

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 07545

⑤④ Nouvelles 3H 1,4-benzodiazépines substituées en position 2 par un radical peptidique, procédé pour leur préparation et application comme médicaments.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 103/52; A 61 K 37/02; C 07 D 41/54.

⑫② Date de dépôt..... 3 avril 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 41 du 9-10-1981.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme, résidant en France.

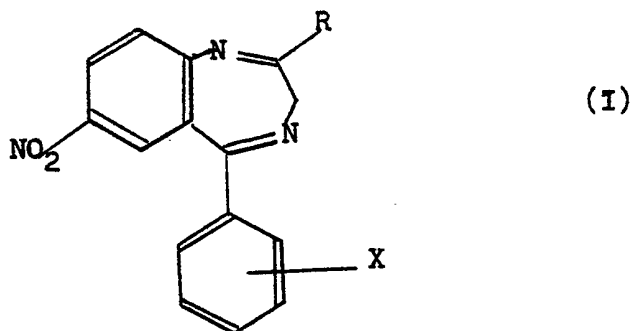
⑦② Invention de : Claude Dumont, Jacques Laurent, Jean-Claude Gasc et Claude Rettien.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-UCLAF,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention concerne de nouvelles 3H-1,4 benzodiazépines substituées en position 2 par un radical peptidique.

La présente invention a pour objet les produits de
5 formule générale (I)



dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor, et R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique choisi dans le groupe constitué par Ala,
10 Val, Ival, Leu, Ile, Asp, Asn, Glu, Gln, Ser, Thr, Cys, Met, Lys, Arg, Phe, Tyr, Trp, His, et Pro, Nva, Nle, Hyp, Orn, ces acides étant sous la forme D, L, DL, ou sous forme de mélange en quantité quelconque de la forme D et de la forme L et Sar, ou R représente un radical dérivé d'un peptide
15 comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques choisis dans le groupe constitué par les acides ci-dessus et en outre l'acide Gly, ainsi que les dérivés fonctionnels desdits produits de formule (I).

On admettra par convention que les symboles des acides
20 α -amino carboxyliques représentent ces acides sous leur configuration D, L ou DL et non pas seulement sous la configuration L (par exemple, le terme Ala signifie Alanine sous forme D, sous forme L ou sous forme DL).

Sauf convention contraire, la nomenclature utilisée
25 dans la présente demande est la nomenclature IUPAC, dont les règles sont publiées notamment dans Biochem. J. (1972) 126, 773-780.

C'est ainsi que les symboles suivants ont été utilisés pour désigner les acides α -amino carboxyliques :

30	Alanine	Ala
	Arginine	Arg
	Asparagine	Asn

	Acide Aspartique	Asp
	Cysteine	Cys
	Acide Glutamique	Glu
	Glutamine	Gln
5	Glycine	Gly
	Histidine	His
	Isoleucine	Ile
	Leucine	Leu
	Lysine	Lys
10	Methionine	Met
	Phenylalanine	Phe
	Proline	Pro
	Serine	Ser
	Threonine	Thr
15	Tryptophane	Trp
	Tyrosine	Tyr
	Valine	Val
	Isovaline	Ival
	Norvaline	Nva
20	Norleucine	Nle
	Hydroxyproline	Hyp
	Ornitine	Orn
	Sarcosine	Sar

Le terme "dérivés fonctionnels" de peptides de formule

25 (I) peut désigner :

- des sels de bases, de préférence une base dérivée d'un métal alcalin, telle que par exemple l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, ou le carbonate acide de sodium,
- des esters d'alcoyle dont le radical alcoyl comporte de
- 30 préférence de 1 à 5 atomes de carbone, comme les radicaux méthyl, éthyl, propyl par exemple,
- des amides primaires ou des amides alkyl-substitués dans lesquelles le (s) groupe (s) alkyl renferme (nt) 1 à 5 atomes de carbone.

35 Parmi les produits, objet de l'invention, on retient plus particulièrement les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus dans laquelle R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique choisi dans le groupe consistant en Ala, Val, Ival, Leu, Ile, Glu, Gln, His, Pro

40 ces acides étant sous la forme D, L ou DL, ou R représente

un radical dérivé d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques choisis dans le groupe comportant les acides qui viennent d'être mentionnés et en outre l'acide Gly ainsi que les dérivés fonctionnels desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, on peut citer en particulier les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus dans laquelle R représente un radical Ala, Val, Ival, Leu, Glu, His, Pro, Pro-Gly, Pro-Leu, Glu-His, Gly-Leu, Leu-Pro, 10 Pro-Val, Pro-Ala, Leu-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Gly-Val, Pro-Leu-Gly, Glu-His-Pro, Gly-Leu-Pro, Leu-Pro-Gly, Leu-Gly-Pro, et leurs dérivés fonctionnels.

Parmi les produits de l'invention, on retient plus particulièrement les produits tels que définis par la formule 15 (I) ci-dessus dans laquelle R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique ou d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques tels que définis ci-dessus et notamment : les produits de formule (I) dans laquelle :

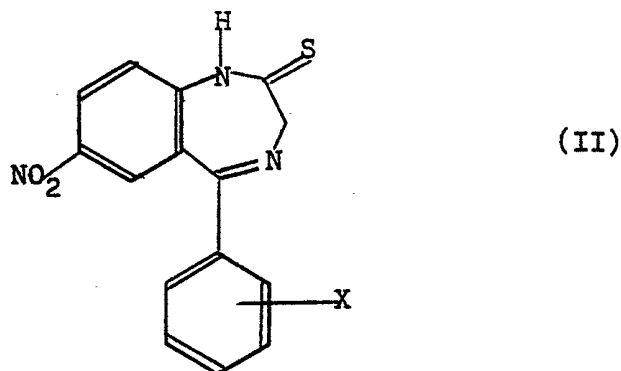
- 20 - R représente un radical Pro, Ala, Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu, Pro-Leu-Gly,
- X représente un atome de chlore et R représente un radical Pro, Ala, Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu, Pro-Leu-Gly.

Parmi ces produits, on peut citer tout spécialement :

- 25 - la N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ glycine, son antipode optique, et leur mélange,
- la N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ Glycyl/ L leucine.
- 30 - la N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ L leucyl/ glycine,
- la N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/-L proline, son antipode optique, et leur mélange,
- la N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-35 2-yl/-L alanine, son antipode optique, et leur mélange,
- la N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ L glycinate de méthyle,
- la N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/ L glycyle/L leucinate d'éthyle,

- 1a N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/ L leucinate de méthyle,
- 1a N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/L leucine,
- 5 - 1a N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-diazépin-2-yl/L prolyl/L leucyl/ glycinate de méthyle,
- 1a N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L valine.
- 1a N-/5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L isovaline,
- 1a N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L leucine,
- 1a N-/N-/N-/5-(2-fluorophényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ Lprolyl/glycyl/leucine,
- 15 - 1a N-/N-/N-/5(2-chloro- phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L Glutamyl/L histidyl/ L proline,
- 1a N-/N-/N-/5-(2-chloro phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L leucyl/Glycyl/L proline,
- 1a N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L leucyl/L prolyl/ glycine,
- 20 - 1a N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/ glycyl/L leucinate de méthyle,
- 1a N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycyl/L valine,
- 25 - 1a N-/N-/N-/5(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ glycyl/L leucyl/L proline,
- 1a N-/N-/5-(2-fluorophényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycine,
- 1a N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/L valine,
- 30 - 1a N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L proline de méthyle,
- 1a N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ DL-prolyl/ glycine,
- 35 - 1a N-méthyl-N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ glycine,
- 1a N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/DL proline.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus et de leurs dérivés fonctionnels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II)



5

dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor, avec l'acide α -amino carboxylique ou le peptide choisi, ou successivement avec les différents acides α -amino carboxyliques ou peptides dans l'ordre convenable, les
10 acides α -amino carboxyliques ou peptides étant sous la forme stéréochimique désirée étant si nécessaire protégés, et que l'on élimine, si désiré, le ou les groupes protecteurs s'ils sont présents, et que l'on transforme, si désiré, le produit de formule (I) obtenu en un dérivé fonctionnel.

15 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante :

- la réaction d'un produit de formule (II) avec un acide α -amino carboxylique ou un peptide est réalisée au sein d'un
20 solvant organique qui peut être par exemple un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol,
- la réaction d'un produit de formule (I) dans laquelle R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique ou dérivé d'un peptide, avec un acide α -amino carboxylique
25 ou un peptide est réalisée en présence d'un agent de condensation. L'agent de condensation peut-être par exemple un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide. Ces méthodes de condensation sont bien connues, et décrites par exemple dans "The peptides" volume I, 1965 (Academic Press).

30 On peut opérer également en activant au préalable la fonction -COOH de l'un des produits entrant en réaction,

selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

La protection temporaire des groupes fonctionnels est réalisée par les méthodes traditionnelles : protection par groupements protecteurs que l'on élimine ensuite par hydrolyse ou par réaction. Un groupe carboxyle peut être protégé, par exemple, par estérification par le méthanol, l'éthanol, le butanol tertiaire, l'alcool benzylique, l'alcool p-nitrobenzylique. Des exemples de ce type de protection sont données ci-après dans la partie expérimentale.

- 10 La fonction α -amino peut être protégée par exemple par un reste acide d'un acide carboxylique aliphatique, aromatique (acide acétique, acide benzoïque), ou un reste acide dérivé d'un acide carbonique (reste éthoxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle), ou un reste acide dérivé d'un acide sulfonique
15 (acide benzène sulfonique, p-toluène sulfonique).

La transformation des produits de formule (I) en dérivés fonctionnels peut comprendre la formation des :

- sels, formés par réaction du produit de formule (I) avec une base telle que l'hydroxyde de sodium, le carbonate acide
20 de sodium, l'hydroxyle de potassium,
- esters, formés par réaction du produit de formule (I) avec un alcool tel que par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol,
- amides, ou amides alkyl substituées dans lesquels le (s)
25 groupe (s) alkyl renferme (nt) 1 à 5 atomes de carbone selon des méthodes connues (cf. par exemple Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4^e édition, vol. XVI, 1, page 315 et suivantes).

- Bien entendu, les produits de formule (I) comportant un
30 ou plusieurs acides α -amino carboxyliques sous la forme DL peuvent être obtenus par recombinaison de leurs antipodes.

- Les racémates diastéréoisomères de formule (I) peuvent être obtenus séparément, par exemple, par cristallisation sélective, par répartition à contre-courant ou par chromatographie sur colonne.
35

- Les produits racémiques de formule (I) peuvent de plus être dédoublés en leurs antipodes optiques selon les méthodes usuelles en la matière, par exemple par formation de sels au moyen de bases optiquement actives et séparation
40 des sels par cristallisation fonctionnée.

Les produits de formule (I) ci-dessus, et les dérivés fonctionnels desdits produits de formule (I), possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils sont doués notamment d'une remarquable activité anxiolytique, tranquillisante, et anticonvulsivante.

Les produits de l'invention manifestent une dissociation, plus ou moins marquée selon les produits, entre leurs effets anxiolytiques d'une part, et leurs effets sédatifs d'autre part.

10 Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique, et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs dérivés fonctionnels pharmaceutiquement acceptables.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet des médicaments, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que dans la formule (I) R représente un radical dérivé d'un acide α -amino-carboxylique choisi dans le groupe consistant en Ala, Val, Ival, Leu, Ile, Glu, Gln, His, Pro, ces acides étant
20 sous la forme D, L ou DL, ou R représente un radical dérivé d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques choisis dans le groupe comportant les acides ci-dessus et en outre Gly,

- R représente un radical Ala, Val, Ival, Leu, Glu, His, Pro, Pro-Gly, Pro-Leu, Glu-His, Gly-Leu, Leu-Pro, Pro-Val, Pro-Ala, Leu-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Gly-Val, Pro-Leu-Gly, Glu-His-Pro, Gly-Leu-Pro, Leu-Pro-Gly, Leu-Gly-Pro,
25 - R représente un radical Pro, Ala, Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu, Pro-Leu-Gly,

30 - X représente un atome de chlore et R représente un radical Pro, Ala, Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu, Pro-Leu-Gly, ainsi que les dérivés fonctionnels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout spécialement pour objet, à titre de
35 médicaments;

- la N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/glycine, son antipode optique, et leur mélange,
- la N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycyl/L leucine,
40 - La N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodia-

zépin-2-yl/L prolyl/L leucyl/glycine,
- la N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L proline son antipode optique, et leur mélange,
- la N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L alanine, son antipode optique et leur mélange.

Les produits selon l'invention trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement des états d'anxiété, d'irritabilité, d'agressivité, de trouble du sommeil, de certaines manifestations psychosomatiques, de certains troubles caractériels, de certains troubles du comportement, de spasmes, contractions musculaires, convulsions.

La dose usuelle est variable selon l'affection en cause, le produit utilisé, le sujet traité et la voie d'administration. Elle peut être, par exemple, de 1 à 50 mg par jour, par voie orale chez l'adulte.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments précités.

Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive ou parentérale. Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles.

Le/ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : N-/5-(2-chloro-phényl)-7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/- L proline.

On mélange sous azote en agitant 6,63 g de 5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-1,3-dihydro 2H-1,4-benzodiazépin-2-thione, 9,2 g de L Proline, 8 g de bicarbonate de sodium, 150 cm³

d'éthanol et 70 cm³ d'eau, porte au reflux pendant 5 heures, refroidit, verse dans 500 cm³ d'eau, extrait la fraction neutre au chlorure de méthylène.

On acidifie avec précaution la phase aqueuse par de 5 l'acide chlorhydrique N jusqu'à pH \approx 3,5, extrait cette phase aqueuse au chlorure de méthylène, sèche, évapore sous pression réduite, et obtient 5,8 g de produit attendu brut.

On purifie 15 g de produit tel qu'obtenu en opérant comme indiqué ci-dessus de la façon suivante :

10 On dissout 15 g de produit brut dans 1 litre d'éther au reflux pendant une demie heure, filtre, concentre jusqu'à un volume de 500 cm³, ajoute alors à 20°C, 2,8 cm³ de diéthylamine, agite fortement, essore et lave à l'éther puis dissout le produit obtenu dans 500 cm³ d'eau, lave à l'acétate d'éthyle, acidifie la phase aqueuse avec 30 cm³ d'acide chlorhydrique N et 60 g de phosphate monosodique, extrait à l'éther, sèche, concentre sous pression réduite, et obtient après séchage 4,775 g de produit attendu purifié, $[\alpha]_D^{20} = + 9 \pm 1^\circ$ (c = 1%, méthanol).

20 On a re préparé du produit de l'exemple 1 en faisant varier quelque peu les conditions opératoires, et observé que le pouvoir rotatoire du produit obtenu se trouvait modifié. Ceci laisse supposer qu'il se produit au cours de la préparation, une racémisation au niveau de la proline. Le produit obtenu 25 ci-dessus comprend vraisemblablement une petite quantité de dérivé D - proline correspondant (donc de dérivé DL - proline correspondant).

Spectre RMN (Deutérochloroforme, 90 Mhz)

	160 à 244 Hz	les CH ₂ en β de N
30	331 - 341 Hz	} CH ₂ -N du cycle condensé
	433 - 444 Hz	
	340 à 356 Hz	l'autre CH ₂ N
	418 - 426 Hz	N-CH-C- O
35	717 - 719,5 Hz	H aromatiques en ortho de NO ₂ couplé méta
	739,5 - 742 Hz	} H en ortho de NO ₂ couplé ortho-méta
	748,5 - 751 Hz	
	de 646 à 680 Hz	les autres H aromatiques.

Exemple II : N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ glycinate de méthyle.

On mélange sous azote en agitant 1,030 g de N-/5-(2-chlorophényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-3-yl/-L proline
5 telle qu'obtenue à l'exemple I, 10 cm³ de diméthylformamide, 0,5 cm³ de N-éthyl morpholine, 315 mg de chlorhydrate de glycinate de méthyle et 337,5 mg de hydroxy benzotriazole, amène à la température de 0°C-5°C et ajoute 600 mg de dicyclohexylcarbodiimide redistillé. On laisse une demie-
10 heure à 0°C-5°C dans un bain de glace, puis 20 heures à température ambiante sous agitation. On chasse sous pression réduite à 40°C le diméthylformamide, reprend le résidu par 20 cm³ de chlorure de méthylène, filtre, recueille le filtrat, le lave au bicarbonate de sodium, et à l'eau, puis évapore à
15 40°C sous vide, et obtient 1,13 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme - méthanol (97 : 3). On recueille 0,713 g de produit attendu purifié.

Spectre RMN (CDCl₃; fréquence de base 60 Hz).

20 225 Hz = COOCH₃
240 - 245 Hz = CH₂ - NH
285 - 295 Hz = CH₂ - N - du tricycle
477 - 479,5 Hz = H aromatique en ortho du NO₂ et couplé méta,
25 490 - 492,5 Hz } H aromatique en ortho du
499 - 501,5 Hz } NO₂ et couplé ortho et méta
440 à 465 Hz = les autres aromatiques

Comme indiqué précédemment pour le produit obtenu à l'exemple I, le produit obtenu à l'exemple II contient vraisemblablement une petite quantité de dérivé D Pro-gly-OMe
30 (ou de dérivé DL Pro-Gly-OMe).

Exemple III : N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H-1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycine.

On mélange sous azote et sous agitation, 242 mg de produit obtenu à l'exemple II ci-dessus, 5 cm³ de méthanol,
35 1 cm³ d'hydroxyde de sodium N, laisse 3 heures sous agitation à température ambiante, puis 1 heure à 50°C, évapore le solvant à 50°C sous pression réduite, reprend le résidu par l'eau, extrait la fraction neutre par l'acétate d'éthyle,
40 acidifie avec précaution la phase aqueuse à pH₂3 au moyen

d'acide acétique, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore à 40°C sous pression réduite, et obtient 205 mg de produit attendu,

$\alpha_D = -19^\circ \pm 2^\circ$ (DMF)

5 Spectre RMN (CDCl_3 ; fréquence de base 60 Hz)

- $\sim 489 - 491 \left. \begin{array}{l} \text{Hz} \\ \text{et couplé ortho - méta} \end{array} \right\}$ H aromatique en ortho de NO_2
 $497 - 499 \left. \begin{array}{l} \text{Hz} \\ \text{et couplé ortho - méta} \end{array} \right\}$ H aromatique en ortho de NO_2
 $474 - 476 \text{ Hz}$ les autres aromatiques
 448 Hz les autres aromatiques
 10 $\sim 210 \text{ à } 260 \left. \begin{array}{l} \text{Hz} \\ \text{et } \sim 295 \end{array} \right\}$ les CH_2N et N-CH-CO
 $120 \text{ à } 180 \text{ Hz}$ les autres CH_2

Le produit obtenu à l'exemple 3 pourrait contenir une certaine quantité de dérivé D Pro-gly (ou DL Pro-gly).

15 Exemple IV : N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycyl/L leucinate d'éthyle.

- On mélange sous azote 1,41 g de N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/glycine obtenue à l'exemple III ci-dessus, 0,705 g de L chlorhydrate de leucinate d'éthyle, 20 cm³ de diméthylformamide anhydre, 0,426 g de N-éthyl morpholine, 0,406 g de hydroxybenzo triazole, refroidit à 0°C par un bain de glace et ajoute une solution de 0,618 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 10 cm³ de diméthylformamide anhydre. Puis on laisse revenir à température ambiante, maintient ainsi sous agitation pendant 20 heures, évapore le diméthylformamide et reprend le résidu dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre, recueille le filtrat, lave la phase organique avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N puis à l'eau. On sèche la phase organique puis évapore le solvant à 50°C sous pression réduite et obtient 2,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange chloroforme - méthanol (95 : 5). On obtient 1,450 g de produit attendu purifié.

Spectre RMN (CDCl_3 , fréquence de base = 60 Hz)

- 35 $- 54 - 59 \text{ Hz}$
- $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$
- 69 - 76 - 83 Hz } COO ET
 241 - 248 - 254 - 261 Hz }

478 - 480 Hz H aromatique en ortho de NO₂ et couple méta

491 - 493 }
499 - 501 } 1'autre H en ortho de NO₂

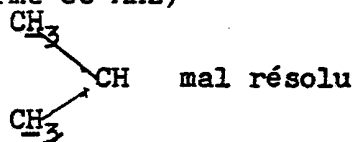
5 220 - 295 Hz et les CH₂N et = CH -N

Exemple V : N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ glycyll/ L leucine.

On mélange sous azote en agitant, 1 g de N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4 benzodiazépin-2-yl/prolyl/ glycyll/Lleucinate d'éthyle obtenu à l'exemple IV, 3 cm³ d'hydroxyde de sodium N, 20 ml de méthanol, porte à 50°C sous agitation pendant une heure, évapore le méthanol et reprend par 50 ml d'acétate d'éthyle. Puis on extrait le produit avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N, acidifie la phase alcaline par de l'acide acétique jusqu'à pH \approx 3,5, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et obtient 870 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange chloroforme - méthanol - acide acétique (90 10 0,5) et obtient 405 mg de produit purifié attendu.

Spectre RMN (Deutérochloroforme 60 Mhz)

- 52 Hz (massif)



~ 476 - 478 Hz H aromatique en ortho de NO₂ et couplé méta

25 ~ 492 - 501 Hz 1'autre H en ortho de NO₂

~ 440 à 455 Hz les autres H aromatiques

~ 200 à 300 Hz les CH₂-N et CH-N

~ 65 à 145 Hz les autres CH₂ et CH

/α/D = - 55° (c = 0,2%, diméthylformamide)

30 Exemple VI : N/N/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/ L leucinate de méthyle et N/N/5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl-D leucinate de méthyle.

On mélange sous agitation 20,6 g de N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L proline telle qu'obtenue à l'exemple I, 200 cm³ de diméthylformamide anhydre, 9,1g de chlorhydrate de L leucinate de méthyle, puis

ajoute à 0°C 6,75 g de 1-hydroxy benzotriazole, 6,5 cm³ de N-éthyl morpholine puis toujours à 0°C, 12 g de dicyclohexylcarbodiimide redistillé. On agite 8 heures entre + 2 et +5°C puis verse dans un litre d'eau et extrait à l'éther éthylique. On lave la phase organique par une solution saturée de carbonate acide de sodium, sèche, concentre sous pression réduite, et obtient 23 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange chloroforme/acétone (90 - 10), et obtient :

10- 10 g de N- / N- / 5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl / L prolyl / L leucinate de méthyle,
/α/D = - 136° ± 2° (c = 1 %, méthanol).

Spectre RMN (deutérochloroforme, fréquence de base : 90 Mhz)

80 - 85,5 Hz

15 337,5 Hz

320 à 360 Hz (3H) } les N-CH₂

410 à 440 Hz (3H) } et les N-CH-CO

715,5 - 717,5 Hz H en ortho de NO₂ couplé méta

736 - 738 Hz } H en ortho de NO₂ couplé méta-ortho

20 745 - 747 Hz } de 654 à 685 Hz les autres H aromatiques.

Analyse (C₂₇ H₃₀ Cl N₅ O₅)

	C%	H%	N%	Cl%
Calculé	60,05	5,6	12,97	6,56
25 Trouvé	59,9	5,6	12,6	7,5

/α/D = - 136° ± 2° (c = 1%, méthanol)

- 2 g de N/N/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin 2-yl/L prolyl - D leucinate de méthyle.

/α/D = + 226°5 ± 3°5 (C = 1%, méthanol)

30 Spectre RMN (Deutérochloroforme, fréquence de base 90Mhz)

84,5 - 90 Hz

334 Hz CO₂CH₃

405 à 435 Hz (3H) } les CH₂N et

310 à 365 Hz (3H) } les N-CH-C(=O)-

736 - 738 Hz } H en ortho de NO₂
 745 - 747 Hz } couplé ortho-méta
 716 - 718 Hz } H en ortho de NO₂ couplé méta
 de 654 à 687 Hz les autres H aromatiques

5 Analyse : (C₂₇ H₃₀ ClN₅ O₅)
 C% H% Cl% N%

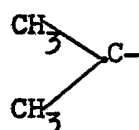
Calculé 60,05 5,60 6,56 12,97

Trouvé 60,2 5,6 7,3 12,5

Exemple VII : N/N/5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzo-
 10 diazépin-2-yl/L prolyl/L leucine.

On mélange 10 g de N/N/5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H
 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/L leucinate de méthyle tel
 qu'obtenu à l'exemple VI, 80 cm³ de méthanol, 10 cm³ d'eau,
 et 20 cm³ d'hydroxyde de sodium 2N, agite 18 heures à tem-
 15 pérature ambiante, puis ajoute 150 cm³ d'eau et chasse le
 méthanol sous pression réduite, ajoute à nouveau 100 cm³
 d'eau et lave à l'éther. On sature la phase aqueuse par du
 chlorure de sodium, ajoute 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2N,
 extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, concentre sous pression
 20 réduite et obtient 9,8 g de produit attendu.

Spectre RMN (deutérochloroforme, fréquence de base 60 Mhz)

- 52 - 55 Hz 

- 200 à 300 Hz CH₂-N et N-CH-C=O

- 474 - 476 Hz H en ortho de NO₂ couple meta

25 - 486 - 488 Hz } H en ortho NO₂
 494 - 496 Hz } couplé ortho méta
 - 430 à 470 Hz les autres H aromatiques

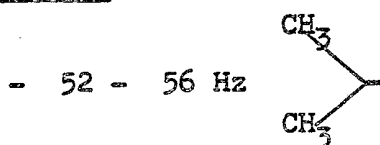
Exemple VIII : N-/N-/N-/5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzo
 30 diazépin 2-yl/L prolyl/L leucyl/ glycinate de méthyle.

On mélange 11 g du produit obtenu à l'exemple VII, 100cm³
 de diméthylformamide anhydre, 2,92 g de chlorhydrate de glyci-
 nate de méthyle, 2,9 g d'hydroxy 1-benzotriazole, et 2,65 cm³
 de N-éthylmorpholine. On refroidit à 5°C et ajoute 4,75 g de
 dicyclohexylcarbodiimide redistillé. On agite une demie heure
 35 à 5°C puis 18 heures à température ambiante, puis ajoute à
 nouveau 2,92 g de chlorhydrate de glycinate de méthyle,

2,9 g de hydroxy I, benzotriazole, 2,65 cm³ de N-éthylmorpholine, puis 4,75 g de dicyclohexylcarbodiimide et agite 8 heures à température ambiante. On concentre le diméthylformamide sous pression réduite et reprend par 300 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre la suspension obtenue, lave la phase organique à l'eau puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin sèche, évapore sous pression réduite. On obtient 15 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange acétone-chloroforme (3-7) et 10 obtient 9,55 g de produit purifié.

$[\alpha]_D = -199^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,1%, méthanol)

Spectre RMN (Deutérochloroforme, fréquence de base = 60 Mhz)



- 237 - 242 Hz N-CH₂-CO₂
- 15 - 475 - 477 Hz H en ortho de NO₂ couplé méta
- 489 - 487 Hz } H en ortho de NO₂
- 496 - 498 Hz } couplé ortho méta
- 430 à 450 Hz les autres H aromatiques.

20

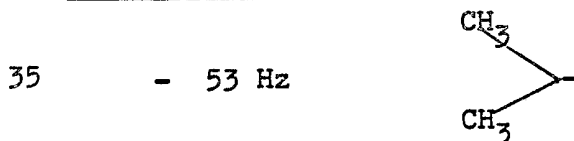
<u>Analyse</u> : (C ₂₉ H ₃₃ ClN ₆ O ₆)				
	C%	H%	Cl%	N%
Calculé	58,14	5,55	5,92	14,03
Trouvé	58,3	5,6	6,0	13,9

Exemple IX : N-/N-/N-/5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L prolyl/leucyl/ glycine.

25 On mélange 9 g de produit obtenu à l'exemple VIII, 80 cm³ de méthanol, 10 cm³ d'eau et 20 cm³ d'hydroxyde de sodium 2N, agite 3 heures à température ambiante puis ajoute 200 cm³ d'eau et chasse le méthanol sous pression réduite, on lave la phase aqueuse à l'éther, neutralise par 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique, filtre, concentre sous pression réduite pendant 24 heures à 20°C, et obtient 8,1 g de produit attendu.

$[\alpha]_D = -206^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,2%, méthanol)

Spectre RMN (Deutérochloroforme, fréquence de base = 60 Mhz)



- 205 à 300 Hz CH-N et CH₂-N
- 474, 476 Hz H en ortho de NO₂ couplé méta
- 489 - 497 Hz H en ortho de NO₂ couplé ortho méta

5 \approx 445 Hz les autres H aromatiques

Analyse : C₂₈ H₃₁ ClN₆ O₆

	C%	H%	N%	Cl%
Calculé	57,68	5,36	14,42	6,08
Trouvé	57,9	5,5	13,9	5,9

10 Exemple X : N-5-(2-chloro phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/ L alanine.

On mélange sous agitation 13,2 g de 5-(2-chloro-phényl) 7-nitro-1,3-dihydro 2H-1,4-benzodiazépin-2-thione, 150 cm³ d'eau, 320 cm³ d'éthanol, 14 g de L alanine, 16 g de carbonate de sodium, porte au reflux pendant 2 heures 30 minutes, A température ambiante on ajoute 1 litre d'eau, lave la phase aqueuse au chlorure de méthylène, ajoute lentement 150 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique, filtre, la concentre et obtient 15,7 g de produit attendu brut. On dissout le produit brut obtenu dans 500 cm³ d'éther, filtre, ajoute en agitant fortement, un mélange de 7 cm³ de dicyclohexyl amène dans 300 cm³ d'éther. On essore les cristaux obtenus, lave plusieurs fois à l'éther et sèche sous vide, met en suspension dans un litre d'eau, ajoute 35 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et 500 cm³ d'éther, ainsi que 15 g de phosphate monosodique, agite une heure à température ambiante, décante puis extrait la phase aqueuse à l'éther, sèche la phase étherée, filtre, concentre sous pression réduite à température ambiante, sèche sous vide et obtient 10,1 g de produit attendu pur.

$\alpha_D = -201^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1%, méthanol)

En repréparant du produit on a observé une variation du pouvoir rotatoire, ce qui laisse supposer que le produit obtenu ci-dessus est stéréochimiquement impur, et renferme une certaine quantité de dérivé D-Ala (ou DL Ala) correspondant.

Spectre RMN (deutérochloroforme, 90 Mhz)

- CH₂ cyclique système A B $\left\{ \begin{array}{l} 354 - 365 \text{ Hz} \\ 402 - 413 \text{ Hz} \end{array} \right.$
- H aromatiques 651 - 660 Hz (en méta de NO₂)

- 713 - 715,5 Hz (en ortho de NO₂)
 736,5-739 Hz en ortho de NO₂
 745,5-748 Hz couplé ortho méta
- CH - CH₃ 413 - 420 - 427 - 434 Hz
- 5 - CH₃ - CH 116 - 122 Hz
- 4 mobile 626 à 810 Hz.

Exemple XI : /N-/5-(2-fluorophényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L proline.

- On mélange 15,766g de 5-(2-fluoro-phényl) 7-nitro 1,3-
 10 dihydro 2H-1,4-benzodiazépin-2-thione, 23,02 g de L proline,
 400 cm³ d'alcool éthylique, 200 cm³ d'eau, 21,2 g de carbo-
 nate de sodium, maintient sous agitation, et porte au reflux
 pendant 4 heures trente minutes, refroidit, verse dans 1 li-
 tre d'eau, lave au chlorure de méthylène, acidifie les li-
 15 queurs-mères à pH ≈ 3 par de l'acide chlorhydrique 2N puis
 extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau la phase or-
 ganique, sèche, évapore à sec sous pression réduite et obtient
 19,3 g de produit attendu.

Spectre RMN (Deutérochloroforme, 60Mhz)

- 20 276 à 298 Hz CH₂-N du bicycle (complexe)
 210 à 245 Hz CH₂-N et C.H- N
 105 à 160 Hz les CH₂ en β de N
 ~ 490 - 499 Hz H aromatiques en ortho de NO₂ et en
 ortho méta
- 25 ~ 486 et ~ 479 Hz H aromatiques en ortho de NO₂ et en méta
 415 à 460 Hz les autres aromatiques.

Le produit obtenu ci-dessus pourrait renfermer une cer-
 taine quantité de dérivé D-Pro (donc DL Pro) correspondant.

- Exemple XII : N/N-/5-(2-fluoro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzo-
 30 diazépin 2-yl/ L propyl/ glycinate de méthyle.

- On mélange 18,5 g du produit tel qu'obtenu à l'exemple XI,
 185 cm³ de diméthylformamide, 5,775 g de chlorhydrate de Gly-
 cinate de méthyle, 6,22 g d'hydroxybenzotriazole, et 8,8 cm³
 de N-éthyl morpholine, refroidit la solution en l'agitant
 35 à ≈ 5°C puis ajoute 10,4 g de dicyclohexylcarbodiimide, agite
 20 minutes à 5°C puis ajoute 10,4 g de dicyclohexylcarbodi-
 imide, agite 20 minutes à 5°C puis laisse remonter la tempé-
 rature jusqu'à la température ambiante; on évapore le di-
 méthylformamide à 50°C sous pression réduite, puis ajoute

500 cm³ de chlorure de méthylène, lave par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau et sèche la phase organique, et traite au charbon actif, filtre, amène à sec le filtrat et obtient 19,3 g de produit attendu brut.

5 Spectre RMN (Deutérochloroforme; 60 Mhz)

- COOCH₃ à 223 Hz
- N - CH₂ - COO à 240 - 245 Hz
- H aromatiques en ortho de NO₂ et couplé ortho-méta à 489 - 492 Hz et 498 - 501 Hz

10 - les autres aromatiques de 410 à 486 Hz

Le produit obtenu à l'exemple XII pourrait renfermer une certaine quantité de dérivé D Pro-Gly-OMe (donc DL Pro-Gly-) correspondant.

Exemple XIII : N/N-/5-(2-fluorophényl)7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycine.

15

On mélange 2,37 g du produit tel qu'obtenu à l'exemple XII, 10,15 cm³ d'hydroxyde de sodium N, 47 cm³ de méthanol, agite à température ambiante pendant 2 heures, évapore le méthanol sous pression réduite à 35°C, dilue à l'eau, lave à l'acétate d'éthyle, ajoute du chlorure de sodium, acidifie la phase aqueuse par 5,05 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche, amène à sec, et obtient 1,61 g de produit attendu.

Spectre RMN (Deutérochloroforme, 90 Mhz)

- 25 massif des CH₂ en β de N ~200 Hz
- suite de petits massifs de CH₂-N et >CH-N de ~280 à ~460 Hz,
- 733,5 - 736Hz } H en ortho de NO₂
- 743- 745,5 Hz } et couplé ortho méta
- 30 721,5 - 724Hz H en ortho de NO₂ couplé méta
- les autres aromatiques de 625 à 705 Hz.

Le produit obtenu à l'exemple XIII pourrait renfermer une certaine quantité de dérivé D-Pro-Gly, (donc DL-Pro-Gly) correspondant.

35 Exemple XIV : N-/N-/N-/5-(2-fluorophényl) 7-nitro 3H 1 4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycyl/L leucinate de méthyle.

On mélange sous azote, 2,8 g du produit tel qu'obtenu à l'exemple XIII, 1,45 g de chlorhydrate de L leucinate d'éthyle, 30 cm³ de diméthylformamide, 0,78 cm³ de N-éthylmorpholine, 1 g de 1-hydroxybenzotriazole, refroidit dans un

40

bain de glace, ajoute 1,527 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis agite à température ambiante pendant 20 heures ensuite on ajoute 603 mg de chlorhydrate de leucinate d'éthyle, 0,39 cm³ de N-éthylmorpholine, 416 mg d'hydroxybenzotriazole, 634 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 5 cm³ de diméthylformamide, agite à température ambiante pendant 3 heures, filtre, rince au diméthylformamide, évapore sous pression réduite à une température inférieure à 40°C, dilue dans l'acétate d'éthyle, lave au bicarbonate de sodium puis à l'eau, amène à sec sous pression réduite, chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme - acétone (8/2) et obtient 2,64 g de produit attendu.

Spectre RMN (Deutérochloroforme, 90 Mhz)

	82,9 - 88 Hz	CH ₃
15	106,5 - 114 - 121,5 Hz	} CO ₂ Et
	363 - 370,5 - 378 - 385,5 Hz	
	306 à 450 Hz	les CH ₂ -N et >CH - N
	727 - 728,5 Hz	H aromatiques en ortho de NO ₂ couplé méta
20	736 - 739 Hz	} 1'autre H en ortho de NO ₂
	743 - 748 Hz	
	629 à 690 Hz	les autres aromatiques
	582 - 590 Hz	- C - NH - CH

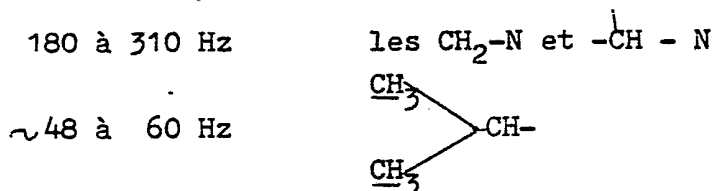
Exemple XV : N-/N-/N-/5-(2-fluorophényl) 7-nitro 3H 1,4-

25 benzodiazépin-2-yl/L prolyl/glycyl/L leucine.

On mélange 2,395 g du produit tel qu'obtenu à l'exemple XIV, 48 cm³ de méthanol, refroidit au bain de glace, pour ajouter lentement 8 cm³ d'hydroxyde de sodium N, agite à température ambiante pendant 5 heures, évapore à 30°C sous pression réduite, reprend le résidu à l'eau, lave à l'acétate d'éthyle, neutralise la phase aqueuse par 4 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche, amène à sec, et obtient 2,04 g de produit attendu.

Spectre RMN (Deutérochloroforme, 60 Mhz)

35	~ 484 - 486 Hz	H aromatique en ortho de NO ₂ et couplé méta
	490 à 502 Hz	1'autre H aromatique en ortho de NO ₂ (complexé)
	405 à 460 Hz	les autres aromatiques



Exemple XVI : Formes pharmaceutiques.

- a) On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :
- N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L prolyl/ glycyL/L leucine 10 mg
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 100 mg
- (Détail de l'excipient, talc, stéarate de magnésium, aérosil)
- b) On a préparé des gélules répondant à la formule suivante :
- N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L proline 10 mg
 - Excipient pour une gélule terminée à 100 mg
- (Détail de l'excipient, talc, stéarate de magnésium, aerosil)

15 ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1) Antagonisme des convulsions provoquées par le pentétraazol chez la souris.

Les essais sont réalisés sur des lots de 10 souris. Le composé étudié est administré par voie orale une heure avant l'injection sous-cutanée de 160 mg/kg de pentétraazol. Les convulsions ainsi que la mortalité sont notées au cours de la demi-heure qui suit l'administration du pentétraazol.

La DE50, dose qui s'oppose chez 50% des animaux aux convulsions cloniques est calculée.

Produit de l'exemple	DE 50 mg / kg
1	5
3	10
5	8,5
9	6

2) Actimétrie.

Les conditions expérimentales et l'appareillage utilisé ont été décrits par BOISSIER et SIMON (Arch. int. Pharmacodyn.

1965, 158, 212-221; Psychopharmacologie (Berl.) 1966, 8, 428-436).

L'expérimentation est réalisée sur des lots de 10 souris naïves. Chaque animal est déposé individuellement dans une des boîtes de l'appareil une heure après l'administration orale du composé. Les compteurs sont relevés après 10 minutes.

Pour éliminer les influences nycthémérales pouvant entraîner des différences importantes entre les essais réalisés le matin et l'après midi, les valeurs obtenues après traitement sont comparées à celles obtenues au même horaire chez des animaux témoins.

Le DE 50 dose qui réduit de 50% l'activité motrice observée chez les animaux témoins est calculée :

Produit de l'exemple	DE 50 mg / kg
1	100
3	120
5	120
9	> 300

Les produits testés ne provoquent une diminution de l'activité motrice qu'à des doses élevées.

3) Test de l'escalier.

L'appareil et le protocole utilisés ont été décrits par THIEBOT et coll. (Psychopharmacologia, 1973, 31, 77).

L'expérimentation est réalisée sur des lots de 10 rats naïfs. Chaque animal est déposé individuellement dans l'enceinte une heure après l'administration orale du composé étudié. Le nombre de redressements effectués et le nombre de marches montées sont comptés pendant 3 minutes.

Les redressements sont la manifestation de l'anxiété des animaux et les marches montées reflètent leur activité locomotrice.

Les valeurs obtenues chez les animaux traités sont comparées, par le test de DUNNETT, à celles obtenues chez des animaux témoins.

Doses mg/kg	Produit de l'exemple			
	3		5	
	% des variations des			
	redressements	marches montées	redressements	marches montées
10	- 9,5	+ 24		
20	-59 *	+ 7	- 2	+ 2
50			-38*	-14
100			-52*	-37

* résultat significatif.

Les produits testés diminuent de façon significative à des doses non sédatives le nombre de redressements traduisant

5 l'anxiété des animaux.

4) Etude de la toxicité aigüe .

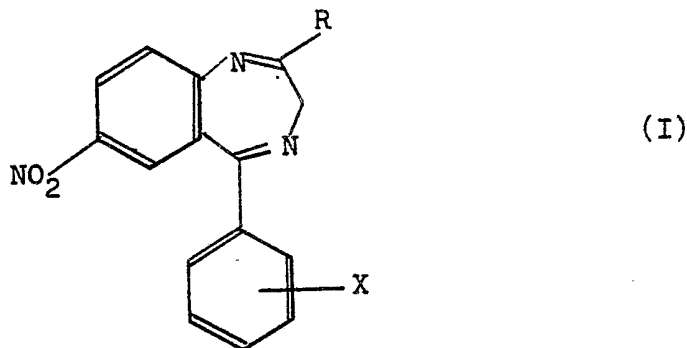
L'expérimentation est réalisée sur des lots de 5 souris mâles pesant environ 20 grammes.

10 Les produits ont été administrés par voie orale et la mortalité a été globalement dénombrée après 7 jours.

Les produits des exemples 1,3,5 et 9 n'ont entraîné aucune mortalité à la dose de 1g/kg.

REVENDECATIONS

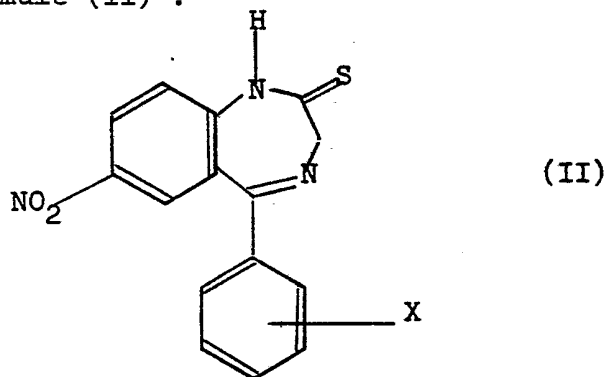
1) - Les produits de formule générale (I) :



- dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor, et R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique choisi dans le groupe constitué par Ala, Val, Ival, Leu, Ile, Asp, Asn, Glu, Gln, Ser, Thr, Cys, Met, Lys, Arg, Phe, Tyr, Trp, His, et Pro, Nva, Nle, Hyp, Orn, ces acides étant sous la forme D, L, DL, ou sous forme de mélange en quantité quelconque de la forme D et de la forme L,
- et Sar, ou R représente un radical dérivé d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques choisis dans le groupe constitué par les acides ci-dessus et en outre l'acide Gly, ainsi que les dérivés fonctionnels desdits produits de formule (I).
- 2) - Les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique choisi dans le groupe consistant en Ala, Val, Ival, Leu, Ile, Glu, Gln, His, Pro, ces acides étant sous la forme D, L ou DL, ou R représente un radical dérivé d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques choisis dans le groupe comportant les acides ci-dessus et en outre l'acide Gly ainsi que les dérivés fonctionnels desdits produits de formule (I).
- 3) - Les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle R représente un radical Ala, Val, Ival, Leu, Glu, His, Pro, Pro-Gly, Pro-Leu, Glu-His, Gly-Leu, Leu-Pro, Pro-Val, Pro-Ala, Leu-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Gly-Val, Pro-Leu-Gly, Glu-His-Pro, Gly-Leu-Pro, Leu-Pro-

Gly, Leu-Gly-Pro et leurs dérivés fonctionnels.

- 4) - Les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1 dans laquelle R représente un radical dérivé d'un acide α -amino carboxylique ou d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides α -amino carboxyliques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
- 5) - Les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle R représente un radical Pro, Ala, Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu, Pro-Leu-Gly.
- 10 6) - Les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle X représente un atome de chlore et R représente un radical Pro, Ala, Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu, Pro-Leu-Gly.
- 15 7) - La N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L propyl/glycine, son antipode optique, et leur mélange.
- 8) - La N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L propyl/Glycyl/L leucine.
- 9) - La N-/N-/N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/L propyl/L leucyl/glycine.
- 20 10) - La N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/-L proline son antipode optique, et leur mélange.
- 11) - La N-/5-(2-chloro-phényl) 7-nitro 3H 1,4-benzodiazépin-2-yl/-L alanine, son antipode optique, et leur mélange.
- 25 12) - Procédé de préparation des produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, et leurs dérivés fonctionnels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :



30 dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor, avec l'acide α -amino carboxylique ou le peptide choisi,

- ou successivement avec les différents acides α -amino carboxyliques ou peptides dans l'ordre convenable, les acides α -amino carboxyliques ou peptides étant sous la forme stéréochimique désirée et étant si nécessaire. protégés,
- 5 et que l'on élimine, si désiré, le ou les groupes protecteurs s'ils sont présents, et que l'on transforme, si désiré, le produit de formule (I) obtenu en un dérivé fonctionnel.
- 13) - A titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, ainsi que leurs
- 10 dérivés fonctionnels pharmaceutiquement acceptables.
- 14) - Médicament selon la revendication 13, caractérisé en ce que dans la formule (I), X et R ont les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications 2 à 6, ainsi que les dérivés fonctionnels pharmaceutiquement acceptables desdits
- 15 produits de formule (I).
- 15) - A titre de médicament, le produit défini à la revendication 7.
- 16) - A titre de médicament, le produit défini à la revendication 8.
- 20 17) - A titre de médicament, le produit défini à la revendication 9.
- 18) - A titre de médicament, le produit défini à la revendication 10.
- 19) - A titre de médicament, le produit défini à la revendication 11.
- 25 20) - Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 13 à 19.