



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07K 7/06, A61K 37/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/16104 (43) Date de publication internationale: 19 août 1993 (19.08.93)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00145 (22) Date de dépôt international: 11 février 1993 (11.02.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/01558 12 février 1992 (12.02.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL- UCLAF [FR/FR]; 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BROTO, Pierre [FR/ FR]; 15, avenue de Verdun, F-93230 Romainville (FR). HAMON, Gilles [FR/FR]; 7, boulevard de l'Ouest, F- 93340 Le Raincy (FR). MAHE, Eve [FR/FR]; 825, ave- nue du Comté-de-Nice, Cité Cambacérès, Appt. 124, F- 34080 Montpellier (FR). LE-NGUYEN, Dung [FR/FR]; 391, Le Grand-Mail, F-34080 Montpellier (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel- Uclaf, 111, route de Noisy, B.P. 9, F-93230 Romainville (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: NEW HEXAPEPTIDIC DERIVATIVES, PREPARATION, METHOD AND APPLICATION AS MEDICA- MENTS OF SAID NEW DERIVATIVES</p>		
<p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES HEXAPEPTIDIQUES, PROCEDE DE PREPARATION ET APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS DE CES NOUVEAUX DERIVES</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>New peptidic derivatives having the general formula (I): X₁ X₂ X₃ Ile X₅ X₆ wherein X₁ is hydrogen, a rest of histidin, of acetyl-histidin or of D-histidin, X₂ is a rest of alanin, of leucin, of tryptophan, of phenylalanin as well as their homologs in D series, X₃ is a rest of alanin as well as its D series homolog, X₅ is a rest of isoleucin, of alanin, of valin, of norleucin, of leucin and of aspartic acid as well as their D series homologs, X₆ is a rest of tryptophan, of leucin, of isoleucin, of norleucin and their D series homologs, method for the preparation and application of such new derivatives as medicaments.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>Nouveaux dérivés peptidiques de formule générale (I): X₁ X₂ X₃ Ile X₅ X₆, dans laquelle X₁ représente un hydrogène, un résidu d'histidine, d'acétyl-histidine, ou de D-histidine, X₂ représente un résidu d'alanine, de leucine, de tryptophane, de phenylalanine ainsi que leurs homologues en série D, X₃ représente un résidu d'alanine, ainsi que son homologue en série D, X₅ représente un résidu d'isoleucine, d'alanine, de valine, de norleucine, de leucine et d'acide aspartique ainsi que leurs homologues en série D, X₆ représente un résidu de tryptophane, de leucine, d'isoleucine, de norleucine et leurs homologues en série D, procédé de préparation et application à titre de médicaments.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

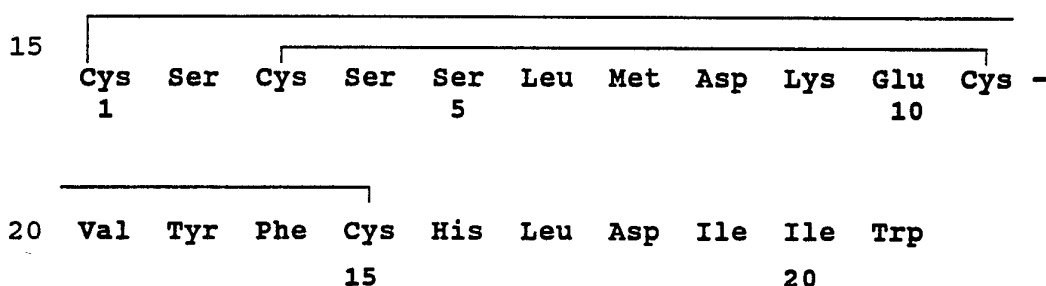
AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Nouveaux dérivés hexapeptidiques, procédé de
préparation et application à titre de médicaments
de ces nouveaux dérivés

5

La présente demande concerne de nouveaux dérivés hexapeptidiques, le procédé de préparation et l'application à titre de médicament de ces nouveaux dérivés.

On sait que l'endothéline est un puissant vasoconstric-
10 teur extrait à partir d'endothélium aortique de porc. Ce peptide qui a été isolé récemment comporte 21 amino acides, présente 2 ponts disulfures et a pour formule :



(- A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura,
25 Y. Tomobe, M. Kobayashi, Y. Mitsui, Y. Yazaki, K. Goto & T. Masaki, Nature, (1988) 332, p. 411-415). Ce peptide est désigné dans ce qui suit sous le nom de ET1.

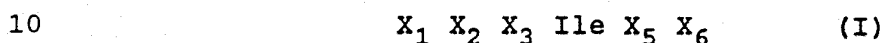
La nomenclature utilisée est celle de la commission IUPAC-IUB (1984) European J. Biochem 183, 9-37.

30 Ce peptide qui renferme 21 résidus d'acides-amino, 2 ponts disulfures est capable de contracter à de très faibles doses les cellules des muscles lisses (artères et veines) de différentes espèces de mammifères (homme, chien, chat, cochon, cobaye, rat, lapin..). En essayant de raccourcir la chaîne et
35 de remplacer certains restes d'acides-amino de l'endothéline par d'autres acides-amino, la demanderesse a préparé par synthèse de nouveaux dérivés hexapeptidiques renfermant seulement cinq ou six aminoacides dans lesquels l'activité vasoconstrictrice a pratiquement disparu et qui présentent de plus, la

propriété de bloquer et de se fixer sur les récepteurs naturels de l'endothéline. Les produits présentent ainsi une activité qui s'opposera à toute action d'une libération ultérieure de l'endothéline.

- 5 Ces produits présentent en outre, l'intérêt de pouvoir être préparés par synthèse totale en grandes quantités.

La présente demande a ainsi pour objet de nouveaux dérivés hexapeptidiques répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un résidu d'histidine, d'acétyl-histidine, ou de D-histidine,

X_2 représente un résidu d'alanine, de leucine, de tryptophane, de phenylalanine ainsi que leurs homologues en série D,

X_3 représente un résidu d'alanine ainsi que son homologue en série D,

X_5 représente un résidu d'isoleucine, d'alanine, de valine, de norleucine, de leucine et d'acide aspartique ainsi que leurs homologues en série D,

X_6 représente un résidu de tryptophane, de leucine, d'isoleucine, de norleucine et leurs homologues en série D.

Parmi les nouveaux dérivés hexapeptidiques, tels que définis ci-dessus, on retient notamment ceux caractérisés en ce que :

X_1 représente un atome d'hydrogène, un résidu d'histidine ou de D-histidine,

X_2 représente un résidu d'alanine ou de leucine, ainsi que leurs homologues en série D,

X_3 représente un résidu d'alanine ainsi que son homologue en série D,

X_5 représente un résidu d'isoleucine ainsi que son homologue en série D,

X_6 représente un résidu de tryptophane, ainsi que son homologue en série D.

Parmi ces derniers, on retient de préférence les dérivés peptidiques dans lesquels :

X_1 représente un atome d'hydrogène ou un résidu d'histidine,

X₂ représente un résidu d'alanine,
 X₃ représente un résidu d'alanine ou d'acide aspartique,
 X₅ représente un résidu d'isoleucine,
 X₆ représente un résidu de tryptophane ou de D-tryptophane.

5 Parmi les nouveaux dérivés hexapeptidiques préférés de l'invention, on retient plus particulièrement l'un des dérivés peptidiques suivants :

	His	Ala	Ala	Ile	Ile	Trp,
10	1				5	
	Leu	Ala	Ile	Ile	Trp ,	
	1				5	
	His	Leu	Ala	Ile	Ile	D Trp,
	1				5	
15	Leu	Ala	Ile	Ile	D Trp,	
	1				5	
	Ala	Ala	Ile	Ile	Trp	
	5				5	

20 Parmi les nouveaux dérivés hexapeptidiques tels que définis ci-dessus, on retient tout particulièrement le dérivé peptidique suivant :

	His	Ala	Ala	Ile	Ile	Trp.
25	1				5	

L'invention a également pour objet, un procédé de préparation des nouveaux dérivés hexapeptidiques tels que définis ci-dessus, caractérisé en ce que l'on effectue une synthèse en
 30 phase solide en introduisant séquentiellement sur un support de type polystyrène réticulé les amino-acides dûment protégés, à l'aide d'un agent de couplage, déprotège les amino-acides, et libère de la résine la chaîne peptidique ainsi formée, pour obtenir le dérivé peptidique de formule (I) ainsi recherché.

35 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre, le procédé ci-dessus décrit est caractérisé en ce que :
 - le support de type polystyrène réticulé est une résine de type "Boc-Trp-CM" ou de type "Boc-D-Trp-CM" dans laquelle Boc

est un groupement tertiobutyloxy-carbonyl, Trp est un groupement tryptophyl et D-Trp est un groupement D-tryptophyl et CM désigne le support de polystyrène réticulé,

- l'agent de couplage est le (benzotriazol-1-yloxy) tris(diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate ou Bop,
- la libération du support de la chaîne peptidique ainsi que la déprotection des amino-acides est effectuée au moyen de l'acide fluorhydrique en opérant à basse température de préférence vers 0°C.

10 Les nouveaux dérivés hexapeptidiques, objet de la présente invention présentent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; on note en particulier un remarquable effet antagoniste pratiquement pur contre l'hypertension induite par l'endothéline et un effet antiischémique, l'activité vasocon-

15 trictrice de l'endothéline étant abolie.

Certaines de ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouveaux dérivés hexapeptidiques répondant à la formule (I) ci-dessus à

20 titre de médicaments.

La présente invention a ainsi également pour objet, l'application à titre de médicaments des nouveaux dérivés hexapeptidiques tels que définis par la formule générale (I) ci-dessus.

25 Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient notamment les médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les produits de formule (I) dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène, un résidu d'histidine ou de D-histidine,

30 X_2 représente un résidu d'alanine ou de leucine, ainsi que leurs homologues en série D,

X_3 représente un résidu d'alanine, ainsi que son homologue en série D,

X_5 représente un résidu d'isoleucine, ainsi que son homologue

35 en série D,

X_6 représente un résidu de tryptophane, ou de D-tryptophane.

Parmi ces derniers on retient de préférence les médicaments renfermant les nouveaux dérivés peptidiques tels que

définis ci-dessus, dans lesquels :

X₁ représente un atome d'hydrogène ou un résidu d'histidine,

X₂ représente un résidu d'alanine ou de leucine,

X₃ représente un résidu d'alanine,

5 X₅ représente un résidu d'isoleucine,

X₆ représente un résidu de tryptophane ou de D-tryptophane.

Parmi les médicaments préférés de l'invention, on retient plus particulièrement ceux constitués par l'un des dérivés peptidiques suivants :

10

His Ala Ala Ile Ile Trp,

1 5

Leu Ala Ile Ile Trp,

1 5

15

His Leu Ala Ile Ile D Trp,

1 5

Leu Ala Ile Ile D Trp,

1 5

Ala Ala Ile Ile Trp.

20

1 5

Parmi les médicaments de l'invention on retient tout particulièrement le dérivé peptidique suivant :

25

His Ala Ala Ile Ile Trp.

1 5

Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement de tous les spasmes vasculaires, dans le traite-
30 ment des post-hémorragies cérébrales, dans le traitement des spasmes coronariens, des spasmes vasculaires périphériques ainsi que dans le traitement des insuffisances rénales. Ces médicaments peuvent également être utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde, dans la prévention des resténoses
35 post-angioplastie, dans le traitement de l'athérosclérose, de certaines formes d'hypertension, ainsi que dans le traitement de l'asthme.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le

sujet traité et l'affection en cause, peut être par exemple de 1 à 300 mg par jour par voie intraveineuse chez l'homme.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité à titre 5 de principe actif.

A titre de principe actif, les dérivés peptidiques répondant à la formule générale (I), peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

10 Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, 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 capsules, les granulés, les suppositoires, les 15 préparations injectables, les aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent 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 20 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.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif, des 25 exemples de mise en oeuvre de l'invention.

EXEMPLE 1 : His Ala Ala Ile Ile Trp

1

5

30 STADE A : Assemblage de la chaîne peptidique

On utilise un support de type "Boc-Trp-CM-support" dans laquelle Boc est un groupement tertiobutyloxycarbonyl, Trp représente un groupement tryptophyl et CM-support désigne le support de polystyrène réticulé.

35 Le support renfermant 0,6 mmol Trp/g a été préparé par la méthode au fluorure de potassium selon la technique décrite par Horiki K., Igano K. & Inouye K. (1978) Chemistry Lett., 165-168.

Tous les aminoacides sont N-protégés par le groupement tertibutylcarbonyl, les groupements protecteurs des chaînes latérales ont été les suivants :

- ester de cyclohexyl pour l'acide aspartique,
- 5 - Nim-tertibutyloxycarbonyl pour l'histidine,
- le tryptophane n'est pas protégé.

Les réactions de couplage ont été effectuées en utilisant le Bop ou (benzotriazol-1-yloxy tris (diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate.

10 Un cycle de couplage peut être résumé comme suit :

Déprotection :

- 1 - Traitement avec une solution d'acide trifluoroacétique (50 %) dans le dichlorométhane contenant 3 % d'éthanedithiol pendant 1 minute.
- 15 2 - Vidange puis traitement avec une solution d'acide trifluoroacétique à 50 % dans le dichlorométhane contenant 3 % d'éthanedithiol pendant 30 minutes.
- 3 - Vidange puis lavage avec de l'isopropanol contenant 5 % d'éthanedithiol.
- 20 4 - Lavage au dichlorométhane, 2 fois.

Couplage :

- 1 - Addition de Bop et de Boc-acide aminé.
- 2 - Addition de diisopropyléthylamine (6 équivalents) puis de solvant (dichlorométhane ou diméthylformamide) sous agitation.
- 25 3 - Après réaction négative à la ninhydrine lavage 2 fois au dichlorométhane.

Les tests de contrôle utilisant la ninhydrine ont été effectués suivant le procédé décrit par Kaiser, E., Colescott, 30 R.L., Bossinger, C.D. & Cook, P.I. (1970) Anal. Biochem. 24, 595-598.

Avant le traitement par l'acide fluorhydrique le dernier groupement Boc est éliminé par l'acide trifluoroacétique.

Au départ de 1 g de résine " Boc-Trp-CM-résine" on a ainsi obtenu en opérant manuellement 1,5 g de complexe chaîne peptidique protégée, résine que l'on utilise directement au stade suivant.

- Produit de l'exemple 1 2 mg
- excipient q.s.p. un comprimé terminé à 150 mg
(composition de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

5

ETUDE DE L'ACTIVITE SUR RECEPTEUR DE L'ENDOTHELINE

On effectue une préparation membranaire à partir de cortex postérieur plus cervelet de rat. Le tissu est broyé au POLYTRON dans un tampon Tris 50 mM pH = 7,4.

10 Après 30 minutes à 25 °C (B.M.) l'homogénat est centrifugé à 30000 g pendant 15 minutes (2 centrifugations avec reprise intermédiaire dans le tampon Tris pH. 7,4).

Les culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 25 mM, pepstatine A 5 microg/ml, aprotinine 15 3 microg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3mM, EGTA 1mM pH 7,4).

On répartit des aliquotes de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ¹²⁵I Endothéline (environ 50000 dpm/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à $3 \cdot 10^{-5}$ M en triple). Lorsque le produit testé déplace 20 de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

25 La liaison non spécifique est déterminée par addition d'endothéline à 10^{-6} M (en triple). On incube à 25 °C pendant 60 minutes, remet au bain-marie à 0 °C, pendant 5 minutes, filtre sous pression réduite, rince au tampon Tris 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

30 Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI50), c'est-à-dire en concentration de produit étudié exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

35 Résultat :

Les CI50 trouvées pour les produits des exemples 1 et 2 sont données dans le tableau I ci-après, en nanomoles.

TABLEAU I

EXEMPLES	CI 50
1	100.000
2	100.000

ETUDE DE L'ACTIVITE VASOCONSTRICTRICE ET DE L'ANTAGONISME DES EFFETS DE L'ENDOTHELINE CHEZ LE RAT DEMEDULLE

Des rats mâles Sprague-Dawley sont anesthésiés au nembutal (60 mg/kg) injecté par voie intrapéritonéale. Les animaux sont ensuite déméduillés, mis sous assistance respiratoire (1 ml/100 g - 50 insufflations par minute), puis les nerfs vagues sont sectionnés. Une artère carotide est cathétérisée pour enregistrer la pression artérielle et les produits à étudier sont injectés dans la veine pudendale.

. Etude de l'activité vasoconstrictrice

Les animaux reçoivent l'endothéline 1 ou le composé à tester en injections cumulées par voie veineuse, les administrations étant espacées de 2 minutes.

L'augmentation de pression artérielle moyenne (PAm) induite par chaque composé est mesurée et exprimée en pourcentage de variation par rapport à la pression initiale.

. Etude de l'activité antagoniste de l'endothéline

Dix minutes après l'injection intraveineuse du solvant ou des composés à tester, les animaux reçoivent des administrations d'endothéline 1 de façon cumulative (1, 3, 10 et 30 μ g/kg i.v.) chaque 2 minutes.

L'activité antagoniste est exprimée en pourcentage d'inhibition de la réponse pressive de l'endothéline administrée seule, aux doses de 3 et 10 μ g/kg.

Résultats :

L'activité vasoconstrictrice du composé de l'exemple 1 est donnée dans le tableau II ci-après :

Tableau II

Exemple	Doses (mg/kg)	% d'augmentation de PAm
1	10	+ 8 %

5

L 'activité antagoniste du composé de l'exemple 1 est donnée dans le tableau III ci-après :

Tableau III

10

Exemple	Doses (μ g/kg)	Pourcentage d'inhibition des réponses à l'endothéline	
		endothéline 3 μ g	endothéline 10 μ g
1	5	- 27	- 19
	10	- 60	- 33

15

20

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE :

(i) DEPOSANT :

- (A) NOM : ROUSSEL-UCLAF
- (B) RUE : 35, Boulevard des Invalides
- (C) VILLE : PARIS
- (E) PAYS : FRANCE
- (F) CODE POSTAL : 75007

(ii) TITRE DE L'INVENTION :

Nouveaux dérivés hexapeptidiques, procédé de préparation et application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés.

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES : 5

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR :

- (A) TYPE DE SUPPORT : Floppy Disk 5,25 pouces
- (B) ORDINATEUR : IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D'EXPLOITATION : PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL : Wordperfect 5.1

OEB

(v) DONNEES DE LA DEMANDE ACTUELLE :

NUMERO DE DEPOT : FR 92 01558

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID N° : 1

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE :

- (A) LONGUEUR : 6 acides aminés
- (B) TYPE : peptide
- (C) NOMBRE DE BRINS : simple
- (D) CONFIGURATION : linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE : peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE SEQ ID N°1 :

His Ala Ala Ile Ile Trp

1

5

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE :

(i) DEPOSANT :

- (A) NOM : ROUSSEL-UCLAF
- (B) RUE : 35, Boulevard des Invalides
- (C) VILLE : PARIS
- (E) PAYS : FRANCE
- (F) CODE POSTAL : 75007

(ii) TITRE DE L'INVENTION :

Nouveaux dérivés hexapeptidiques, procédé de préparation et application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés.

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES : 5

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR :

- (A) TYPE DE SUPPORT : Floppy Disk 5,25 pouces
- (B) ORDINATEUR : IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D'EXPLOITATION : PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL : Wordperfect 5.1

OEB

(v) DONNEES DE LA DEMANDE ACTUELLE :

NUMERO DE DEPOT : FR 92 01558

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO : 2

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE :

- (A) LONGUEUR : 5 acides aminés
- (B) TYPE : peptide
- (C) NOMBRE DE BRINS : simple
- (D) CONFIGURATION : linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE : peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE SEQ ID N°2 :

Leu Ala Ile Ile Trp
1 5

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE :

(i) DEPOSANT :

- (A) NOM : ROUSSEL-UCLAF
- (B) RUE : 35, Boulevard des Invalides
- (C) VILLE : PARIS
- (E) PAYS : FRANCE
- (F) CODE POSTAL : 75007

(ii) TITRE DE L'INVENTION :

Nouveaux dérivés hexapeptidiques, procédé de préparation et application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés.

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES : 5

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR :

- (A) TYPE DE SUPPORT : Floppy Disk 5,25 pouces
- (B) ORDINATEUR : IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D'EXPLOITATION : PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL : Wordperfect 5.1

OEB

(v) DONNEES DE LA DEMANDE ACTUELLE :

NUMERO DE DEPOT : FR 92 01558

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID N° : 3

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE :

- (A) LONGUEUR : 7 acides aminés
- (B) TYPE : peptide
- (C) NOMBRE DE BRINS : simple
- (D) CONFIGURATION : linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE : peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE SEQ ID N°3 :

His Leu Ala Ile Ile D Trp
1 5

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE :

(i) DEPOSANT :

- (A) NOM : ROUSSEL-UCLAF
- (B) RUE : 35, Boulevard des Invalides
- (C) VILLE : PARIS
- (E) PAYS : FRANCE
- (F) CODE POSTAL : 75007

(ii) TITRE DE L'INVENTION :

Nouveaux dérivés hexapeptidiques, procédé de préparation et application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés.

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES : 5

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR :

- (A) TYPE DE SUPPORT : Floppy Disk 5,25 pouces
- (B) ORDINATEUR : IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D'EXPLOITATION : PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL : Wordperfect 5.1

OEB

(v) DONNEES DE LA DEMANDE ACTUELLE :

NUMERO DE DEPOT : FR 92 01558

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID N° : 4

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE :

- (A) LONGUEUR : 6 acides aminés
- (B) TYPE : peptide
- (C) NOMBRE DE BRINS : simple
- (D) CONFIGURATION : linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE : peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE SEQ ID N°4 :

Leu Ala Ile Ile D Trp
1 5

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE :

(i) DEPOSANT :

- (A) NOM : ROUSSEL-UCLAF
- (B) RUE : 35, Boulevard des Invalides
- (C) VILLE : PARIS
- (E) PAYS : FRANCE
- (F) CODE POSTAL : 75007

(ii) TITRE DE L'INVENTION :

Nouveaux dérivés hexapeptidiques, procédé de préparation et application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés.

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES : 5

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR :

- (A) TYPE DE SUPPORT : Floppy Disk 5,25 pouces
- (B) ORDINATEUR : IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D'EXPLOITATION : PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL : Wordperfect 5.1

OEB

(v) DONNEES DE LA DEMANDE ACTUELLE :

NUMERO DE DEPOT : FR 92 01558

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID N° : 5

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE :

- (A) LONGUEUR : 5 acides aminés
- (B) TYPE : peptide
- (C) NOMBRE DE BRINS : simple
- (D) CONFIGURATION : linéaire

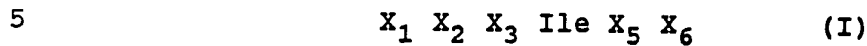
(ii) TYPE DE MOLECULE : peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE SEQ ID N°5 :

Ala Ala Ile Ile Trp
1 5

REVENDICATIONS

1) Nouveaux dérivés hexapeptidiques répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un résidu d'histidine, d'acétyl-histidine, ou de D-histidine,

10 X_2 représente un résidu d'alanine, de leucine, de tryptophane, de phenylalanine ainsi que leurs homologues en série D, X_3 représente un résidu d'alanine, ainsi que son homologue en série D,

X_5 représente un résidu d'isoleucine, d'alanine, de valine, 15 de norleucine, de leucine et d'acide aspartique ainsi que leurs homologues en série D,

X_6 représente un résidu de tryptophane, de leucine, d'isoleucine, de norleucine et leurs homologues en série D.

2) Dérivés hexapeptidiques selon la revendication 1, 20 caractérisés en ce que :

X_1 représente un atome d'hydrogène, un résidu d'histidine ou de D-histidine,

X_2 représente un résidu d'alanine ou de leucine, ainsi que leurs homologues en série D,

25 X_3 représente un résidu d'alanine, ainsi que son homologue en série D,

X_5 représente un résidu d'isoleucine, ainsi que son homologue en série D,

X_6 représente un résidu de tryptophane, ainsi que son homologue 30 en série D.

3) Dérivés hexapeptidiques selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que :

X_1 représente un atome d'hydrogène ou un résidu d'histidine,

X_2 représente un résidu d'alanine,

35 X_3 représente un résidu d'alanine,

X_5 représente un résidu d'isoleucine,

X_6 représente un résidu de tryptophane ou de D-tryptophane.

4) Dérivés peptidiques selon la revendications 3, caractérisés

la déprotection des amino-acides est effectuée au moyen de l'acide fluorhydrique en opérant à basse température de préférence vers 0°C.

- 8) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés hexapeptidiques tels que définis par la formule générale (I) de la revendication 1.
- 9) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés hexapeptidiques tels que définis à l'une quelconque des revendications 2, 3, 4 ou 5.
- 10) Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 8 ou 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. 5 C07K7/06; A61K37/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl. 5 C07K; A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY Vol. 101, No. 1, September 1990, LONDON, GB pages 232 - 234 P ROVERO ET AL. 'structure-activity studies on endothelin (16-21), the C-terminal hexapeptide of the endothelin, in guinea pig bronchus' see table 1	1-10
X	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY Vol. 17, No. SUP7, 1991, NEW YORK, NY, USA pages S59 - S61 A M DOHERTY ET AL. 'structure-activity studies of the C-terminal region of endothelins and sarafotoxins' see compound No. 17, page S60, table 1	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 June 1993 (18.06.93)		2 July 1993 (02.07.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00145

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07K7/06; A61K37/02		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07K ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 101, no. 1, Septembre 1990, LONDON, GB pages 232 - 234 P ROVERO ET AL. 'structure-activity studies on endothelin (16-21), the C-terminal hexapeptide of the endothelin, in guinea pig bronchus' voir tableau 1	1-10
X	----	
	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY vol. 17, no. SUP7, 1991, NEW YORK, NY, USA pages S59 - S61 A M DOHERTY ET AL. 'structure-activity studies of the C-terminal region of endothelins and sarafotoxins' voir le composé no. 17, page S60, tableau 1	1-10

<p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
18 JUIN 1993	02 -07- 1993	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	P. Masturzo	