



CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑪ CH 690 264 A5

⑤1 Int. Cl.⁷:

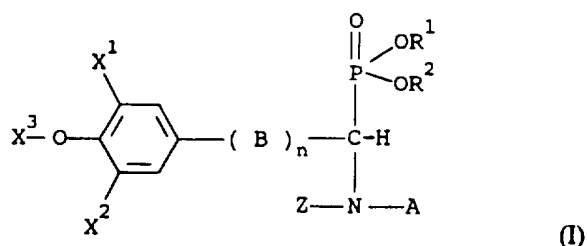
A 61 K	031/66
A 61 K	031/675
A 61 P	003/06
C 07 F	009/40
C 07 F	009/58
C 07 F	009/59
C 07 F	009/6558

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

- | | | | | |
|----|-----------------------------------|------------|----|---|
| 21 | Numéro de la demande: | 01920/95 | 73 | Titulaire(s):
Symphar S.A., 243, route des Fayards,
1290 Versoix (CH) |
| 22 | Date de dépôt: | 30.06.1995 | 72 | Inventeur(s):
Alexandre Bulla, 3, Rue Hugo de Senger,
1205 Genève (CH)
Raymond Azoulay, 11, Rue de la Gare,
1260 Nyon (CH)
Phan, Hieu Trung, Chemin de Benuyer,
CH-1295 Tannay (CH)
Nguyen, Lân Mong, La Levratte 14,
CH-1260 Nyon (CH)
Guyon-Gellin, Yves, 35,
Rue des Cailles, Ville-la-Grand,
F-74100 Annemasse (FR)
Bentzen, Craig Leigh,
Ch. de la Chèvrerie 3, Pré-Bonnet,
CH-1261 Bogis-Bossey (CH)
IFE, Robert John,
SmithKline Beecham Pharmaceuticals, The Frythe,
Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR (GB)
Eric Niesor, Chemin de Bonmont 13C,
1260 Nyon (CH)
Vinh Van Diep, 7, Pré-Fleuri,
74100 Vétraz-Monthoux (FR)
Simon Floret, Les Floralties, Logement 3011 A,
01710 Thoiry (FR) |
| 24 | Brevet délivré le: | 30.06.2000 | 74 | Mandataire:
Micheli & Cie ingénieurs-conseils,
122, rue de Genève, Case postale 61,
1226 Thônex (Genève) (CH) |
| 45 | Fascicule du brevet
publié le: | 30.06.2000 | | |

54) Dérivés aminophosphonates substitués, leur procédé de préparation et leur utilisation pour la préparation de compositions pharmaceutiques.

57 On décrit une nouvelle activité thérapeutique: baisse de la lipoprotéine(a), des composés nouveaux aminophosphonates substitués en alpha par des groupes phénols de formule (I)



les symboles $X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, A, B, Z$ et n ayant respectivement les significations données à la revendication 1.



Description

Cette invention décrit une nouvelle utilisation thérapeutique des composés aminophosphonates pour baisser les taux plasmatiques et tissulaires de lipoprotéine(a). Plus particulièrement, cette invention se rapporte à une nouvelle utilisation des dérivés aminophosphonates pour la préparation des compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des maladies ou des perturbations liées à des taux élevés de lipoprotéine(a) dans le plasma et dans les tissus: athérosclérose, thrombose, resténose après angioplastie et accidents ischémiques cérébraux. Cette invention décrit également une méthode pour augmenter la thrombolyse et ainsi prévenir les ischémies, ainsi qu'une méthode de traitement de la resténose après angioplastie en administrant à un patient un composé aminophosphonate à une dose efficace pour diminuer la lipoprotéine(a) dans le plasma et dans les tissus.

Des études épidémiologiques récentes ont montré une forte association entre des taux plasmatiques élevés de lipoprotéine(a) [Lp(a)] et l'apparition de maladies coronariennes, accidents ischémiques cérébraux et de maladies des artères périphériques. Il est maintenant admis que la Lp(a) est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires; de plus son rôle dans la formation des thromboses par diminution de la thrombolyse est de plus en plus accepté. Voir par exemple:

«Lipoprotein(a) as A Risk Factor for Preclinical Atherosclerosis» P.J. Schreiner, J.D. Morrisett, A.R. Sharrett, W. Patsch, H.A. Tyroler, K. Wu and G. Heiss; *Arteriosclerosis and Thrombosis* **13**, p. 826-833 (1993);

«Detection and Quantification of Lipoprotein(a) in the Arterial Wall of 107 Coronary Bypass Patients» M. Rath, A. Niendorf, T. Reblin, M. Dietel, H.J. Krebber and U. Beisiegel; *Arteriosclerosis* **9**, p. 579-592 (1989);

«Lipoprotein(a): Structure, Properties and Possible Involvement in Thrombogenesis and Atherogenesis» A.D. MBewu and P.N. Durrington; *Atherosclerosis* **85**, p. 1-14 (1990).

Le rôle de la thrombogénèse dans les occlusions des vaisseaux et dans le syndrome cardiovasculaire aigu est de plus en plus reconnu. Un des mécanismes expliquant l'association de la thrombose à des ruptures de plaques athérosclérotiques implique des taux élevés de Lp(a). La structure de la Lp(a) consiste en une particule analogue à la lipoprotéine de faible densité (LDL) associée à une glycoprotéine, l'apoprotéine(a) [apo(a)] qui est liée par un pont disulfure à la partie apo B-100 de la LDL. Une analogie structurelle frappante existe entre l'apo(a) et le plasminogène, le précurseur de la plasmine qui scinde la fibrine permettant ainsi la dissolution des caillots. Cependant, à l'inverse du plasminogène, l'apo(a) n'est pas un substrat pour les activateurs de plasminogène. Cette ressemblance a amené les chercheurs d'abord à postuler et ensuite à prouver que l'apo(a) interfère avec le fonctionnement physiologique du plasminogène, menant ainsi à une activité thrombogène potentielle de la Lp(a):

«Activation of Transforming Growth Factor- β is Inversely Correlated with Three Major Risk Factors for Coronary Artery Disease: Lipoprotein(a), LDL-Cholesterol and Plasminogen Activator Inhibitor-1», A. Chauhan, N.R. Williams, J.C. Metcalfe, A.A. Grace, A.C. Liu, R.M. Lawn, P.R. Kemp, P.M. Schofield and D.J. Grainger; *Circulation*, Vol. **90**, No. 4, Part. 2, p. 1-623 (1994);

«Influence of Human Apo(a) Expression on Fibrinolysis in vivo in Transgenic Mice» T.M. Palabrica, A.C. Liu, M.J. Aronovitz, B. Furie, B.C. Furie and R. Lawn; *Circulation*, Vol. **90**, No.4, Part 2, p. 1-623 (1994).

Du fait de son activité thrombogène potentielle, la Lp(a) a été également impliquée dans les maladies des artères périphériques, en particulier les accidents ischémiques cérébraux. Récemment des cliniciens ont montré que les taux sériques de Lp(a) sont significativement plus élevés chez des patients qui ont eu une attaque que dans une population normale prise comme référence:

«Lp(a) Lipoprotein in Patients with Acute Stroke» K. Asplund, T. Olsson, M. Viitanen and G. Dahlen, *Cerebrovasc. Diseases* **1**, p. 90-96 (1991).

La resténose suite à une angiographie percutanée transluminale est une complication courante qui se produit dans 30 à 40% des cas dans les 3-6 mois qui suivent l'intervention. On pense que la cause principale est due à une activation et une prolifération anormales des cellules de muscles vasculaires lisses. La preuve que des taux plasmatiques élevés de Lp(a) sont associés à l'activation et la prolifération des cellules de muscles lisses a été fournie in vitro et in vivo par les deux études suivantes:

«Proliferation of Human Smooth Muscle Cells Promoted by Lipoprotein(a)» D.J. Grainger, H.L. Kirschenlohr, J.C. Metcalfe, P.L. Weissberg, D.P. Wade and R.M. Lawn; *Science*, Vol **260**, p. 1655-1658 (1993).

«Activation of Transforming Growth Factor- β is Inhibited by Apolipoprotein (a) in vivo», D.J. Grainger, P.R. Kemp, A.C. Liu, R.M. Lawn and J.C. Metcalfe; *Circulation*, Vol **90**, No. 4, Part 2, p. 1-623 (1994).

Ces observations sont à l'origine d'une hypothèse qui associe des taux plasmatiques élevés de Lp(a) à une incidence accrue de resténose. Cette hypothèse a été confirmée par les résultats d'une étude clinique récente qui montre que, chez les patients qui présentent des taux plasmatiques élevés de Lp(a), une réduction par plasmaphérèse des taux de Lp(a) de plus de 50% s'accompagne d'une diminution de l'incidence de resténose.

«Effectiveness of LDL-Apheresis in Preventing Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA): LDL-Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART)» H. Yamaguchi, Y.J. Lee,

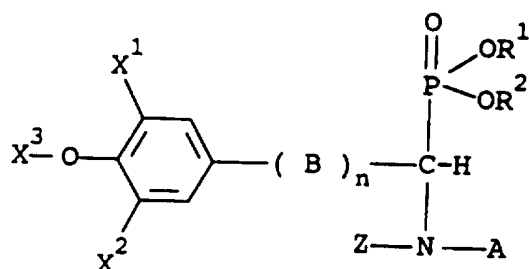
H. Daida, H. Yokoi, H. Miyano, T. Kanoh, S. Ishiwata, K. Kato, H. Nishikawa, F. Takatsu, Y. Kutsumi, H. Mokuno, N. Yamada and A. Noma; Chemistry and Physics of Lipids, Vol 67/68, p. 399-403(1994).

La discussion précédente a établi les raisons pour lesquelles il est nécessaire de diminuer les taux plasmatiques de Lp(a) chez les patients à risques à cause de leurs taux élevés (> 20-30 mg/l). La concentration en Lp(a) chez les individus semble dépendre fortement de l'hérédité et n'est presque pas influencée par les régimes alimentaires. Certaines hormones (p.ex. hormones stéroïdiennes, hormones de croissance, hormones thyroïdiennes) peuvent modifier les taux de Lp(a) chez l'homme. Par contre, les médicaments qui diminuent efficacement la LDL tels que le séquestrant d'acides biliaires cholestyramine ou les inhibiteurs de la HMGCo réductase: lovastatine ou simvastatine n'ont pas d'influence sur la Lp(a). Les médicaments de la famille des fibrates: clofibrate ou bézafibrate et le médicament antioxydant probucol sont également inefficaces. Le seul composé connu pour diminuer la Lp(a) est l'acide nicotinique. Cependant, aux doses élevées nécessaires pour être efficace (4g/jour), l'acide nicotinique a des effets secondaires qui limitent son utilisation: hépatotoxicité et vasodilatation excessive. Pour ces raisons, il existe toujours un besoin thérapeutique de baisser la Lp(a), un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires.

Contrairement à la LDL, la Lp(a) existe seulement chez les mammifères évolués: l'homme et les primates non humains et elle est synthétisée uniquement par les cellules du foie. Les singes Cynomolgus possèdent une Lp(a) qui est similaire à la Lp(a) de l'homme, y compris la présence de l'apo(a) caractéristique. Ce Primate offre une possibilité d'étudier la synthèse de la Lp(a) et le rôle de la Lp(a) dans l'athérosclérose et la thrombose.

Nous avons choisi les cultures primaires d'hépatocytes de singes Cynomolgus comme test in vitro pour étudier la faculté des aminophosphonates de formule (I) à moduler les taux de Lp(a). Avant de procéder à des tests, nous avons validé ce modèle en testant comme références positifs l'acide nicotinique et les hormones stéroïdiennes, connus pour baisser la Lp(a) chez l'homme.

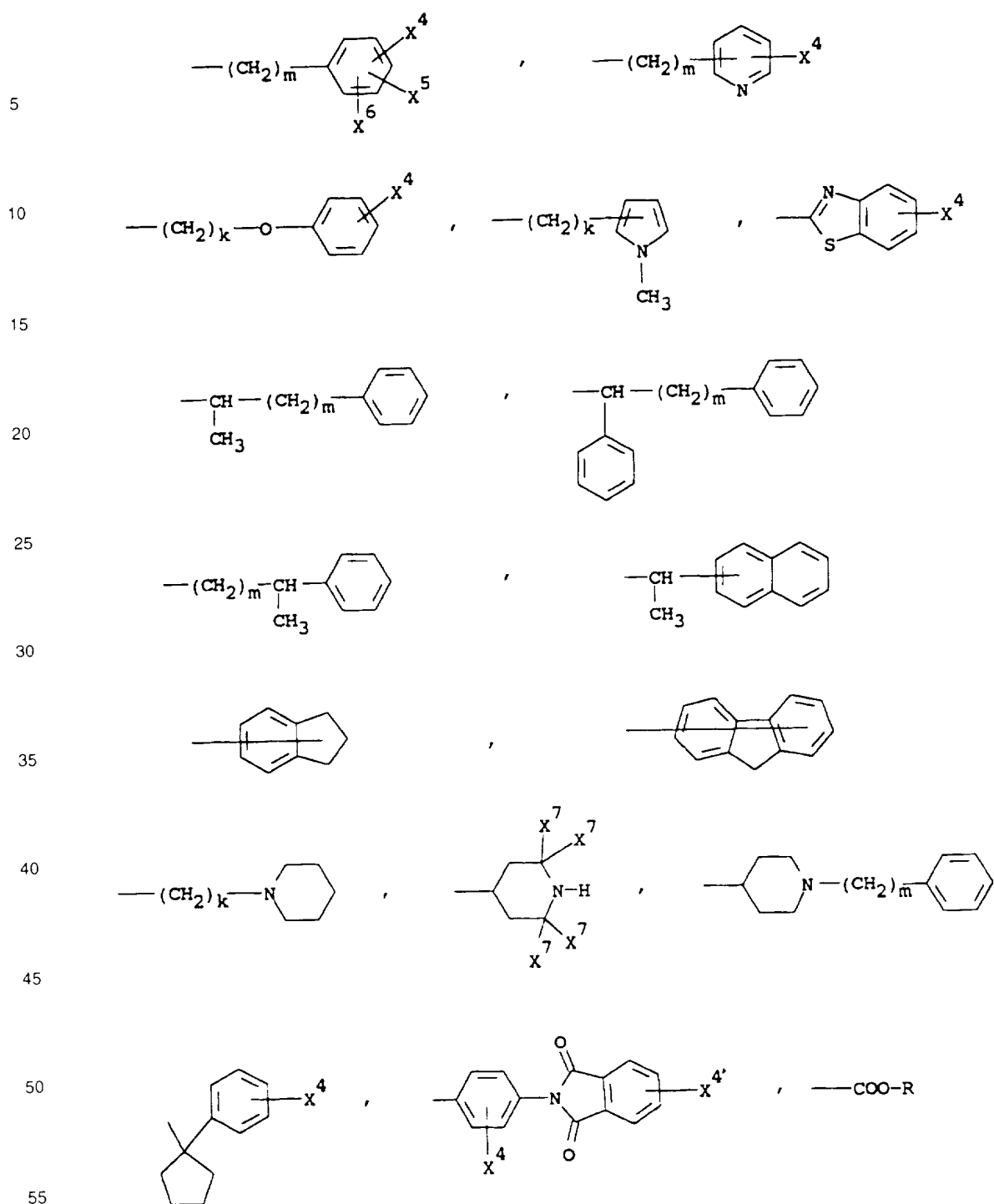
Cette invention se rapporte à la découverte inattendue que les dérivés aminophosphonates sont efficaces pour baisser la lipoprotéine(a) dans le plasma et dans les tissus. En particulier, ces aminophosphonates ont la formule suivante (I)



(I)

où

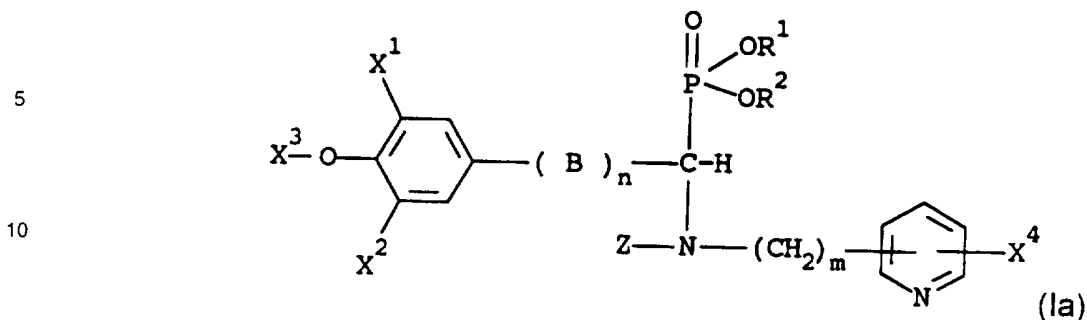
- X¹, X², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe nitro,
- X³ est H, un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, X³O et l'un des deux autres substituants X¹ ou X² peuvent former un cycle alkylidenedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R¹, R², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- B est CH₂, CH₂-CH₂, ou CH=CH,
- n est zéro ou 1,
- Z est H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe acyle R³-CO où R³ est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe perfluoroalkyle de 1 à 4 atomes de carbone,
- A est H, CH₂-CH=CH₂, un groupe alkyle droit, ramifié ou cyclique de 1 à 8 atomes de carbone, ou est choisi parmi les groupes suivants:



où:

k est un nombre entier de 2 à 4, m est un nombre entier de 0 à 5, X⁴, X⁵, X⁶, identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, trifluorométhyl, nitro, amino, diméthylamino, diéthylamino, un atome d'halogène (F, Cl, Br, I), X⁴ et X⁵ pouvant former un cycle alkylidenedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, X⁷ est H ou CH₃, R est un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle ou aryl alkyle de 6 à 9 atomes de carbone.

Certains composés de formule (I) sont nouveaux. En particulier, cette invention décrit des amino-phosphonates nouveaux de formule (Ia):



où

- 15
- X¹, X², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe nitro,
 - X³ est H, un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, X³O et l'un des deux autres substituants X¹ ou X² peuvent former un cycle alkylidènedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - R¹, R², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - B est CH₂, CH₂-CH₂, ou CH=CH,
 - n est zéro ou 1,
 - Z est H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe acyle R³-CO où R³ est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe perfluoroalkyle de 1 à 4 atomes de carbone,
 - m est un nombre entier de 0 à 5, X⁴ est H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, trifluorométhyl, nitro, amino, diméthylamino, diéthylamino, un atome d'halogène (F, Cl, Br, I).

20

25

30

La demande de brevet européen EP 0 559 079A (1993) correspondant à la demande de brevet US No. 08/024 731 (1993) décrit la synthèse de quelques aminophosphonates de formule générale (I) ainsi que leurs compositions pharmaceutiques utiles pour baisser le cholestérol plasmatique et les peroxydes sanguins.

35

Indépendamment de cette activité déjà publiée, cette invention décrit la découverte inattendue que les dérivés aminophosphonates de formule (I) sont efficaces pour baisser la production de Lp(a) dans les cultures primaires d'hépatocytes de singes Cynomolgus. La Lp(a) chez ces primates a des propriétés immunologiques similaires à celles de l'homme et existe en répartition comparable dans le plasma.

«Plasma Lipoprotein(a) Concentration is Controlled by Apolipoprotein(a) Protein size and the Abundance of Hepatic Apo(a) mRNA in a Cynomolgus Monkey Model», N. Azrolan, D. Gavish and J. Breslow; J. Biol. Chem., Vol 266, p. 13866-13872 (1991).

40

Ces composés sont donc potentiellement utiles pour baisser la Lp(a) chez l'homme et ainsi avoir un rôle thérapeutique.

Plus particulièrement, cette invention décrit une nouvelle utilisation thérapeutique pour les composés aminophosphonates de formule (I) en tant qu'agents pour baisser la Lp(a). En particulier, cette invention décrit une nouvelle utilisation des dérivés aminophosphonates pour la préparation de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement de maladies associées à des taux plasmatiques et tissulaires élevés de lipoprotéine(a):

- 45
- maladie coronarienne,
 - maladie des artères périphériques: artériopathie des membres inférieurs,
 - thrombose,
 - 50 - resténose après angioplastie,
 - athérosclérose des carotides,
 - accidents ischémiques cérébraux et
 - athérosclérose à la suite d'une transplantation cardiaque.

55

L'activité récemment découverte des aminophosphonates de formule (I) de baisser la Lp(a) est indépendante de leurs activités pharmacologiques décrites auparavant: baisse du cholestérol et des peroxydes plasmatiques. On peut citer pour preuve les résultats d'études cliniques récentes indiquant que, ni le médicament hypocholestérolémiant pravastatine, ni le médicament antioxydant probucol ne diminuent les taux de Lp(a) humains, voir par exemple:

60

«Serum Lp(a) Concentrations are Unaffected by Treatment with the HMG-CoA Reductase Inhibitor Pravastatin: Results of a 2-Year Investigation» H.G. Fieseler, V.W. Armstrong, E. Wieland, J. Thiery, E. Schütz, A.K. Walli and D. Seidel; Clinica Chimica Acta, Vol 204, p. 291-300 (1991).

«Lack of Effect of Probucol on Serum Lipoprotein(a) Levels» A. Noma; Atherosclerosis 79, p. 267-269 (1989).

65

En vue de leur application thérapeutique, les composés de cette invention seront administrés dans une composition thérapeutique standard obtenue par mélange avec un excipient pharmaceutique choisi

en fonction de la voie d'administration prévue et la pratique pharmaceutique usuelle. Par exemple, ils peuvent être administrés oralement sous forme de comprimés contenant des excipients tels que l'amidon ou le lactose, ou en capsules, ovules ou pastilles soit à l'état pur soit en mélange avec des excipients, ou sous forme d'élisir ou de suspensions contenant des arômes ou agents colorants. Ils peuvent être injectés par voie parentérale, par exemple intraveineuse, intramusculaire ou sous cutanée. En ce qui concerne l'administration parentérale, leur meilleur usage est sous forme d'une solution aqueuse stérile qui peut contenir d'autres substances par exemple suffisamment de sels ou de glucose pour rendre la solution isotonique avec le sang. Tant le choix de la forme d'administration que les dosages efficaces peuvent varier, dépendant entre autres de la maladie à traiter. Le choix du mode d'administration et du dosage est du domaine du spécialiste.

Les composés de structure (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables qui sont actifs par voie orale peuvent être formulés comme des liquides, par exemple sirops, suspensions ou émulsions ou comme des solides, par exemple, comprimés, capsules ou pastilles.

Une formulation liquide va consister en général d'une suspension ou solution du composé ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans un ou plusieurs excipients liquides, par exemple le polyéthylèneglycol, huiles, ou de l'eau avec un agent de suspension, un conservant, des arômes ou des agents de conservation.

Une composition sous forme de comprimés peut être préparée en utilisant n'importe lequel de(s) excipient(s) utilisés en routine pour la préparation de formulations solides. Des exemples de ces excipients comprennent le stéarate de magnésium, l'amidon, le lactose, le sucrose et la cellulose.

Une composition sous forme d'une capsule peut être préparée en utilisant des méthodes d'encapsulation usuelles. Par exemple, des bouchons contenant le principe actif peuvent être préparés en utilisant des excipients standards puis remplis dans des capsules en gélatine dure; par ailleurs, une dispersion ou une suspension peut être préparée en utilisant n'importe quel excipient pharmaceutique, par exemple les gommages aqueuses, celluloses, silicates ou huiles, ensuite la dispersion ou la suspension est remplie dans une capsule en gélatine molle.

Des compositions parentérales consistent en une solution ou suspension du composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dans un excipient aqueux stérile ou une huile parentéalement acceptable, par exemple le polyéthylèneglycol, polyvinylpyrrolidone, lécithine, huile d'arachide ou de sésame. Par ailleurs, la solution peut être lyophilisée puis reconstituée avec un solvant acceptable juste avant l'administration.

Une formulation de suppositoire typique consiste en un composé de structure (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable qui est actif quand il est administré de cette manière, avec un agent de liaison ou de lubrification comme les glycols polymériques, gélatines ou beurre de cacao ou d'autres cires ou graisses végétales ou synthétiques à bas point de fusion.

La composition pharmaceutique est de préférence sous une forme de comprimé ou de capsule. Chaque unité de dosage pour l'administration contient préférentiellement de 1 à 250 mg (et pour l'administration parentérale contient préférentiellement de 0,1 à 25 mg) d'un composé de structure (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable calculée d'après la base libre.

Les composés pharmaceutiquement acceptables de cette invention seront normalement administrés à un sujet en dosage quotidien. Pour un patient adulte il peut s'agir par exemple d'une dose orale d'entre 1 mg et 500 mg, de préférence entre 1 mg et 250 mg ou une dose intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire entre 0,1 mg et 100 mg, de préférence entre 0,1 mg et 25 mg d'un composé de structure (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable calculé d'après la base libre, le composé étant administré de 1 à 4 fois par jour.

Les maladies et états pathologiques qui peuvent bénéficier d'une baisse de taux plasmatiques et tissulaires élevés en Lp(a) comprennent, mais ne se limitent pas à: la thrombose, la resténose après angioplastie et les accidents ischémiques cérébraux. Les composés de cette invention baissent la Lp(a) et sont donc utiles pour le traitement des maladies précitées.

La méthode de synthèse des composés testés dans cette invention a été décrite dans la demande de brevet européenne EP 0 559 079 A (1993) correspondant à la demande de brevet US N° 08/024 731 (1993). Les exemples qui suivent utilisent le procédé décrit dans ces demandes pour illustrer davantage la synthèse de ces produits et ne constituent en aucun cas une limitation de cette invention. Ce procédé est illustré à la page 14.

De par leur fonction amine, les esters aminophosphonates (I) peuvent former des sels avec les acides inorganiques tels que HCl, H₂SO₄ ou avec des acides organiques tels que l'acide oxalique, maléique ou sulfonique, etc. Un exemple de sel d'hydrochlorure d'aminophosphonate (I) est décrit à l'exemple 5. Tous ces sels font partie intégrante de cette invention.

Les composés de structure (I) sont des racémates comme ils ont au moins un centre chiral qui est le carbone en position alpha du groupe phosphonate. Les composés (I) existent donc dans deux formes d'énantiomères. Les mélanges racémiques (50% de chaque énantiomère) et les énantiomères purs sont compris dans le cadre de cette demande de brevet. Dans certains cas, il s'avère désirable de séparer les énantiomères. Cette invention décrit une méthode pour la synthèse énantiomérique de quelques dérivés de formule (I) ainsi que les conditions expérimentales de leurs résolutions chromatographiques.

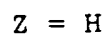
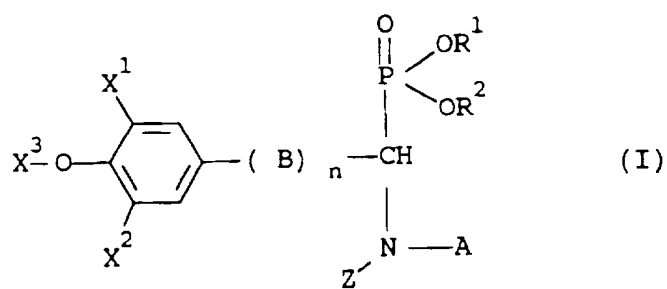
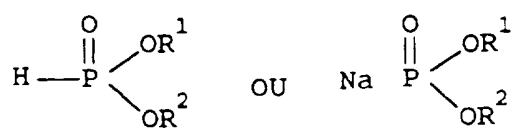
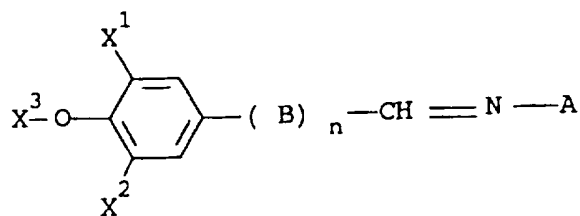
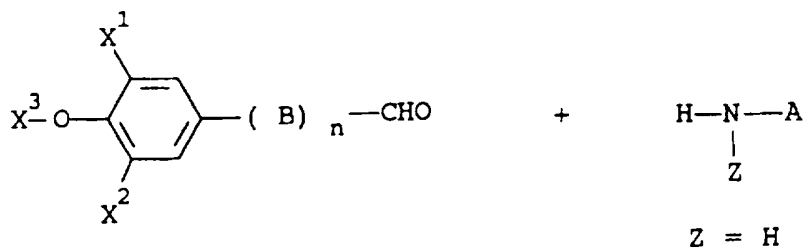
En résumé, la synthèse énantiomérique consiste à préparer les deux énantiomères du produit clé

aminophosphonate α -substitué primaire. Chaque énantiomère de ce dernier est alors mis à réagir par amination réductive avec l'aldéhyde approprié pour donner l'aminophosphonate optiquement actif. Le procédé de synthèse énantiomérique décrit à la page 15 illustre la préparation des énantiomères des produits No. 5 et 7 de la Table 1. Par ailleurs, la résolution des racémates aminophosphonates peut être effectuée par colonne chirale préparative, en particulier par HPLC chirale. Les conditions expérimentales de la séparation chromatographique des énantiomères du composé 20 sont décrites. Avec l'une ou l'autre des méthodes de séparation, la pureté énantiomérique finale est vérifiée en mesurant les pouvoirs rotatoires des isomères séparés.

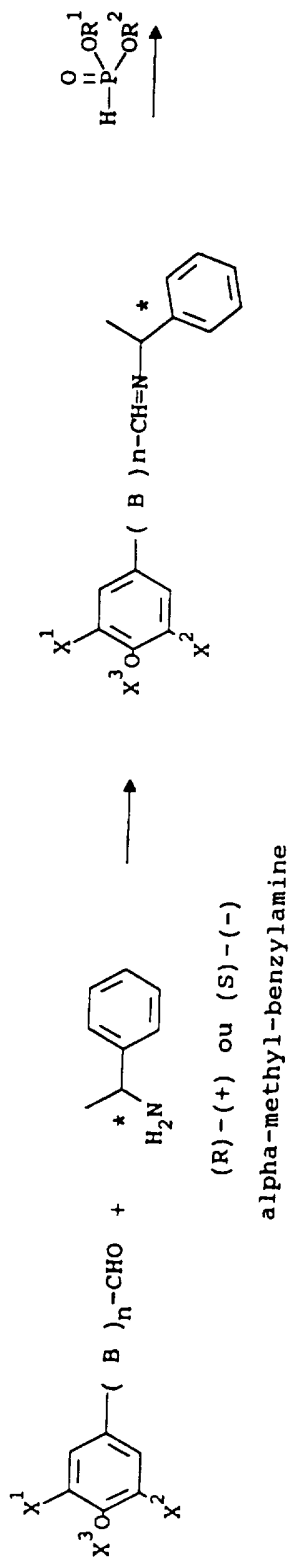
Les structures des composés de formule (I) sont établies par leurs analyses élémentaires, leurs spectres infrarouge (IR), de masse (SM) et résonance magnétique nucléaire (RMN). La pureté de ces produits a été vérifiée par chromatographie par couche mince, en phase vapeur ou liquide de haute performance.

Les abréviations utilisées dans cette demande sont les suivantes: dans les tableaux n signifie normal, i est iso, s est secondaire et t est tertiaire. Dans la description des spectres RMN, respectivement s signifie singulet, d doublet, t triplet et m multiplet. TsOH désigne l'acide p-toluènesulfonique monohydrate. Les températures sont en degrés Celsius et les points de fusion ne sont pas corrigés.

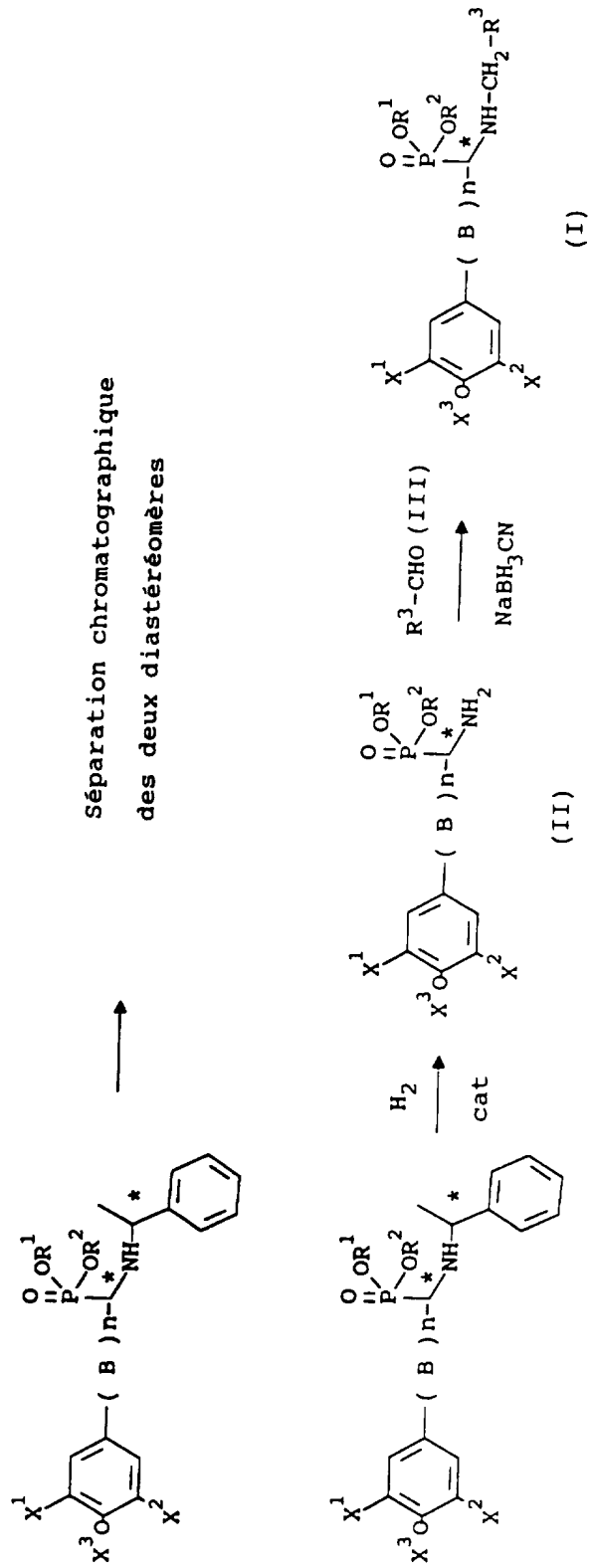
Dans la mesure de l'activité optique, un énantiomère qui tourne le plan de la lumière polarisée vers la droite est appelée dextrogyre et est noté (+) ou (D). Inversement, lévogyre désigne un énantiomère qui tourne le plan de la lumière polarisée vers la gauche, noté (-) ou (L). A moins d'être spécifiquement mentionné, les constantes physiques et les valeurs biologiques fournies pour les aminophosphonates se réfèrent à leurs racémates.

METHODE GENERALE DE SYNTHESE

SYNTHESE ENANTIOMERIQUE D'AMINOPHOSPHONATES



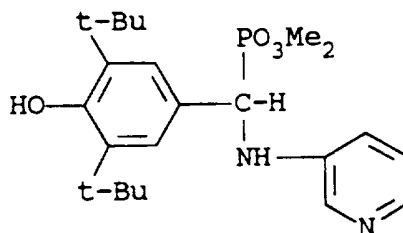
Séparation chromatographique des deux diastéréomères



chaque diastéréomère

un énantiomère

un énantiomère

Exemple 1 α -(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diméthyle

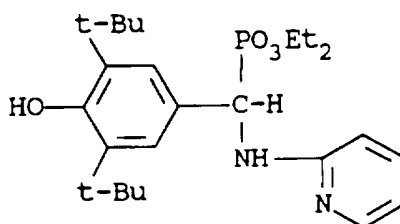
On chauffe à reflux pendant 17 h un mélange de 50 g (0,206 mol) de di-tert-3,5-hydroxy-4-benzaldéhyde et 20,3 g (2,16 mol) de amino-3-pyridine dissous dans 300 ml de toluène et une quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique (approx. 50 mg) contenu dans un flacon connecté à un appareil Dean-Stark. On évapore à sec la solution et obtient un solide qu'on purifie par recristallisation dans la ligroïne: pF = 125–130°, IR (KBr): 1590 cm⁻¹: C=N.

On ajoute le phosphite de diméthyle (63,8 g, 0,58 mol) à 60 g (0,19 mol) d'imine décrite précédemment dissoute dans 230 ml de THF et le mélange est refluxé pendant 6 h. On évapore le solvant et purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO₂, 9/1 CHCl₃/MeOH). On recristallise dans un mélange de méthyl-tert-butyl éther/éther de pétrole et obtient un solide blanc. pF = 168–170°. IR (KBr) = 3300 cm⁻¹: NH, 1240: P=O, 1030: P-O-C

RMN (CDCl₃):

δ = 8,06, 7,96, 7,4 et 6,9 (4m, 1H chacun): H aromatique, pyridyl-3 7,2 (d, J_{P-H} = 2 Hz, 2H): H aromatique, phényl substitué 5,24 (s, 1H): OH 4,66 (d, J_{P-H} = 22 Hz, 1H): CH-PO₃Me₂ 4,75–4,68 (m, 1H): NH 3,74 et 3,39 = (deux d, J = 11 Hz): P-O-CH₃ 1,42 (s, 18H): tert-Bu

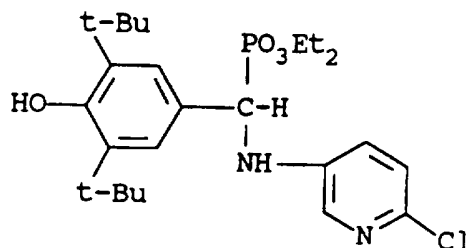
SM: m/e = 419: M⁺-1, 311 (100%): M⁺-PO₃Me₂

Exemple 2 α -(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle

On utilise le procédé décrit dans l'exemple 1 en employant l'amino-2-pyridine comme amine et le phosphite de diéthyle comme réactif phosphonate. Le composé titre est purifié par chromatographie sur colonne (95/5 CHCl₃/MeOH), on obtient un solide (61%); pF = 116–118° (AcOEt-ligroïne). SM: m/e = 448: M⁺, 311: M⁺-PO₃Et₂, 78 (100%): C₅H₄N

RMN (CDCl₃):

δ = 8,09, 7,38, 6,57 et 6,44: (4m, 1H chacun): H aromatique, pyridyl-2, 7,28 (d, J_{P-H} = 2 Hz, 2H): H aromatique, phényl substitué, 5,46 (dd, J = 9 et 22 Hz, 1H): CH-PO₃Et₂, 5,3 (m, 1H) NH 4,14–3,66 (3m, 4H total): P-O-CH₂-CH₃ 1,42 (s, 18H): tert-Bu 1,21 et 1,16 (2t, 3H chacun): P-O-CH₂-CH₃

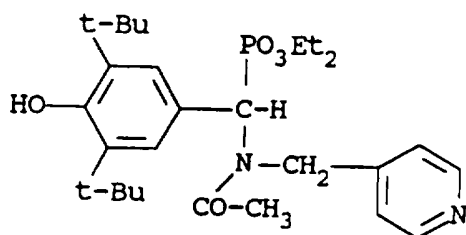
Exemple 3 α -(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-[(chloro-2-pyridyl)-5]-aminométhylphosphonate de diéthyle

Le procédé décrit dans l'exemple 1 est utilisé en employant l' amino-5-chloro-2-pyridine comme amine et le phosphite de diéthyle comme réactif phosphonate. Le composé titre est obtenu à 50% de rendement après chromatographie sur colonne (98/2 CHCl₃/MeOH) et trituration dans l'éther de pétrole, pF = 124–126°.

SM (m/e) = 483: M⁺+1, 345 (100%), 347 (30%); M⁺-PO₃Et₂

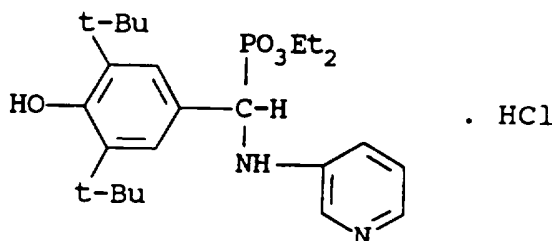
RMN (CDCl₃):

δ = 7,78, 7,05, et 6,09 (3H): H aromatique, pyridyl-3 7,18 (d, J = 2 Hz, 2H): H aromatique, phényl substitué 5,22 (s, 1H): OH 4,83 (t, J = 8 Hz): N-H 4,57 (dd, J = 7,5 et 22,5 Hz): CH-PO₃-Et₂ 4,1, 3,86 et 3,56 (3m, 4H): P-O-CH₂-CH₃ 1,40 (s, 18H): t-Bu 1,28 et 1,05 (2t, J = 7 Hz): P-O-CH₂-C-H₃

Exemple 4 α -(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-acétyl-N-picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle

On reflux pendant 16 h un mélange d'anhydride acétique (1,4 g, 14 mmol), α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle (6 g, 13 mmol) et triéthylamine (1,9 ml, 14 mmol) dans 20 ml de toluène. On extrait le mélange réactionnel avec la saumure, sèche et évapore à sec. On recristallise le résidu dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole et obtient 3,7 g de produit (rendement 57%); pF = 160–162°.

SM (m/e): 504: M⁺, 461: M⁺-COCH₃, 367: M⁺-PO₃Et₂, 325 (100%); M⁺+1-PO₃Et₂-COCH₃

Exemple 5Sel hydrochlorure de α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

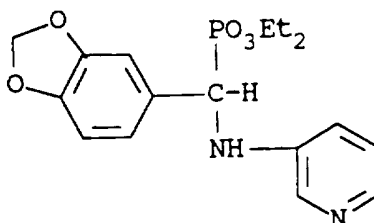
Le α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhyl phosphonate de diéthyle (3 g, 6,7 mmol) est dissous après un léger chauffage dans 60 ml de toluène et la solution résultante est saturée avec du chlorure d'hydrogène gazeux. Après 16 h à 0° le mélange est évaporé à sec et le résidu est recristallisé dans l'éthanol; pF = 193–194°.

Microanalyse: $C_{24}H_{38}ClN_2O_4P$

% Calc. C 59,43, H 7,90, Cl 7,31, N 5,78, P 6,39
% Trouvé C 59,53, H 8,10, Cl 7,02, N 5,72, P 6,21

Exemple 6

α -(Méthylenedioxy-3,4 phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle



On suit le procédé décrit dans l'exemple 8. Le composé titre est purifié par chromatographie sur colonne (9/1 $CHCl_3/MeOH$); 60% de rendement, $pF = 98-99$. $C_{17}H_{21}N_2O_5P$

IR (KBr) = 1240 cm^{-1} : $P=O$, 1030: $P-O-C$

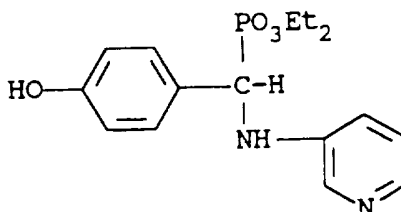
SM (m/e) = 365 $M^+ + 1$, 227 (100%): $M^+ - PO_3Et_2$

RMN ($CDCl_3$)

$\delta = 8,1$, 7,95, 7,05 et 6,95 (4m, 1H chacun): H aromatique pyridyl-3 6,90, 6,85, 6,75 (3m, 3H): H aromatique, phényl substitué 5,95 (2H): $=O-CH_2-O$ 4,86 (d x d, 1H, $J = 8$ et 10 Hz): N-H 4,63 (d x d, 1H, $J = 8$ et 24 Hz): $CH-PO_3Et_2$ 4,18–3,70 (3m, 4H total): $P-O-CH_2-CH_3$ 1,31 et 1,16: (2t, $J = 7$ Hz): $P-O-CH_2-CH_3$

Exemple 7

α -(Hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

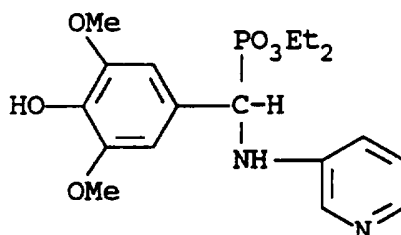


On fait réagir la hydroxy-4-benzaldéhyde (6 g, 49 mmol) à température ambiante avec l' amino-3-pyridine (4,5 g, 52 mmol) dans 30 ml de THF et obtient 9,9 g d'un solide brun clair. L'imine ainsi obtenue (5,3 g, 30 mmol) est dissoute dans 50 ml de THF et on y ajoute le phosphite de diéthyle en deux portions, la première au début de la réaction et la deuxième après 6 h de reflux, (quantité totale 8,2 g, 60 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant la nuit. On filtre le précipité formé: 7,5 g (75%) d'un solide beige, $pF = 211-218$: (EtOH).

SM (m/e) 337: $M^+ + 1$, 199 (100%): $M^+ - PO_3Et_2$

RMN ($DMSO-d_6$):

$\delta = 9,38$ (s, 1H): OH 8,15, 7,7, 7,1 et 6,5 (4m, 1H chacun): H aromatique, pyridyl-3 7,3 et 6,7 (2m, 2H chacun): H aromatique, hydroxy-4-phényl 4,93 (d x d, 1H): $CH-PO_3Et_2$ 4,1–3,6 (3m, 4H total): $P-O-CH_2-CH_3$ 1,15 et 1,02 (2t, 3H chacun): $P-O-CH_2-CH_3$

Exemple 8 α -(Diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

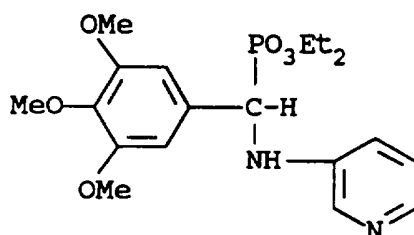
On reflux pendant 17 h un mélange de 3 g (16,4 mmol) de syringaldéhyde, 1,63 g (17,3 mmol) d' amino-3-pyridine dans 10 ml de toluène et une quantité catalytique (approximativement 5 mg) d'acide p-toluènesulfonique contenu dans un flacon connecté à un appareil Dean-Stark. On évapore à sec et obtient 4,2 g (100%) de l'imine brute.

On ajoute du phosphite de diéthyle (4,8 g, 35 mmol) à l'imine décrite ci-dessus (4,2 g, 17,3 mmol) dissoute dans 10 ml de THF et chauffe à reflux pendant 7 h. On ajoute une deuxième quantité de phosphite de diéthyle (4,8 g, 35 mmol) et reflux durant une nuit (temps de réaction total: 17 h). Le solvant et l'excès de phosphite de diéthyle sont évaporés puis on recristallise le résidu avec un mélange d'éthanol et de dichlorométhane et obtient 4,2 g (61%) d'un solide blanc; $pF = 181-183^{\circ}C$.

IR (KBr) = 1240 cm^{-1} : $P=O$ et 1030 : $P-O-C$

SM (m/e) = 397: $M^{+}+1$, 259 (100%): $M^{+}-PO_3Et_2$

$\delta = 8,08$, $7,98$, $7,04$ et $6,84$ (4m, 1H chacun): H aromatique, pyridyl-3 $6,69$ et $6,68$: (d, $J = 2\text{ Hz}$, 2H): H aromatique, phényl substitué $5,8$ (large, 1H): OH $4,84$ (d x d, 1H, $J = 7$ et 10 Hz): N-H $4,62$ (d x d, 1H, $J = 7$ et 23 Hz): $CH-PO_3Et_2$ $4,18-3,65$ (3m, 4H total): $P-O-CH_2-CH_3$ $3,86$ (s, 6H): OCH_3 $1,31$ et $1,16$: (2t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H chacun): $P-O-CH_2-CH_3$

Exemple 9 α -(Triméthoxy-3,4,5-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

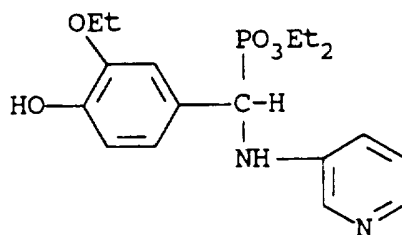
On reflux pendant 16 h un mélange de triméthoxy-3,4,5-benzaldéhyde (10 g, 51 mmol), amino-3-pyridine (4,8 g, 51 mmol) et une quantité catalytique de TsOH dissous dans 50 ml de toluène contenu dans un ballon connecté à un appareil Dean-Stark. L'évaporation du toluène fournit 12,9 g (93%) de l'imine brute qui est utilisée directement dans la réaction suivante.

On reflux pendant 8 h un mélange de 50 ml de THF contenant l'imine (6 g, 22 mmol) et du phosphite de diéthyle (6,1 g introduit au début et 6,1 g après 4 h, quantité totale: 12,2 g, 88 mmol). On recristallise dans un mélange de CH_2Cl_2 /éther de pétrole le résidu obtenu après l'évaporation de THF et obtient 7,12 g (79%) d'un solide blanc; $pF = 135-137^{\circ}C$

SM (m/e) = 410: M^{+} , 273 (100%): $M^{+}-PO_3Et_2$

RMN ($CDCl_3$):

$\delta = 8,1$, $8,0$, $7,05$ et $6,85$ (4m, 1H chacun): H aromatique, pyridyl-3 $6,69$ (d, $J = 2\text{ Hz}$, 2H): H aromatique, phényl substitué $4,86$ (d x d, 1H, $J = 8$ et 10 Hz): N-H $4,63$ (d x d, 1H, $J = 7$ et 23 Hz): $CH-PO_3Et_2$ $4,18-3,70$ (3m, 4H total): $P-O-CH_2-CH_3$ $3,86$ (2s, 9H): OCH_3 $1,31$ et $1,16$: (2t, $J = 7\text{ Hz}$): $P-O-CH_2-CH_3$

Exemple 10 α -(Éthoxy-3-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

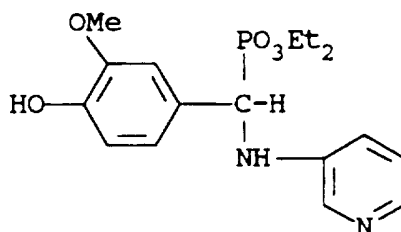
On reflue pendant 4 h 50 ml d'une solution de toluène contenant du éthoxy-3-hydroxy-4-benzaldéhyde (10 g, 60 mmol), de l' amino-3-pyridine (5,6 g, 60 mmol) et 50 mg de TsOH placée dans un ballon connecté à un appareil Dean-Stark. On obtient 14,62 g (95%) de l'imine correspondante.

On ajoute sous azote du HPO_3Et_2 (9,12 g, 66 mmol) à une suspension d'hydru de sodium (1,19 g d'un mélange à 60%, 30 mmol) dans 20 ml de THF sec et on agite le mélange obtenu jusqu'à ce que la suspension trouble du départ devienne complètement claire. On ajoute à la solution de NaPO_3Et_2 ainsi obtenue l'imine précédente (8 g, 33 mmol) dissoute dans 10 ml de THF et on reflue la solution résultante pendant 2 h. On évapore le THF et partitionne entre H_2O et CH_2Cl_2 . L'évaporation de la phase organique fournit 3,1 g d'un solide blanc, $pF = 184-187^\circ\text{C}$.

SM: (m/e) = 380: M^+ , 243: $\text{M}^+ - \text{PO}_3\text{Et}_2$

RMN (DMSO- d_6):

$\delta = 8,9$ (s, 1H): OH 8,15, 7,3, 7,0 et 6,9 (1H chacun): H aromatique, pyridyl-3 7,1 (m, 2H) et 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H): H aromatique, phényl 6,5 (d x d, J = 6 et 10 Hz): NH 4,92 (d x d, J = 10 et 24 Hz): $\text{CH-PO}_3\text{Et}_2$ 4,05-3,6 (4m, 6H total): P-O- CH_2 - CH_3 et OCH_2 CH_3 1,29 (t, J = 7 Hz, 3H): O- CH_2 - CH_3 1,16 et 1,04 (2t, J = 7 Hz, 3H chacun): P-O- CH_2 - CH_3

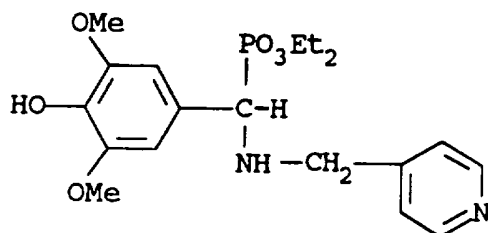
Exemple 11 α -(Hydroxy-4-méthoxy-3-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

On suit le procédé décrit dans l'exemple 10 en utilisant la hydroxy-4-méthoxy-3-benzaldéhyde comme produit de départ. Le composé titre est un solide blanc, $pF = 170-173^\circ\text{C}$

SM (m/e) = 366: M^+ , 229: $\text{M}^+ - \text{PO}_3\text{Et}_2$

RMN (DMSO- d_6):

$\delta = 8,9$ (s, 1H): OH 8,15, 7,75, 7,0 et 6,9 (4m, 4H): H aromatique, pyridyl-3 7,1 (m, 2H) et 6,7 (d, J = 8 Hz, 1H): H aromatique, phényl 6,5 (d x d, J = 6 et 10 Hz): NH 4,92 (d x d, J = 10 et 24 Hz): $\text{CH-PO}_3\text{Et}_2$ 4,05-3,6 (3m, 4H total): P-O- CH_2 - CH_3 3,72 (s, 3H): OCH_3 1,17 et 1,4 (2t, J = 7 Hz, 6H): P-O- CH_2 - CH_3

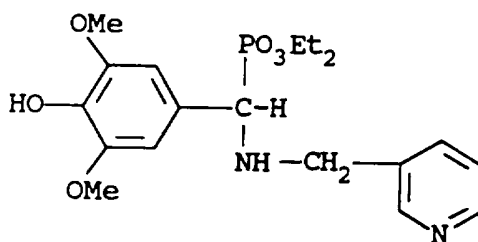
Exemple 12 α -(Diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle

On reflux pendant 3 h 20 ml d'une solution de toluène contenant 2,5 g (13,7 mmol) de syringaldéhyde et 1,6 g (14,4 mmol) de picolyl-4-amine placée dans un ballon connecté à un appareil Dean-Stark. On évapore le Toluène sous vide, dissout le résidu dans 10 ml de THF puis chauffe avec 5,1 g (36,8 mmol) de phosphite de diéthyle pendant 6 h. On évapore le THF et purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO₂, 95/5 CHCl₃/MeOH). On recristallise dans un mélange de CH₂Cl₂-éther de pétrole et obtient 3,7 g (45%) d'un solide, pF = 124–126°C.

SM (m/e) = 410: M⁺, 273: M⁺-PO₃Et₂

RMN (CDCl₃)

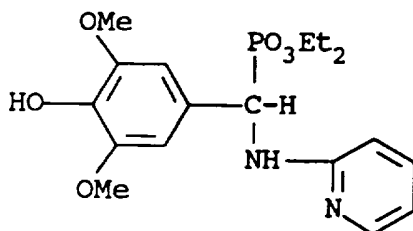
δ = 8,55 et 7,22 (2m, 4H): H aromatique, picolyl-4 6,75 (d, J = 2 Hz, 2H): H aromatique, phényl 4,15–3,77 (plusieurs m, 5H): P-O-CH₂-CH₃ et CH-PO₃Et₂ 3,89 (s, 6H): OCH₃ 3,82 et 3,62 (2d, J = 14 Hz): NH-CH₂-Py 1,33 et 1,16 (2t, J = 7 Hz, 6H): P-O-CH₂-CH₃

Exemple 13 α -(Diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle

On suit le procédé décrit dans l'exemple 12, en employant la picolyl-3-amine comme produit de départ. On purifie le composé titre par chromatographie sur colonne (9/1 CHCl₃/MeOH) et obtient une huile épaisse. La recristallisation dans le CH₂Cl₂-l'éther de pétrole fournit un solide beige, pF = 99–101°C.

SM (m/e): 410: M⁺, 273 = M⁺-PO₃Et₂

RMN (CDCl₃) δ = 8,51, 8,50, 7,64 et 7,25 (4m, 4H): H aromatique, picolyl-3 6,65 (d, J = 2 Hz, 2H): H aromatique, phényl 7,75 (large, 1H): OH 4,15–3,75 (plusieurs m, 5H): P-O-CH₂-CH₃ et CH-PO₃Et₂ 3,9 (s, 6H): OCH₃ 3,82 et 3,61 (2d, J = 14 Hz, 2H): NH-CH₂-Py 1,31 et 1,16 (2t, J = 7 Hz, 6H): P-O-CH₂-CH₃

Exemple 14 α -(Diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle

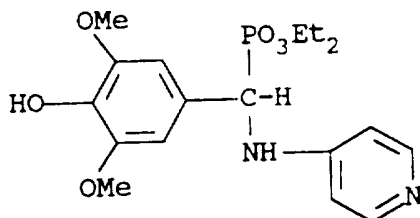
On reflux pendant 24 h un mélange de 3,63 g (20 mmol) de syringaldéhyde, 1,88 g (20 mmol) d'ami-
no-3-pyridine dans 20 ml de toluène et une quantité catalytique de TsOH contenu dans un flacon con-
necté à un appareil Dean-Stark. On évapore à sec et obtient 5,2 g (100%) de l'imine brute.

On ajoute du phosphite de diéthyle (5,8 g, 42 mmol) à l'imine décrite ci-dessus (3,6 g, 14 mmol) dissoute dans 10 ml de THF et chauffe à reflux pendant 20 h. Le solvant et l'excès de phosphite de diéthyle sont évaporés puis on recristallise le résidu dans de l'éthanol et obtient 4,2 g (61%) d'un solide blanc; pF = 163–165°C.

IR (KBr) = 1240 cm⁻¹: P=O et 1030: P-O-C

Exemple 15

α -(Diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle

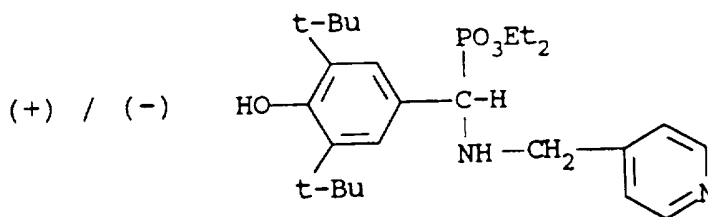


On reflux pendant 48 h 25 ml d'une solution de toluène contenant du syringaldéhyde (3,64 g, 20 mmol), de l' amino-4-pyridine (1,9 g, 20 mmol) et 5 mg de TsOH placée dans un ballon connecté à un appareil Dean-Stark. On obtient 14,62 g (95%) de l'imine correspondante.

On ajoute sous azote du HPO₃Et₂ (4,14 g, 30 mmol) à une suspension d'hydru de sodium (0,87 g d'un mélange à 60%, 20 mmol) dans 25 ml de THF sec et on agite le mélange obtenu jusqu'à ce que la suspension trouble du départ devienne complètement claire. On ajoute à la solution de NaPO₃Et₂ ainsi obtenue l'imine précédente (2,6 g, 10 mmol) dissoute dans 5 ml de THF et on reflux la solution résultante pendant 2 h. On évapore le THF et partitionne entre H₂O et CH₂Cl₂. L'évaporation de la phase organique fournit un solide blanc qui est recristallisé dans l'éthanol, pF = 172–174°C.

Exemple 16

Enantiomères du α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle



a) Agiter à température ambiante, pendant un jour, un mélange de di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-benzaldéhyde (30 g, 123,5 mmol) et (R)-(+)-phényl-1-éthylamine (15,7 g, 129,7 mmol) dissous dans 100 ml de THF. Sécher la solution sur MgSO₄ et évaporer à sec. L'imine correspondante est recristallisée à partir de la ligroïne (38 g; Rdt 88%; pF = 127–128°C).

Chauffer à reflux l'imine obtenue précédemment (30 g, 89 mmol) et le phosphite de diéthyle (15,4 g, 111,3 mmol) dans 80 ml de toluène pendant 5 heures. Evaporer le mélange à sec. Le dosage par HPLC du résidu montre que l'un des deux diastéréomères est prédominant (84% contre 3% par rapport au mélange réactionnel). Le diastéréomère majeur du α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-1-éthyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle est isolé par cristallisations successives.

(10 g; [α]_D²⁷ + 8,33 (c=1,649, CHCl₃); pF = 105–106°C).

(+)- α -(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-1-éthyl)aminométhylphosphonate de diéthyle (9,5 g, 20 mmol) est hydrogéné dans l'éthanol en présence de 2,5 g de Pd/C 10% pour donner (-)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (5,6 g; Rdt 76%; pF = 143–145 (recristallisé à partir de la ligroïne/CH₂Cl₂);

[α]_D²² -12,12 (c=1,650, CHCl₃).

(-)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (11 g, 29,6 mmol) et py-

ridine-4-carboxaldéhyde (6,3 g, 59,3 mmol) sont dissous dans 125 ml de méthanol. Acidifier le mélange avec HCl jusqu'au virage de l'indicateur bleu bromophénol. Agiter à température ambiante pendant une demi-heure, ajouter la solution de NaBH₃CN (5,6 g, 89 mmol) dans 30 ml de méthanol et le pH du mélange réactionnel est réajusté avec HCl. Continuer d'agiter pendant 4 h, puis évaporer à sec et partitionner le résidu entre CH₂Cl₂ et l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée à sec. La chromatographie sur colonne (silicagel, CHCl₃/MeOH 95/5) donne du (-)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle [(11 g; Rdt 80%; pF = 66–69°C;

$[\alpha]_D^{21} -44,05^\circ$ (c=1,992, CHCl₃).

b)

Agiter pendant un jour la solution de di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-benzaldéhyde (30 g, 123,5 mmol) et (S)-(-)-phényl-1-éthylamine (15,7 g, 129,7 mmol) dissous dans 100 ml de THF. L'imine correspondante est isolée comme précédemment (36,5 g; Rdt 88%; pF = 127–128°C).

Chauffer à reflux pendant 7 h l'imine précédente (20 g, 59,3 mmol) et le diéthylphosphite (10,2 g, 74,2 mmol) dans 60 ml de toluène. Evaporer à sec. Le dosage par HPLC du résidu indique que le rapport diastéréomérique formé est de 60/40 avec en plus les produits de départ. Ces derniers sont éliminés par chromatographie sur colonne (silicagel, CH₂Cl₂/MeOH 98/2). Les fractions contenant le mélange de diastéréomères sont évaporées à sec et recristallisées 3 fois à partir de la ligroïne/MTBE pour donner le diastéréomère majeur du α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-1-éthyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle [12 g; pF = 104–105°C;

$[\alpha]_D^{28} -10,53^\circ$ (c=1,643, CHCl₃).

(-)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-1-éthyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (42 g, 88,4 mmol) est hydrogéné dans l'éthanol en présence de 6 g de Pd/C 10% pour donner du (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle [24,5 g; Rdt 75%; PF = 143–144°C (recristallisé à partir de la ligroïne/MTBE);

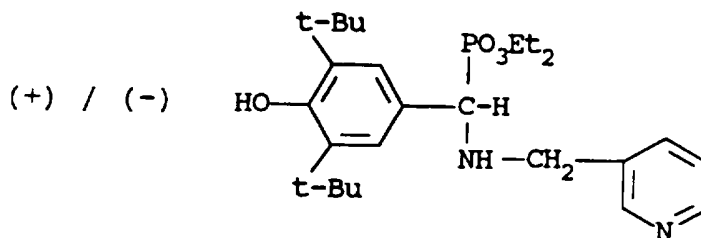
$[\alpha]_D^{29} +11,04^\circ$ (c=1,714, CHCl₃).

(+)-α-(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (11 g, 29,6 mmol) et pyridine-4-carboxaldéhyde (6,35 g, 59,3 mmol) dissous dans 125 ml de méthanol sont réagis avec NaBH₃CN (5,6 g, 89 mmol) comme décrit pour l'énantiomère (-). La chromatographie sur colonne (silicagel, CHCl₃/MeOH 95/5) donne le (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle [12 g; Rdt 87%; PF = 67–70°C;

$[\alpha]_D^{21} +43,03^\circ$ (c=1,984, CHCl₃).

Exemple 17

Enantiomères du α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)aminométhylphosphonate de diéthyle.



a)

(+)-α-(Di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (1 g, 2,7 mmol) et pyridine-3-carboxaldéhyde (0,43 g, 4 mmol) ont réagis comme décrit dans l'exemple 16, avec NaBH₃CN (0,34 g, 5,4 mmol) dans le méthanol pendant 5 h à température ambiante. On obtient le (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle [1 g; Rdt 80%; pF = 116–119°C (trituré dans l'éther de pétrole);

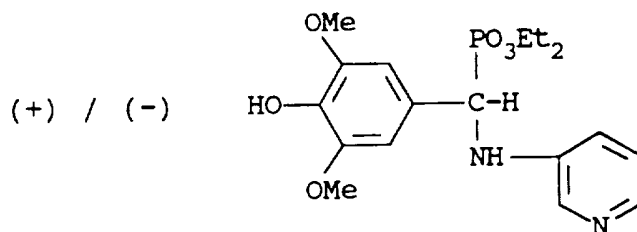
$[\alpha]_D^{23} +42,88^\circ$ (c=1,614, CHCl₃).

b)

(-)- α -(Di-tert-butyl-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (1 g, 2,7 mmol) et pyridine-3-carboxaldéhyde (0,43 g, 4 mmol) sont réagis avec NaBH_3CN (0,34 g, 5,4 mmol) dans du méthanol pour donner le (-)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle (0,7 g; Rdt 56%; pF = 118–120°C).

Exemple 18

Enantiomères du α -(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle



Les énantiomères du mélange racémique sont séparés par HPLC préparative sur une colonne «Chiracel OD» en élution isocratique de hexane/éthanol 9/1 et détection UV à 254 nm. La séparation des pics s'effectue jusqu'à la ligne de base et le contenu de chaque pic est évaporé à sec pour donner un solide blanc. Un contrôle ultérieur par HPLC analytique de chacun des 2 pics récoltés montre qu'ils sont énantiomériquement purs.

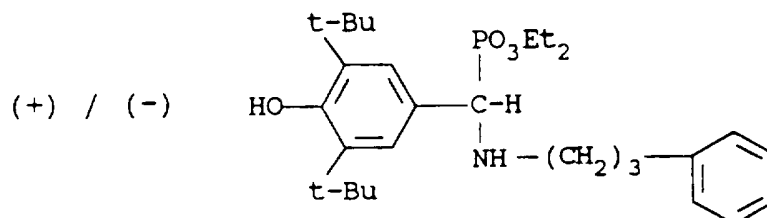
1er pic = t_R = 18 min, $[\alpha]_D^{20}$ -7,4° (c=0,244% poids/vol, EtOH)

2ème pic = t_R = 34 min, $[\alpha]_D^{20}$ +8,3° (c=0,255% poids/vol, EtOH)

Les structures des deux énantiomères sont confirmées par RMN et MS.

Exemple 19

Enantiomères du α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-3-propyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle



a)

(-)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (1,7 g, 4,5 mmol) et phényl-3-propionaldéhyde (0,6 g, 4,5 mmol) dissous dans 20 ml de méthanol absolu sont agités à température ambiante pendant une demi-heure. On ajoute NaBH_3CN (0,3 g, 4,5 mmol) dissous dans 10 ml de méthanol et on laisse réagir à température ambiante pendant encore une heure. Evaporer le mélange réactionnel à sec et le résidu est repris dans CH_2Cl_2 . Laver la phase organique avec de l'eau et sécher sur MgSO_4 . La chromatographie sur colonne $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 98/2 permet d'isoler le (-)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-3-propyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle. [1,2 g; Rdt 56%;

$[\alpha]_D^{25}$ +33,1° (c=2,055, CHCl_3).

b)

(+)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-aminométhylphosphonate de diéthyle (1,2 g, 3,2 mmol) et phényl-3-propionaldéhyde (0,4 g, 3,2 mmol) dissous dans 20 ml de méthanol absolu sont réagis de la même manière avec NaBH_3CN (0,2 g, 3,2 mmol) dissous dans 10 ml de méthanol. La purification par chromatographie sur colonne donne le (+)- α -(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-3-propyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle [(0,94 g; Rdt 61%;

$[\alpha]_D^{25}$ +31,1° (c=1,930, CHCl_3).

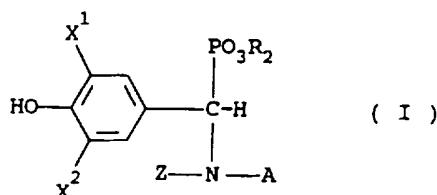
c)

Les structures respectives des deux énantiomères sont confirmées par spectroscopies IR, RMN et SM.

Les deux énantiomères sont également séparés par HPLC analytique sur colonne «Chiralpak AD» en élution isocratique hexane/2-propanol 9/1.

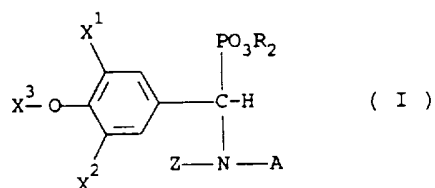
On reporte à la table 1 les propriétés physicochimiques des composés de formule (I) qui sont préparés avec les méthodes illustrées par les exemples 1-19 de cette demande. Ces méthodes de synthèse sont décrites dans la demande de brevet européenne EP 0 559 079 A (1993) correspondant à la demande de brevet US 08/024 731 (1993).

Table 1
Aminophosphonates de formule (I)



Comp	X¹	X²	X³	Z	A	R	pF(°C)	Microanalyse
1	tBu	tBu	H	H	pyridyl-3	Me	168-170	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₄ P
2	tBu	tBu	H	H	pyridyl-3	Et	155-156	C ₂₄ H ₃₇ N ₂ O ₄ P
3	tBu	tBu	H	H	pyridyl-3	iPr	135-137	C ₂₆ H ₄₁ N ₂ O ₄ P
4	tBu	tBu	H	H	pyridyl-3	nPr	133-135	C ₂₆ H ₄₁ N ₂ O ₄ P
5	tBu	tBu	H	H	pyridyl-3	nBu	112-114	C ₂₈ H ₄₅ N ₂ O ₄ P
6	tBu	tBu	H	H	picolyl-4	Me	120-122	C ₂₃ H ₃₅ N ₂ O ₄ P
7	tBu	tBu	H	H	picolyl-4	Et	87-91	C ₂₅ H ₃₉ N ₂ O ₄ P
8	tBu	tBu	H	H	picolyl-4	iPr	126-128	C ₂₇ H ₄₃ N ₂ O ₄ P
9	tBu	tBu	H	H	picolyl-4	nPr	108-110	C ₂₇ H ₄₃ N ₂ O ₄ P
10	tBu	tBu	H	H	picolyl-4	nBu	60-61	C ₂₉ H ₄₇ N ₂ O ₄ P
11	tBu	tBu	H	COMe	picolyl-4	Et	160-162	C ₂₇ H ₄₁ N ₂ O ₅ P
12	tBu	tBu	H	H	(chloro-2-pyridyl)-5	Et	123-125	C ₂₄ H ₃₆ ClN ₂ O ₄ P
13	tBu	tBu	H	H	pyridyl-2	Et	116-118	C ₂₄ H ₃₇ N ₂ O ₄ P
14	tBu	tBu	H	H	pyridyl-4	Et	116-119	C ₂₄ H ₃₇ N ₂ O ₄ P
15	tBu	tBu	H	H	picolyl-3	Et	100-101	C ₂₅ H ₃₉ N ₂ O ₄ P
16	tBu	tBu	H	H	picolyl-2	Et	90-91	C ₂₅ H ₃₉ N ₂ O ₄ P
17	tBu	tBu	H	H	(pyridyl-2)-2-éthyl	Et	76-78	C ₂₆ H ₄₁ N ₂ O ₄ P

Table 1
Aminophosphonates de formule (I), (suite)



Comp.	X ¹	X ²	X ³	Z	A	R	pF(°C)	Microanalyse
18	H	H	H	H	pyridyl-3	Et	210-212	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₄ P
19	OMe	OMe	H	H	pyridyl-3	Me	186-187	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₆ P
20	OMe	OMe	H	H	pyridyl-3	Et	181-183	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₆ P
21	OMe	OMe	H	H	pyridyl-3	iPr	157-160	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₆ P
22	OMe	OMe	H	H	picolyl-2	Et		C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₆ P
23	OMe	OMe	H	H	picolyl-3	Et	99-101	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₆ P
24	OMe	OMe	H	H	picolyl-4	Et	125-127	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₆ P
25	OMe	H	H	H	pyridyl-3	Et	171-173	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ P
26	OEt	H	H	H	pyridyl-3	Et	185-187	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₅ P
27	OMe	OMe	Me	H	pyridyl-3	Et	134-136	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₆ P
28	Me	Me	H	H	pyridyl-3	Et	176-178	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₄ P
29	OMe	OMe	H	H	pyridyl-2	Et	163-165	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₆ P
30	OMe	OMe	H	H	pyridyl-4	Et	172-174	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₆ P

Données Biologiques

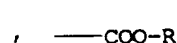
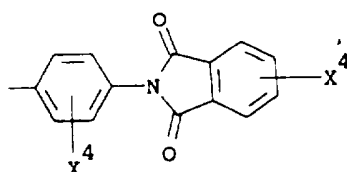
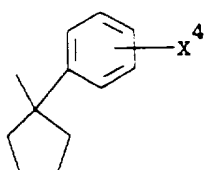
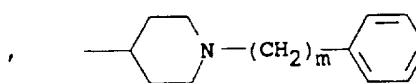
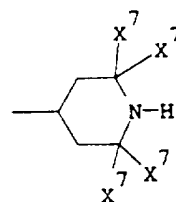
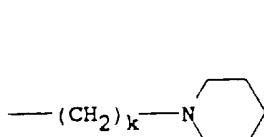
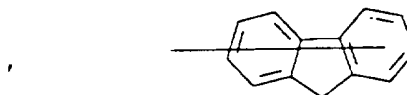
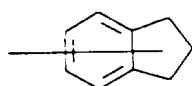
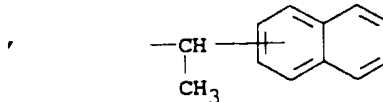
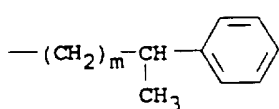
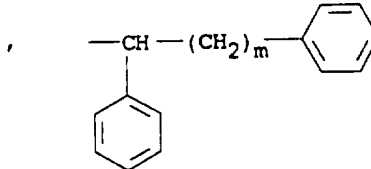
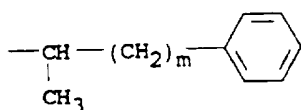
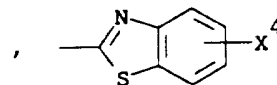
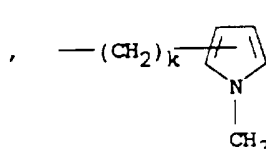
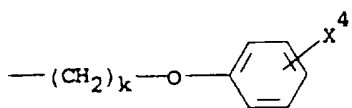
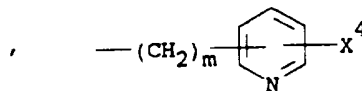
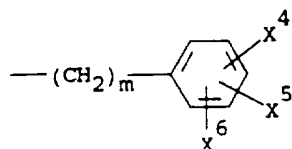
Les composés de formule (I) sont testés pour la baisse de production de Lp(a) dans les cultures primaires d'hépatocytes de Cynomolgus.

Méthode

Les hépatocytes ont été isolés des foies de singes Cynomolgus mâles adultes par la méthode en deux étapes de perfusion avec le collagénase, d'après C. Guguen-Guillouzo and A. Guillouzo «Methods for preparation of adult and fetal hepatocytes» p. 1-12 dans «Isolated and Cultured Hepatocytes», les éditions Inserm Paris et John Libbey Eurotext London (1986).

La viabilité des cellules a été déterminée par coloration au bleu de Trypan. Les cellules sont alors germées à une densité de 1,5-2.10⁵ de cellules viables/2 cm² dans des plaques de culture de tissus à 24 puits dans un volume de 500 µl/puits de milieu de culture de tissus Williams E contenant 10% de sérum fœtal de veau. Les cellules sont incubées pendant 4-6 h à 37°, dans un incubateur à CO₂ (5% CO₂) en présence de 20 µM de produits à tester dissous dans l'éthanol. Quatre puits sont utilisés pour chaque produit. L'acide nicotinique et les hormones stéroïdiennes sont utilisés comme références pour valider le test parce qu'ils sont connus pour baisser la Lp(a) chez l'homme. Les cellules contrôles sont incubées en présence de l'éthanol seul.

- R¹, R², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - B est CH₂, CH₂-CH₂, ou CH=CH,
 - n est zéro ou 1,
 - Z est H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe acyle R³-Co où R³ est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe perfluoroalkyle de 1 à 4 atomes de carbone,
 - A est H, CH₂-CH=CH₂, un groupe alkyle droit, ramifié ou cyclique de 1 à 8 atomes de carbone, ou est choisi parmi les groupes suivants:



où:

k est un nombre entier de 2 à 4, m est un nombre entier de 0 à 5, X⁴, X⁵, X⁶, identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, trifluorométhyl, nitro, amino, diméthylamino, diéthylamino, un atome d'halogène (F, Cl, Br, I), X⁴ et X⁵ pouvant former un cycle alkylidenedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, X⁷ est H ou CH₃, R est un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle ou arylalkyle de 6 à 9 atomes de carbone;

pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour baisser des taux plasmatiques de la lipoprotéine(a).

2. Utilisation selon la revendication 1 où l'aminophosphonate est choisi parmi le groupe comprenant:

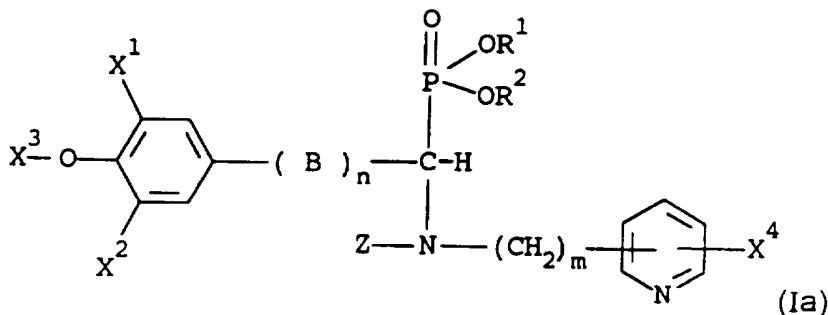
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-[(pyridyl-2)-2-éthyl] aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diméthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diisopropyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-[(chloro-2-pyridyl)-5]-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(méthylènedioxy-3,4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diméthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diisopropyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(hydroxy-4-méthoxy-3-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(éthoxy-3-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(triméthoxy-3,4,5-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- α-(diméthyl-3,5-hydroxy-4)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (-)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (-)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (+)-α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (-)-α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,
- (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-3-propyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle et
- (-)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(phényl-3-propyl)-aminométhylphosphonate de diéthyle.

3. Utilisation d'un aminophosphonate de formule (I) selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destiné au traitement de la thrombose par l'abaissement des taux plasmatiques de lipoprotéine(a).

4. Utilisation d'un aminophosphonate de formule (I) selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destiné au traitement de la resténose après angioplastie par l'abaissement des taux plasmatiques de lipoprotéine(a).

5. Utilisation d'un aminophosphonate de formule (I) selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destiné au traitement de l'athérosclérose par l'abaissement des taux plasmatiques de lipoprotéine(a).

6. Dérivés aminophosphonates choisi parmi les composés de formule (Ia):



où

– X¹, X², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe nitro,

– X³ est H, un groupe alkyle de 1 à 4 atomes decarbone, X³O et l'un des deux autres substituants X¹ ou X² peuvent former un cycle alkylidenedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

– R¹, R², identiques ou différents, sont H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

– B est CH₂, CH₂-CH₂, ou CH=CH,

– n est zéro ou 1.

– Z est H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe acyle R³-CO où R³ est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe perfluoroalkyle de 1 à 4 atomes de carbone,

– m est un nombre entier de 0 à 5, X⁴ est H, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupe hydroxy, trifluorométhyl, nitro, amino, diméthylamino, diéthylamino, un atome d'halogène (F, Cl, Br, I).

7. Composés de formule (Ia) d'après la revendication 6 où n est zéro et X¹, X², identiques ou différents, sont un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

8. Composés de formule (Ia) d'après la revendication 6 où B est CH₂-CH₂ et n est 1.

9. Composés de formule (Ia) d'après la revendication 6 où X¹, X², identiques ou différents, sont un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

10. Composés de formule (Ia) d'après la revendication 6 où B est CH=CH et n est 1.

11. Composés de formule (Ia) d'après la revendication 10 où X¹, X², identiques ou différents, sont un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

12. Composés de formule (Ia) d'après les revendications 7–11 où m est zéro.

13. Dérivés aminophosphonates choisis de formule (Ia) d'après la revendication 6 choisis parmi le groupe comprenant:

– α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diméthyle,

– α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diisopropyle,

– α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(méthylènedioxy-3,4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diméthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-2)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(hydroxy-4-méthoxy-3-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(éthoxy-3-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(triméthoxy-3,4,5-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– α-(diméthyl-3,5-hydroxy-4)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– (–)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-4)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– (+)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

– (–)-α-(di-tert-butyl-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(picolyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle,

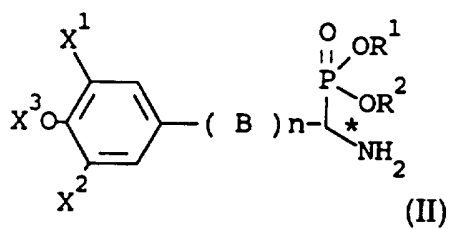
– (+)-α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle et

– (–)-α-(diméthoxy-3,5-hydroxy-4-phényl)-N-(pyridyl-3)-aminométhylphosphonate de diéthyle.

14. Procédé de préparation de chaque énantiomère d'aminophosphonate de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle A est H et Z est un groupe alkyle -CH₂-R³ qui consiste à effectuer l'amination réductive de l'aldéhyde approprié de formule (III)

R³-CHO (III)

avec l'un ou l'autre des énantiomères (+) ou (–) de l'aminométhylphosphonate α-substitué de formule (II)



10 en présence de cyanoborure de sodium dans un solvant alcoolique, de préférence le méthanol, à un pH entre 3 et 6 et à une température entre 0°C et 25°C pour fournir l'énantiomère respectif (+) ou (-) de l'aminophosphonate de formule (I).