2-difluorométhylpentanoïque.

Exemple 25

Acide 5-amino-2-difluorométhyl-2-(2-aminopropionylamino)-pentanoïque

On ajoute à 0°C simultanément une solution de tert-butoxycarbonylazide, préparée à partir de 3 g de tert-butoxycarbonylhydrazine, et une solution de 5,5 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2M à une solution de 3,2 g d'acide 2-amino-5-benzyloxycarbonylamino-2-difluorométhylpentanoïque dans 10 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 1M. On agite le mélange de réaction pendant la nuit et on l'extrait deux fois avec 50 ml d'éther. On ajuste ensuite la solution aqueuse alcaline à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique et on l'ex-

881210

trait avec de l'acétate d'éthyle. Un traitement ordinaire donne un résidu solide que l'on dissout dans 15 ml de diméthylformamide sec et que l'on traite à la température ambiante avec 1,6 g de bromure de benzyle en présence de 2 ml de dicyclohexylamine. On agite le mélange de réaction pendant 4 heures et sépare ensuite le précipité par filtration. On évapore le filtrat sous pression réduite. On partage le résidu résultant entre 100 ml d'acétate d'éthyle et d'eau. La phase organique est lavée successivement avec 200 ml d'acide chlorhydrique aqueux 1 normal, 20 ml d'eau, 20 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5%, 20 ml d'eau et 50 ml de saumure, et est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on reprend le résidu dans 10 ml d'acide trifluoroacétique. Après 1 heure à la température ambiante, on extrait l'acide trifluoroacétique en excès sous pression réduite, on reprend le résidu dans une solution saturée de bicarbonate de sodium et on l'extrait avec 50 ml d'éther. La phase éthérée est séchée sur sulfate de magnésium et est ensuite ajoutée à 0°C à une solution de N-benzyloxycarbonyl-O-éthoxycarbonylalanine (2 g) dans 20 ml d'éther. On poursuit l'agitation pendant la nuit à la température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu sirupeux résultant est repris dans de l'acide acétique glacial (20 ml) et hydrogéné sur du palladium (10%) sur carbone (200 mg). Après avoir réalisé la fixation d'hydrogène, on sépare par filtration le catalyseur. On concentre le filtrat sous pression réduite avec du toluène et on purifie le résidu au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une résine d'acide de manière à obtenir l'acide 5-amino-2-(2-aminopropionylamino)-2-difluorométhylpentanoïque.

81210

Exemple 26

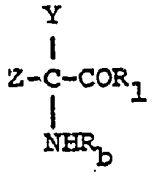
Acide 2-[(2,5-diamino-2-difluorométhyl-1-oxopentane)amino]-propionique

On ajoute à 0°C simultanément une solution de 10 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2 molaire et une solution de tert-butoxycarbonylazide préparée à partir de 3 g de tert-butoxycarbonylhydrazine, à une solution de chlorhydrate de monohydrate d'acide 2,5-diamino-2-difluorométhylpentanoïque (2,35 g) dans 10 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2M. On agite le mélange de réaction pendant la nuit à la température ambiante et on l'extrait ensuite deux fois avec des portions de 250 ml d'éther. On ajuste la solution aqueuse alcaline à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après un traitement ordinaire, on évapore le solvant et on reprend le résidu dans 40 ml d'éther sec. Après addition de 1 g de triéthylamine, on ajoute lentement à 0°C tout en agitant une solution éthérée de 1 g de chloroformiate d'éthyle. On sépare par filtration le précipité et on ajoute la solution éthérée en une fois à une solution d'ester tert-butylique d'alanine (1,5 g). On poursuit l'agitation pendant la nuit et on évapore le solvant. On reprend le résidu dans de l'acide trifluoroacétique. Après concentration et purification au moyen d'une chromatographie échangeuse d'ions sur une résine d'Amberlite IR 120, on obtient l'acide 2-[(2,5-diamino-2-difluorométhyl-1-oxopentane)amino]-propionique.

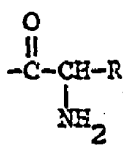
SS210

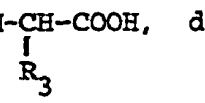
REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé de la formule :



dans laquelle Y représente FCH_2-, F_2CH-, F_3C-, $ClCH_2$- ou Cl_2CH-, Z représente un groupement γ-guanidinopropyle ou $R_aHN(CH_2)_n$- , n est le nombre entier 3 ou 4, R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène, un alkylcarbonyle dans lequel le fragment alkyle, droit ou ramifié, comporte de 1 à 4 atomes de carbone, un alcoxycarbonyle dans lequel le fragment alcoxy, droit ou ramifié, comporte de 1 à 4 atomes de carbone, ou le groupement de la formule



, dans laquelle R_2 représente de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou du p-hydroxybenzyle, et R_1 représente de l'hydroxy, un groupe alcoxy droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe $-NR_4R_5$ dans lequel R_4 et R_5 représentent chacun de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien le groupement de la formule , dans laquelle R_3 représente de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou du p-hydroxybenzyle, à condition que lorsque Z représente un groupement γ-guanidinopropyle, Y représente FCH_2-, F_2CH- ou F_3C-, et R_1 représente

de l'hydroxy, un lactame de ce composé lorsque Z représente $R_aHN(CH_2)_n-$, et R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène, un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ces composés, ou bien encore un isomère optique individuel des composés susdits.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que R_1 représente de l'hydroxy.

3. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que Z représente $R_aHN(CH_2)_n-$.

4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce que R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène.

5. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce que Y représente F_2CH- ou FCH_2-.

6. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que Y représente F_2CH- ou FCH_2-.

7. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'acide 2-difluorométhyl-2,5-diaminovalérique ou un sel acceptable du point de vue pharmacologique de celui-ci.

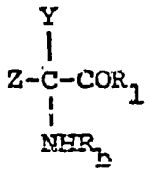
8. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'acide 2-fluorométhyl-2,5-diaminovalérique ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci.

9. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'acide 2-fluorométhyl-2,6-diaminocaproïque ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci.

10. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'acide 2-difluorométhyl-2,6-diamino-

caproïque ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci.

11. Procédé de traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne chez un patient qui en nécessite le besoin, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer au patient une quantité efficace d'un composé de la formule :



dans laquelle Y représente FCH_2-, F_2CH-, F_3C-, $ClCH_2$- ou Cl_2CH-, Z représente un groupement γ-guanidinopropyle ou $R_aHN(CH_2)_n$-, n est le nombre entier 3 ou 4, R_a et R_b représentent chacun de l'hydrogène, un groupe alkylcarbonyle dans lequel le fragment alkyle, droit ou ramifié, comporte de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxycarbonyle dans lequel le fragment alcoxy, droit ou ramifié, comporte de 1 à 4 atomes de carbone, ou le groupement de la formule $-C(=O)-CH(NH_2)-R_2$, dans laquelle R_2 représente de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou du p-hydroxybenzyle, et R_1 représente de l'hydroxy, un groupe alcoxy droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe $-NR_4R_5$ dans lequel R_4 et R_5 représentent chacun de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien le groupement de la formule $-NH-CH(R_3)-COOH$, dans laquelle R_3 représente de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, du benzyle ou du p-hydroxybenzyle, à la condition que lorsque Z représente