



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE



① CH 676984 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 F 9/30
C 07 F 9/32
A 61 K 31/66

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

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 1967/88

⑳ Date de dépôt: 24.05.1988

㉓ Priorité(s): 22.05.1987 US 053281
19.10.1987 US 109680

㉔ Brevet délivré le: 28.03.1991

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 28.03.1991

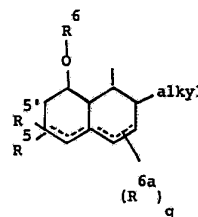
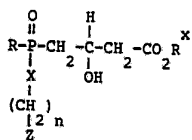
㉗ Titulaire(s):
E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton/NJ (US)

㉘ Inventeur(s):
Karnewsky, Donald Steven, East Windsor/NJ (US)
Biller, Scott Adams, Ewing/NJ (US)
Gordon, Eric Michael, Pennington/NJ (US)

㉙ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Inhibiteurs de la HMG-CoA reductase contenant du phosphore.

⑤⑦ On décrit des composés utiles comme inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et donc comme agents hypocholestérolémiques ayant pour structure:



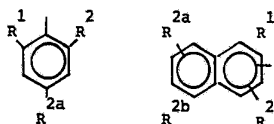
ainsi que leurs sels, où R est un OH un alkoxy inférieur ou un alkyl inférieur substitué ou non substitué;

R^x est un H ou un alkyl substitué ou non substitué

X est un -O- ou un -NH-;

n est égal à 1 ou 2

Z est une ancre hydrophobe telle que



ou

ou les traits pointillés représentent des doubles liaisons facultatives.

Des nouveaux intermédiaires utilisés pour la préparation de ces composés et des compositions pharmaceutiques contenant ces composés sont décrits.

Description

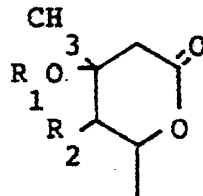
La présente invention concerne de nouveaux composés contenant du phosphore qui inhibent l'activité de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A réductase, et qui sont donc utiles pour l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol et des compositions hypocholestérolémiques contenant de tels composés.

F.M. Singer et col., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 102, 370 (1959) et F.H Hulcher Arch. Biochem. Biophys., 146, 422 (1971) montrent que certains dérivés mévalonate inhibent la biosynthèse du cholestérol.

Endo et col. décrivent dans les brevets US No 4 049 495, 4 137 322 et 3 983 140 un produit de fermentation actif pour l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol. Ce produit est dénommé compactine, et il a été montré par Brown et col., J. Chem. Soc. Perkin I. 1165 (1976) qu'il avait une structure complexe de mévalonolactone.

GB No 1 586 152 décrit un groupe de composés synthétiques de la formule

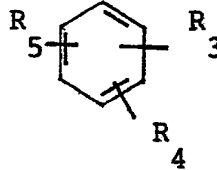
15



20

E

25



30

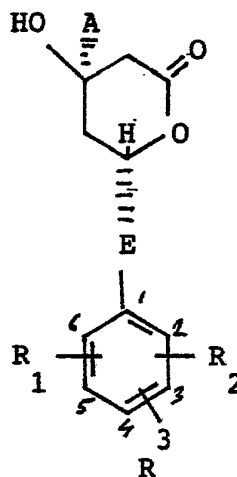
où E représente une liaison directe, un pont alkylène C₁₋₃, un pont vinylène et les différents R représentent divers substituants.

35

Il a été trouvé que l'activité du produit du brevet anglais correspond à moins de 1% de l'activité de la compactine.

Le brevet US No 4 375 475 accordé à Willard et col. décrit des composés hypocholestérolémiques et hypolipidémifiants ayant la structure

40



45

50

55

60

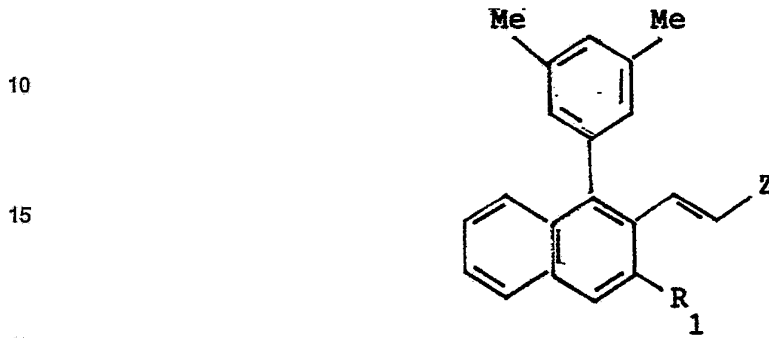
où A est un H; E est une liaison directe, un -CH₂-, un -CH₂-CH₂-, un -CH₂-CH₂-CH₂- ou un -CH=CH-; R₁, R₂ et R₃ sont chacun choisis dans le groupe composé de H, des halogènes, des alkyls C₁₋₄ et des haloalkyls C₁₋₄, du groupe phényl, des phényles substitués par un halogène, des alkoxy C₁₋₄, des groupes alcanoyloxy C₂₋₈, des alkyls C₁₋₄, ou des haloalkyls C₁₋₄ et des OR₄ où R₄ est un H, un alcanoyl C₂₋₈, un benzoyl, un phényl, un halophényl, un phényl alkyl C₁₋₃, un alkyl C₁₋₉, un cinnamyl, un

65

forme d'un ester physiologiquement hydrolysable et physiologiquement acceptable, sous la forme d'une δ lactone ou d'un sel.

GB 2 162 179 A décrit des analogues naphtyliques de la mévalolactone utiles comme inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol ayant la structure

5

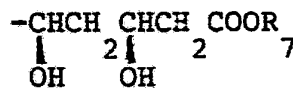


20

où R_1 est un alkyl C_{1-3} ;

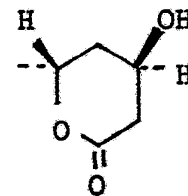
Z est un groupe de la formule Z_1 ou Z_2 :

25



30

(Z_1)



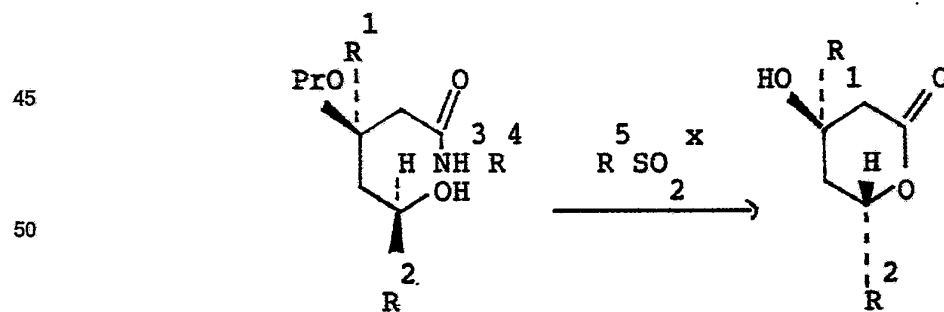
(Z_2)

35

$R_7 = H$, un groupe ester hydrolysable ou un cation.

Le brevet européen 164 698 A décrit une préparation de lactones utiles en tant qu'agents antihypercholestérolémiques en traitant un amide avec un halogénure de sulphonyle organique $R^5 SO_2X$, puis en enlevant le groupe protecteur Pr

40



55

où X = halo;

Pr = groupe protecteur du carbinol;

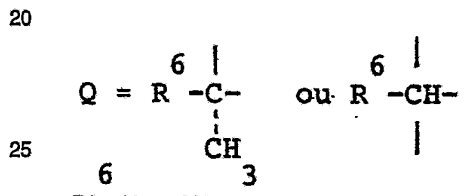
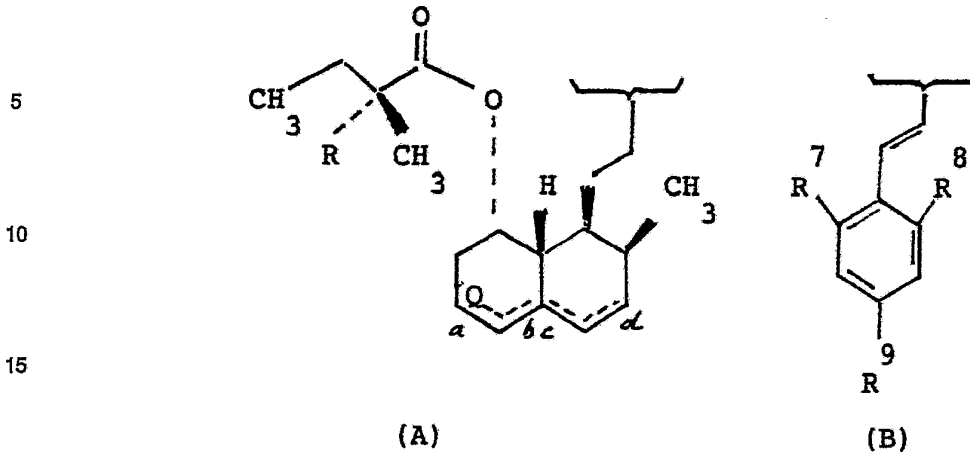
$R^1 = H$ ou CH_3 ;

$R^3, R^4 = H$, alkyl C_{1-3} , ou phényl-alkyl C_{1-3} , le phényl étant, le cas échéant substitué avec un alkyl C_{1-3} , un alkoxy C_{1-3} ou un halo;

60

$R^2 =$ un groupe de la formule (A) ou (B);

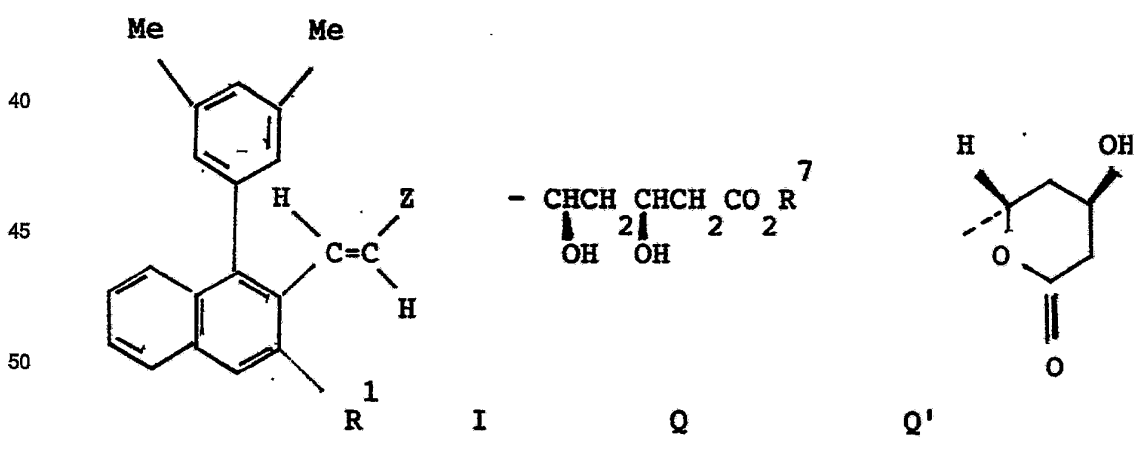
65



30

35

R⁶ = H ou OH;
 R = H ou CH₃;
 a, b, c et d = des doubles liaisons facultatives;
 R⁷ = phényl ou benzyloxy, le noyau pouvant être, le cas échéant substitué par un alkyl C₁₋₃ ou un halo;
 R⁸, R⁹ = alkyl C₁₋₃ ou halo;
 R⁵ = alkyl C₁₋₃, phényl ou mono- ou di (alkyl C₁₋₃) phényl.
 Anderson, Paul Leroy décrivent dans Ger. Offen. DE 3 525 256 des analogues naphtyliques de mévalonolactones de la structure

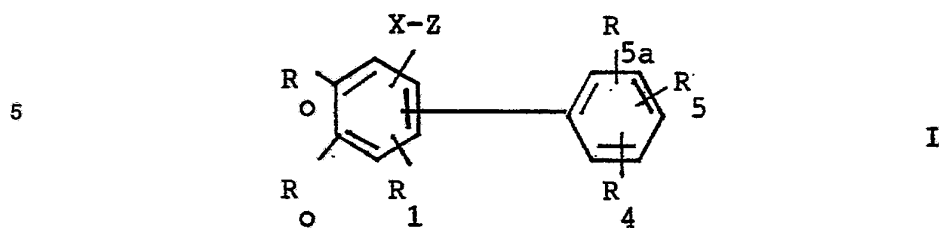


55

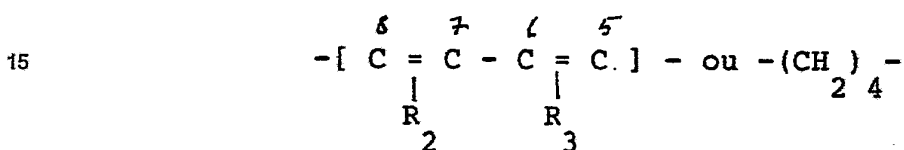
où R¹ est un alkyl, Z = Q, Q'; R⁷ = H ou un groupe ester hydrolysable utiles comme inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et dans le traitement de l'athérosclérose.
 WO 8 402 903 (basé sur le brevet US 460 600 déposé le 24 janvier 1983 par Sandoz AG) décrit des analogues de mévalono-lactones utiles en tant qu'agents hypolipoprotéïnémique ayant pour structure

60

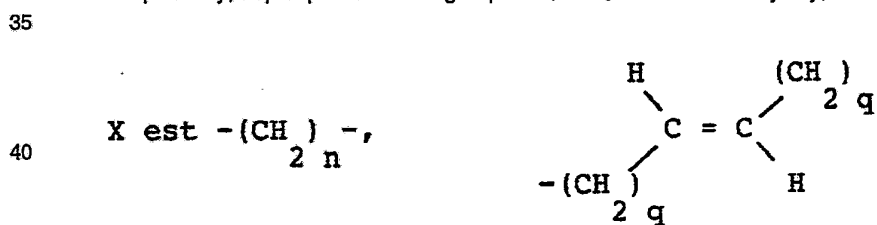
65



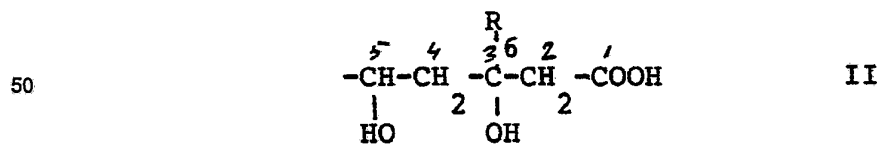
10 où les deux groupes forment ensemble un radical de la formule



20 où R₂ est un hydrogène, un alkyl C₁₋₄, un alkoxy C₁₋₄ (sauf le t-butoxy) un trifluorométhyl, un fluoro, un chloro, un phénoxy ou un benzyloxy,
 R₃ est un hydrogène, un alkyl C₁₋₃, un alkoxy C₁₋₃, un trifluorométhyl, un fluoro, un chloro, un phénoxy ou un benzyloxy, avec comme condition que pas plus d'un des groupes R₂ et R₃ ne soit un trifluorométhyl, que pas plus d'un des groupes R₂ et R₃ ne soit un phénoxy et que pas plus d'un des groupes R₂ et R₃ ne soit un benzyloxy;
 R₁ est un hydrogène, un alkyl C₁₋₆, un fluoro, un chloro ou un benzyloxy;
 R₄ est un hydrogène, un alkyl C₁₋₄, un alkoxy C₁₋₄ (sauf le t-butoxy), un trifluorométhyl, un fluoro, un chloro, un phénoxy ou un benzyloxy;
 R₅ est un hydrogène, un alkyl C₁₋₃, un alkoxy C₁₋₃, un trifluorométhyl, un fluoro, un chloro, un phénoxy ou un benzyloxy;
 R_{5a} est un hydrogène, un alkyl C₁₋₂, un alkoxy C₁₋₂, un fluoro ou un chloro, avec comme condition que pas plus d'un des groupes R₄ et R₅ ne soit un trifluorométhyl, que pas plus d'un des groupes R₄ et R₅ ne soit un phénoxy, et pas plus d'un des groupes R₄ et R₅ ne soit un benzyloxy;



45 où n est égal à 0, 1, 2 ou 3 et les deux q sont 0 ou un est 0 tandis que l'autre est 1, Z est

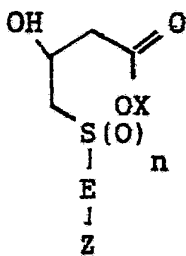


55 où R₆ est un hydrogène ou un alkyl C₁₋₃, avec comme condition générale que -X-Z et le groupe phényl portant le R₄ soient en position ortho l'un par rapport à l'autre;
 sous la forme d'un acide libre, d'un ester ou d'une δ lactone physiologiquement hydrolysables et physiologiquement acceptables, ou d'un sel physiologiquement acceptable.
 La demande de brevet européen 127848 (Merck & Co, Inc) décrit des dérivés de l'acide hydroxy-3-thia-5-ω aryl alcanolique ayant pour structure

60

65

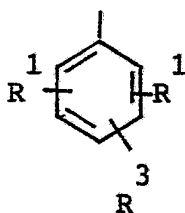
5



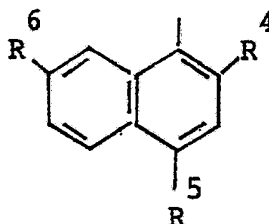
10

où Z est:

15



20



n est égal à 0, 1 ou 2;

E est un $-\text{CH}_2-$, un $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, un $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

25

un $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ou un $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$;

R_1 , R_2 et R_3 sont par exemple un hydrogène, un chloro, un bromo, un fluoro, un alkyl C_1 , un phényl, un phényl substitué ou OR_7 , où R_7 est un hydrogène, un alkanoyl C_{2-8} , un benzoyl, un phényl, un phényl substitué, un alkyl C_{1-9} , un cinnamyl, un haloalkyl C_{1-4} , un allyl, un cycloalkyl-alkyl C_{1-3} , un adamantyl alkyl C_{1-3} ou un phénylalkyl C_{1-3} ;

30

R_4 , R_5 et R_6 sont un hydrogène, un chloro, un bromo, un fluoro ou un alkyl C_{1-3} ; et

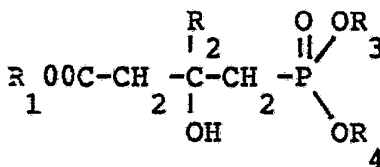
X est par exemple un hydrogène, un alkyl C_{1-3} , un cation dérivé d'un métal alcalin ou un ammonium.

Ces composés ont une activité antihypercholestérolémique découlant de leur aptitude à inhiber la hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, ainsi qu'une activité antifongique.

35

La demande de brevet français No 2 596 393 déposée le 1 avril 1986 (Sanofi SA) décrit des dérivés de l'acide carboxy-3 hydroxy-2 propane phosphonique et en particulier leurs sels qui sont utiles en tant qu'agents hypolipémiants et qui ont pour formule:

40



45

où R_1 et $\text{R}_2 = \text{H}$, un alkyl inférieur ou le cas échéant un aralkyl substitué;

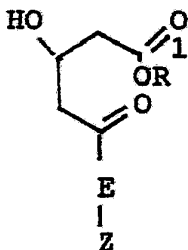
R_3 et $\text{R}_4 = \text{H}$, un alkyl inférieur ou le cas échéant un aralkyl substitué ou un aralkyl substitué.

Ces composés sont décrits comme provoquant une diminution plus importante des niveaux de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides que le méglutol.

50

La demande de brevet européen 142 146 A (Merck & Co., Inc) décrit des composés du type mévinoline ayant pour formule:

55



60

où R^1 est par exemple un hydrogène ou un alkyl C_{1-4} ;

65

E est un $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, un $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_r-$; et

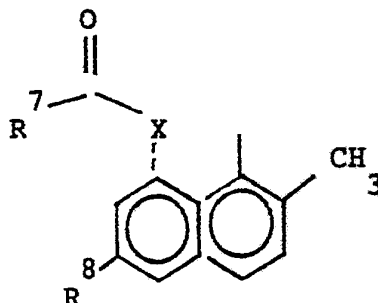
Z est

1)

5

10

15



20

où X est un -O- ou un -NR⁹ où R⁹ est un hydrogène ou un alkyl C₁₋₃;

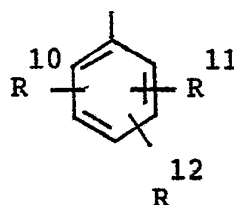
R⁷ est un alkyl C₂₋₈; et

R⁸ est un hydrogène ou un CH₃;

2)

25

30

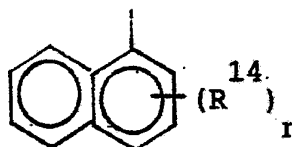


35

où R¹⁰, R¹¹ et R¹² sont, indépendamment, par exemple un hydrogène, un halogène ou un alkyl C₁₋₄;

3)

40

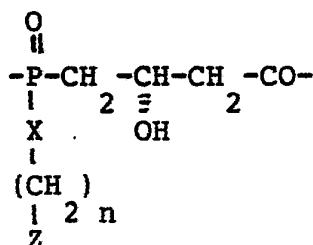


45

Conformément à la présente invention, on fournit des composés contenant du phosphore qui inhibent l'enzyme hydroxy-3 méthyl glutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase) et qui sont par conséquent utiles en tant qu'agents hypocholestérolémiques, ces composés comportant le groupe suivant

50

55



60

où X est un -O- ou un -NH-, n est égal à 1 ou 2 et Z est une «ancre hydrophobe».

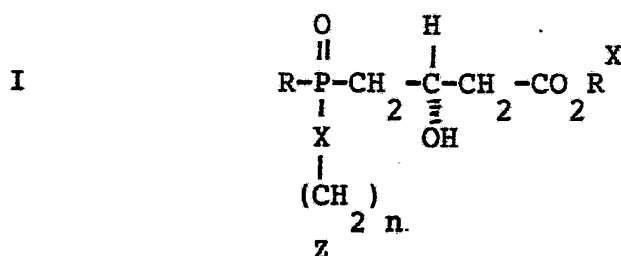
Le terme ancre hydrophobe employé ici désigne un groupe lipophile qui, lorsqu'il est lié à la partie supérieure de la chaîne de la molécule imitant le groupe HMG par une liaison appropriée (X), se fixe sur une poche hydrophobe de l'enzyme non utilisée pour la fixation du substrat HMG-CoA, ce qui provoque une augmentation de l'activité par comparaison avec les composés où Z = H.

65

Dans les formes d'exécutions préférées les composés de l'invention ont la formule I

5

10



15

où R est OH, un alkoxy inférieur ou un alkyl inférieur substitué ou non substitué

R^X est H ou un alkyl inférieur substitué ou non substitué;

X est un -O- ou un -NH-;

n est égal à 1 ou 2;

Z est une groupe lipophile;

ainsi que les sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

20

Les termes «sel» et «sels» indiquent les sels basiques formés à partir de bases minérales et organiques. On peut citer en particulier les sels d'ammonium, les sels des métaux alcalins tel que le lithium, le sodium et le potassium (que l'on préférera), les sels de métaux alcalino-terreux tels que les sels de calcium et de magnésium, les sels de bases organiques tels que les sels d'amines, par exemple les sels de la dicyclohexylamine, de la benzathine, de la N-méthyl D-glucamine, les sels d'hydrabamine, et les sels d'acides aminés tels que l'arginine, la lysine, etc. On préférera des sels non toxiques et acceptables sur le plan pharmaceutique, mais d'autres sels peuvent aussi être utiles dans la séparation ou la purification du produit.

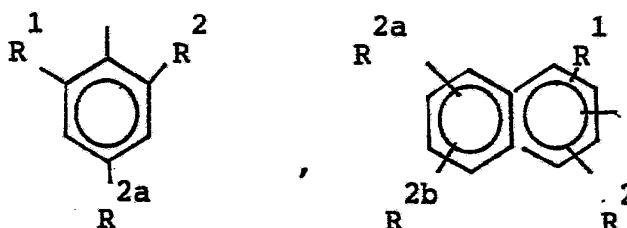
25

Comme exemples d'ancres hydrophobes conformes à la présente invention on peut-citer les exemples non limitatifs suivants

30

35

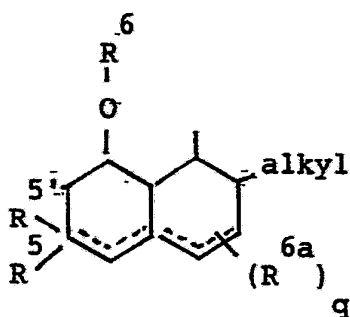
40



45

ou

50

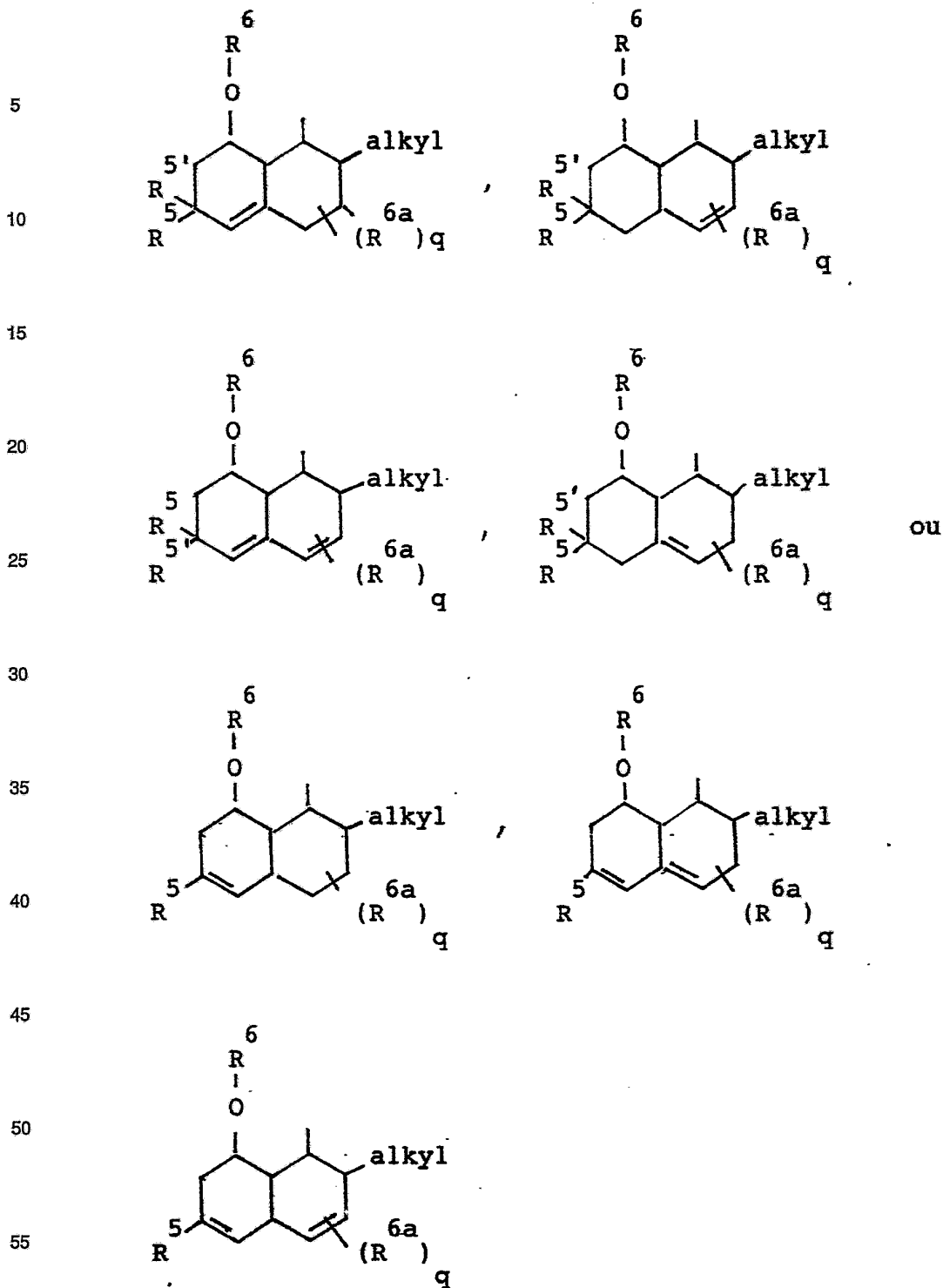


55

où les pointillés représentent, des doubles liaisons facultatives. On peut mentionner par exemple

60

65



60 où R¹, R², R^{2a} et R^{2b} peuvent être les mêmes ou ils peuvent être différents et choisis indépendamment les uns des autres dans le groupe constitué par H, les halogènes trifluorométhyl, les alkyls inférieurs substitués ou non substitués, les haloalkyls, le groupe phényl, les phényles substitués ou les groupes OR^Y où R^Y est un H, un alkanoyl, le groupe benzoyl, le groupe phényl, un halo-phényl, un phénylalkyl inférieur, un alkyl inférieur substitué ou non substitué, le groupe cinnamyl, un haloalkyl, le groupe allyl, un (cycloalkyl substitué ou non substitué)-(alkyl inférieur substitué ou non substitué), un adamantyl-(alkyl inférieur substitué ou non substitué) ou un phényl substitué -(alkyl inférieur substitué ou non substitué).

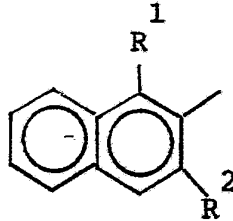
65

où R¹ est un benzyloxy qui comporte un substituant halo;
 R² et R^{2a} sont identiques et sont un halogène trifluorométhyle, ou un alkyl inférieur substitué ou non substitué.

Z peut également être de préférence:

5

10

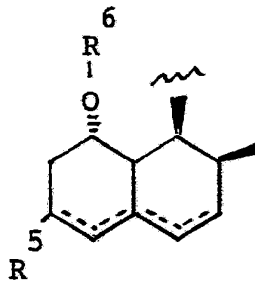


15

où R¹ et R² sont comme défini plus haut à propos des composés de la formule II ou Z est

20

25

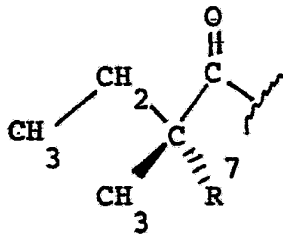


30

où R⁵ est H, CH₃ ou OH et R⁶ est

35

40



ou un phénylméthyl substitué

où R⁷ est H ou CH₃.

Les composés selon la formule I de l'invention peuvent être préparés selon la séquence de réactions dont la description suit.

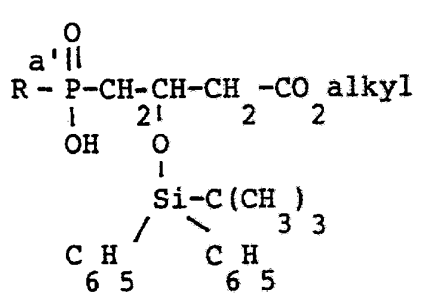
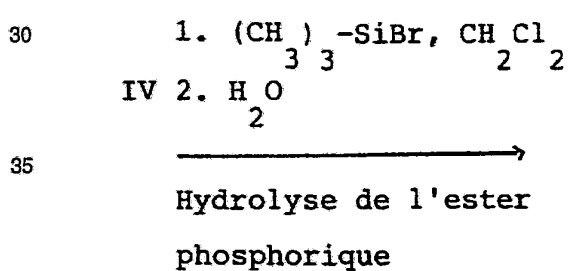
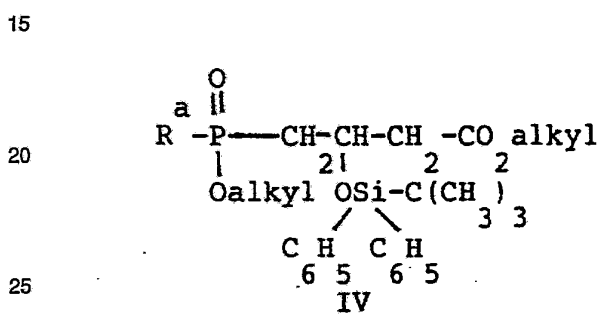
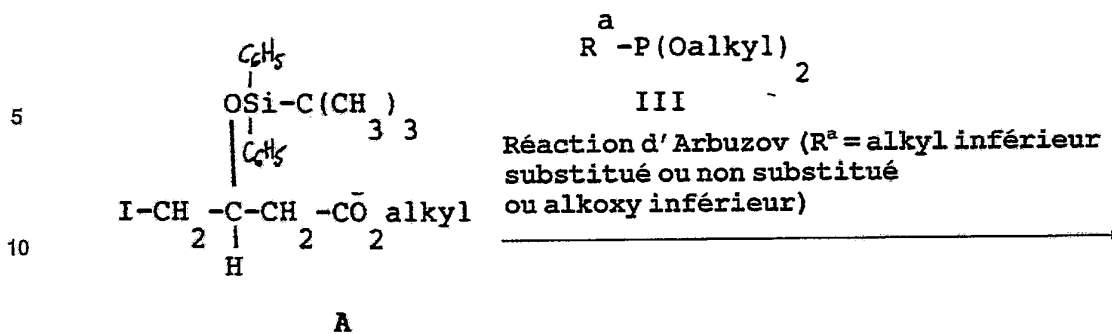
45

50

55

60

65



45

VA. R^{a'} = alkyl substitué ou non substitué inférieur quand R^a était un alkyl inférieur substitué ou non substitué

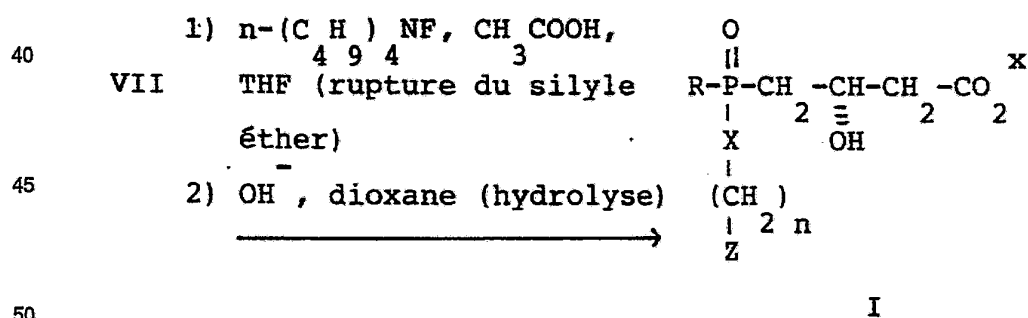
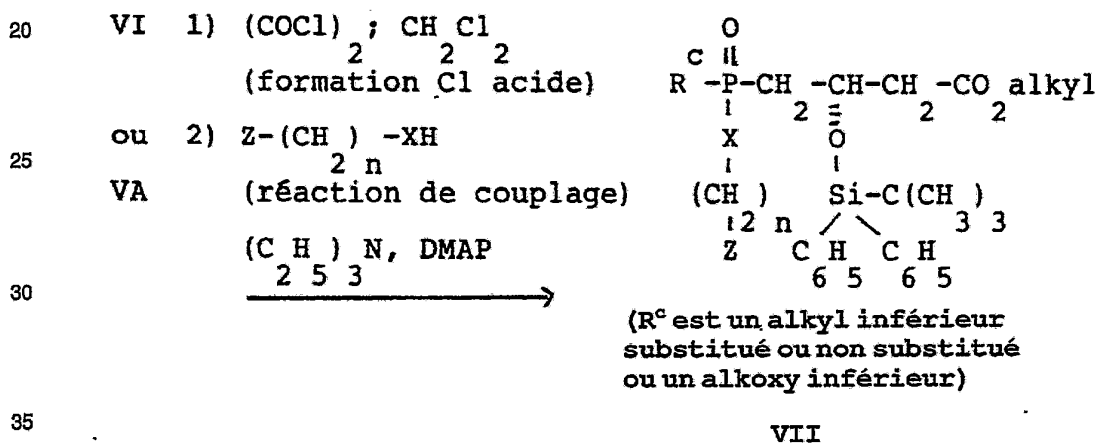
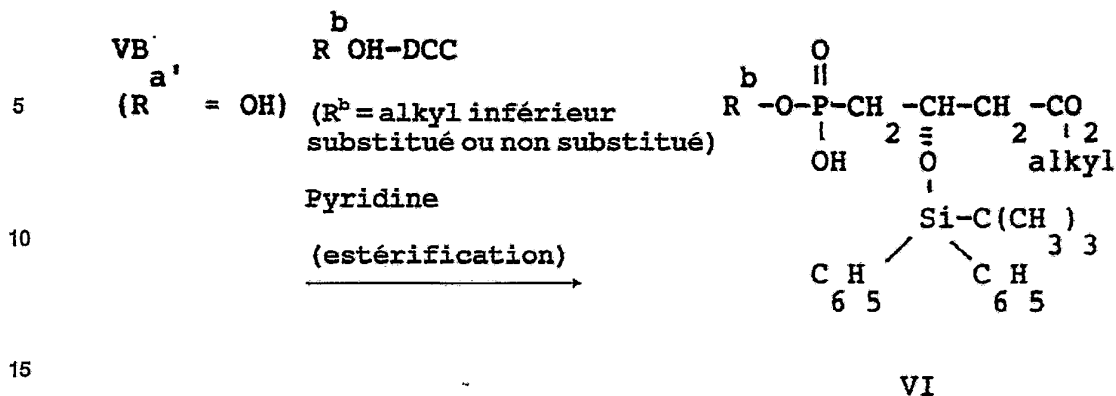
VB. R^{a'} = OH quand R^a était un alkoxy inférieur

50

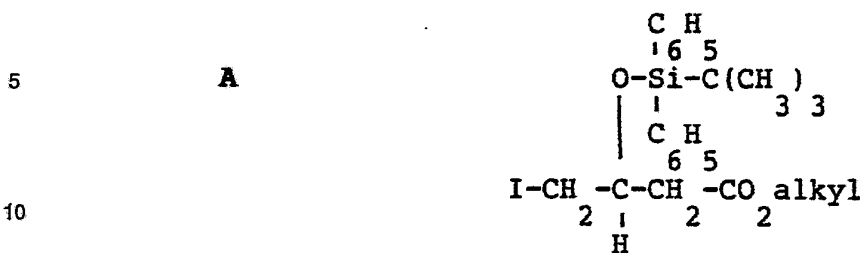
55

60

65



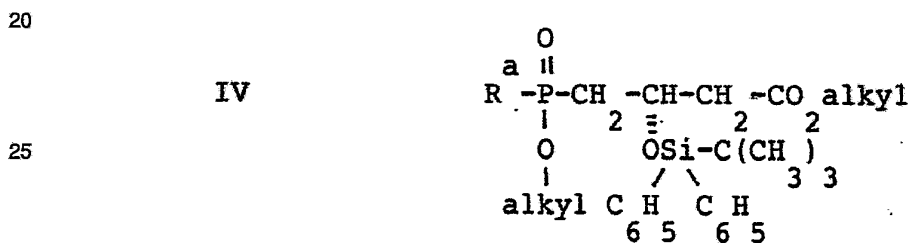
Comme cela est indiqué par la séquence de réactions qui précède, les composés de Formule I peuvent être préparés en soumettant l'iodure A à une réaction d'Arbuzov consistant à faire chauffer l'iodure A



avec un phosphonite/phosphite III

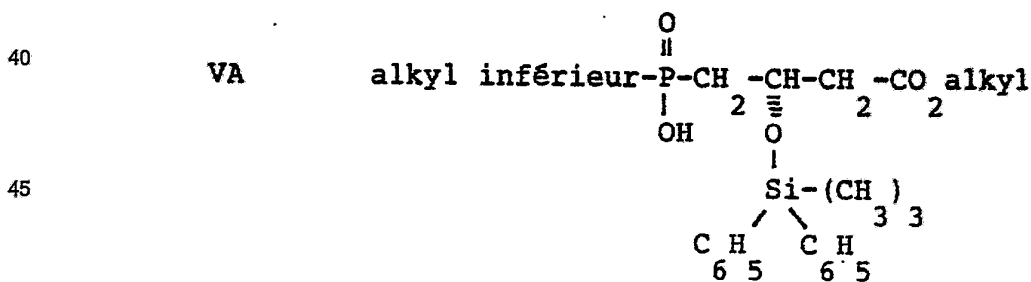
15 III $\text{R}^a\text{-P(Oalkyl)}_2$

où R^a est un alkyl inférieur substitué ou non substitué ou un alkoxy inférieur. Les conditions standard d'Arbuzov permettent de former le phosphinate/phosphonate IV

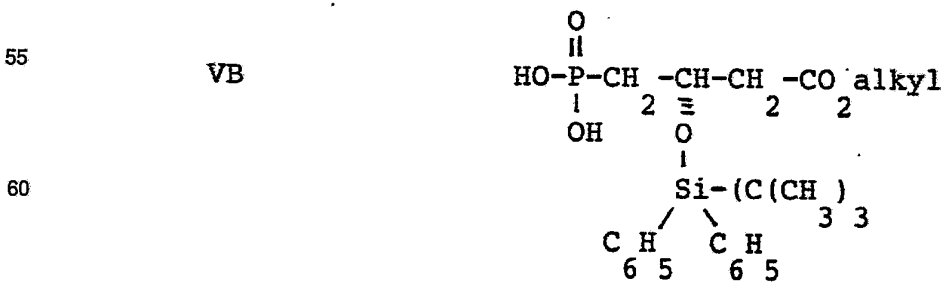


30 Le phosphinate/phosphonate IV est un nouveau composé et en tant que tel, il fait partie de la présente invention.

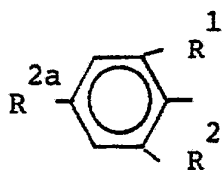
La liaison ester phosphorique du phosphinate/phosphonate IV est alors coupée en traitant une solution du composé IV dans un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène successivement par du bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide (BSTFA) et du triméthylsilyle bromure sous une atmosphère inerte (par exemple d'argon) pour former l'acide phosphinique VA où R^a de IV est un alkyl inférieur substitué ou non substitué:



ou l'acide phosphonique VB (où R^a de IV est un alkoxy inférieur):



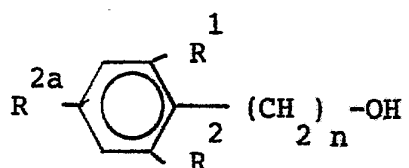
5



10

et X est un O, et qui a par conséquent la structure suivante

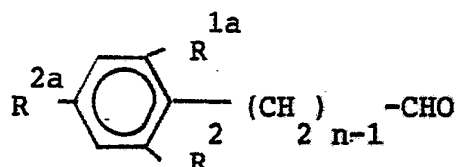
15

B1

20

peut être préparé en traitant l'aldéhyde E

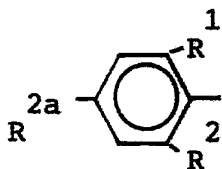
25

E

30

avec un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou le borohydrure de sodium.
Les composés de la formule B ou Z est

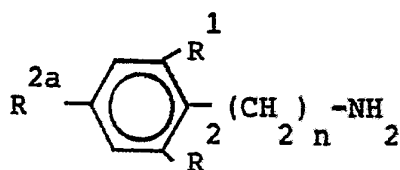
35



40

et X est N, c'est-à-dire les composés de la structure

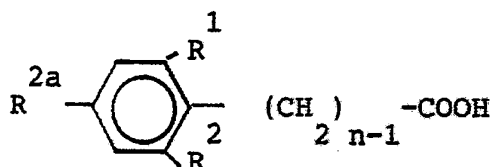
45

B

50

peuvent être préparés en oxydant l'aldéhyde E en solution acétonique avec, par exemple, le réactif de Jones pour former l'acide F

55

F

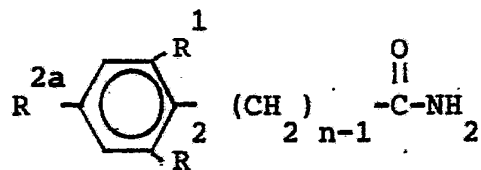
60

Ce dernier est traité en suspension dans du chlorure de méthylène avec de l'oxalyle chlorure pour former le chlorure d'acide correspondant. Celui-ci est dissous dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane et traité avec un mélange d'hydroxyde d'ammonium concentré dans du tétrahydrofurane pour former un amide ayant pour structure

65

5

G



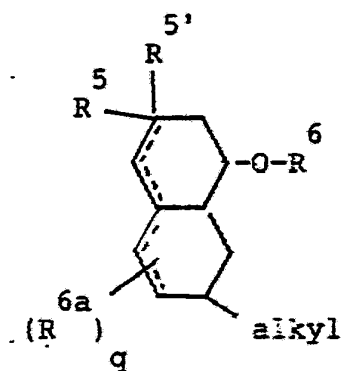
10

Pour obtenir l'amine B², l'amide G est traité avec un agent réducteur tel que l'hydruure de lithium et d'aluminium.

Les composés de départ de la formule B où Z est

15

H



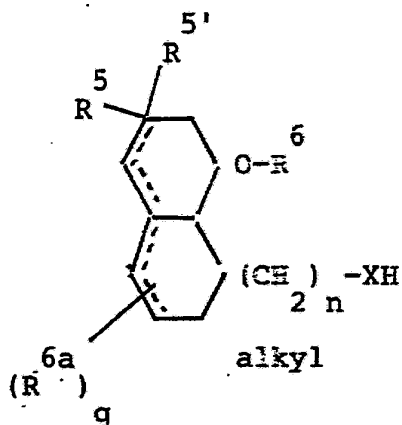
25

30

et X est un O ou un -NH-, c'est-à-dire des composés ayant la structure

35

H'



40

45

50

où X est un O sont décrits par C. H. Heathcock et col. dans J. Org. Chem. 50, 1190 (1985). Les composés de la formule H' où X est un NH peuvent être préparés par l'amination réductrice de

55

60

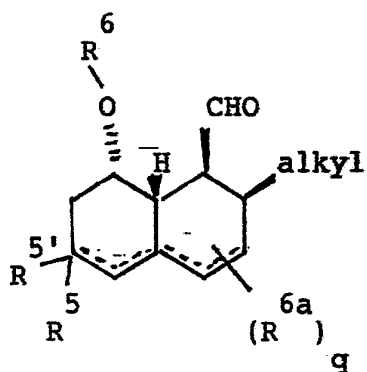
65

5

J

10

15

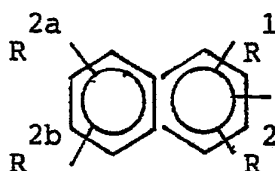


(préparé selon C. H. Heathcock et col., voir ci-dessus) en traitant J avec de l'acétate d'ammonium et du cyanoborohydrure de sodium en présence d'un alcool tel que le méthanol comme solvant.

Les composés de départ de la formule B où Z est

20

25

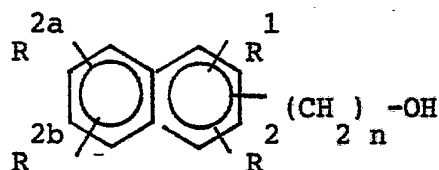


et X est O, c'est-à-dire les composés de la structure

30

35

M

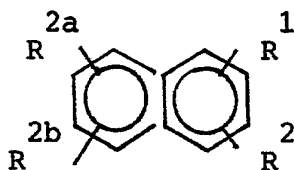


sont décrits dans WO 8402-903-A et GB 2 162 179A tous deux déposés par Sandoz.

Les composés de départ de la formule B, où Z est

45

50

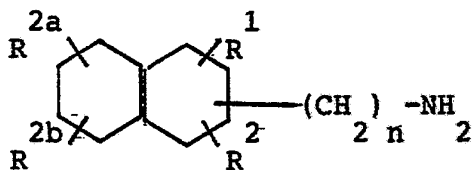


et X est un NH, c'est-à-dire des composés de la structure

55

N

60

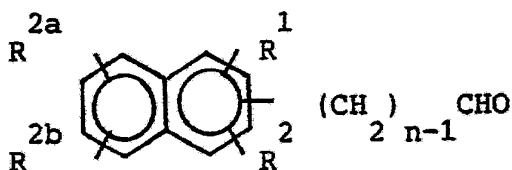


peuvent être préparés par l'amination réductrice de l'aldéhyde O

65

5

O



10 en traitant O avec de l'acétate d'ammonium et du cyanoborohydrure de sodium en présence d'un alcool tel que le méthanol comme solvant.

Les composés de l'invention peuvent être préparés comme des mélanges racémiques et séparés ensuite pour l'obtention de l'isomère préféré (isomère S). Toutefois, les composés de l'invention peuvent être préparés directement sous la forme de l'isomère S comme décrit dans les exemples concrets ci-dessous.

15 Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) réductase et sont par conséquent utiles pour l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol, comme cela est démontré par les essais qui suivent.

20 1) HMG-CoA réductase hépatique du rat

20

L'activité de la HMG-CoA réductase hépatique du rat est mesurée en utilisant une modification de la méthode décrite par Edwards (Edwards, P.A. et col., J. Lipid Res. 20:40, 1979). Les microsomes hépatiques du rat sont utilisés comme source d'enzyme, et l'activité enzymatique est déterminée en mesurant la conversion de ^{14}C -HMG-CoA (substrat) en acide ^{14}C mévalonique.

25

25 a. Préparation de microsomes

30 On enlève le foie à 2-4 rats Sprague Dawley alimentés avec de la cholestyramine et tués par décapitation. Les foies sont homogénéisés dans un tampon phosphate A (phosphate de potassium 0,04 M, pH 7,2; KCl, 0,05 M; saccharose, 0,1 M; EDTA, 0,03 M; aprotinine 500 unités KI/ml). Les foies homogénéisés sont centrifugés à 16 000 g pendant 15 minutes à 4°C. Le surnageant est séparé et centrifugé dans les mêmes conditions une seconde fois. Le surnageant de la seconde centrifugation à 16 000 g est centrifugé à 100 000 g pendant 70 minutes à 4°C. Le culot de microsomes est remis en suspension dans un minimum de tampon A (3-5 ml par foie) et homogénéisé dans un homogénéisateur verre/verre. On ajoute ensuite du dithiothréitol (10 mM). La solution est partagée en fractions aliquotes qui sont rapidement congelées dans un mélange acétone/neige carbonique et mises en conservation à -80°C. L'activité spécifique de la première préparation microsomale était de 0,68 nmoles d'acide mévalonique/mg de protéine/minute.

35

40 b. Tests enzymatiques

40

On dose la réductase dans 0,25 ml d'une solution contenant les composantes suivantes, données en concentration finale:

45

| | |
|--|-----------|
| Phosphate de potassium pH 7,0 | 0,04 M |
| KCl | 0,05 M |
| Saccharose | 0,10 M |
| EDTA | 0,03 M |
| 50 Dithiothréitol | 0,01 M |
| NaCl | 3,5 mM |
| Diméthylsulfoxyde | 1% |
| Protéines microsomales | 50-200 µg |
| 55 ^{14}C -[DL]-HMG-CoA (0,05 µCi 30-60 mCi/mmoles) | 100 µl |
| NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) | 2,7 nM |

60 Les mélanges sont incubés à 37°C. Dans les conditions décrites, l'activité enzymatique augmente d'une manière linéaire jusqu'à 300 µg de protéine microsomale dans le mélange réactionnel. La réaction est également linéaire en fonction du temps d'incubation jusqu'à 30 minutes. Le temps d'incubation standard choisi pour l'étude des médicaments est de 20 minutes, ce qui correspond à une conversion de 12-15% du substrat HMG-CoA en acide mévalonique. Le substrat [DL]-HMG-CoA est utilisé à raison de 65 100 µM, ce qui correspond au double de la concentration nécessaire pour saturer l'enzyme dans les con-

ditions décrites. NADPH est utilisé en excès à 2,7 fois la concentration nécessaire pour avoir la vitesse de réaction enzymatique maximale.

Les essais standardisés pour évaluer les inhibiteurs sont effectués selon la procédure suivante. L'enzyme microsomal est incubé en présence de NADPH à 37°C pendant 15 minutes. Du DMSO est ajouté avec ou sans le composé testé, et l'incubation est poursuivie pendant 15 minutes à 37°C. La réaction enzymatique commence avec l'addition du substrat ¹⁴C-HMG-CoA. Après 20 minutes d'incubation à 37°C, on arrête la réaction par l'addition de 25 µl de KOH 33%. On ajoute de l'acide ³H-mévalonique (0,05 µCi) et on laisse reposer à la température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute à ce moment cinquante µl de HCl 5N pour provoquer la lactonisation de l'acide mévalonique. Du bleu de bromophénol est ajouté pour servir d'indicateur de pH pour bien suivre la diminution du pH. La lactonisation s'effectue en 30 minutes à la température ambiante. Le mélange réactionnel est centrifugé pendant 15 minutes à 2800 tours/min. Les surnageants sont mis sur 2 grammes de résine anionique AG 1-X8 (Biorad, forme formiate) et le tout est versé dans des colonnes de verre de 0,7 cm de diamètre. L'éluion se fait avec 2,0 ml d'eau. Les premiers 0,5 ml sont jetés, et les 1,5 ml suivants sont collectés et leur radioactivités ³H et ¹⁴C sont mesurées dans 10 ml de liquide scintillant Opti-fluor. Les résultats sont donnés en nmoles d'acide mévalonique produit en 20 minutes et corrigés à 100% de récupération du tritium. L'effet du médicament est exprimé par I₅₀, qui est la concentration du médicament provoquant une réduction de 50% de l'activité enzymatique. Les résultats sont obtenus à partir des plusieurs courbes de réponse en fonction de la dose. On donne l'intervalle de confiance 95%.

La transformation des médicaments sous forme de lactones en sels de sodium correspondants s'effectue en dissolvant la lactone dans du DMSO, en ajoutant un excès de soude correspondant à 10 fois la quantité molaire de lactone présente et en laissant réagir à la température ambiante pendant 15 minutes. Le mélange est alors partiellement neutralisé (pH 7,5-8,0) avec du HCl 1N et ajouté au mélange de réaction contenant l'enzyme.

25

2) Synthèse du cholestérol dans des hépatocytes de rat fraîchement préparés.

Les composés montrant un effet d'inhibition sur la HMG-CoA réductase ont été évalués pour leur capacité à inhiber l'incorporation de ¹⁴C-acétate dans le cholestérol des suspensions d'hépatocytes de rat fraîchement préparés. La méthode utilisée est celle initialement décrite par Capuzzi et col. (Capuzzi D. M. et Margolis S., *Lipids*, 6:602, 1971).

30

a. Préparation des hépatocytes de rat

Des rats Sprague Dawley (180-220 g) sont anesthésiés avec du Nembutol (50 mg/kg). L'abdomen est ouvert et la première branche de la veine porte est fermée. De l'héparine (100-200 unités) est injectée directement dans la veine cave inférieure. Une ligature est placée sur la section distale de la veine porte et une canule est placée entre cette ligature et la première branche de veine. On perfuse alors le foie à la vitesse de 20 ml/minutes avec du tampon A oxygéné et préchauffé à 37°C (HBSS sans calcium ou magnésium contenant 0,5 mM d'EDTA), après avoir sectionné la veine cave pour permettre l'évacuation de l'effluent. Le foie est ensuite perfusé avec 200 ml de tampon préchauffé B (HBSS contenant 0,5% de collagénase bactérienne). Après la perfusion avec le tampon B, le foie est excisé et décapsulé dans 60 ml de milieu de Waymouth, permettant ainsi aux cellules libres de se disperser dans la solution. Les hépatocytes sont recueillis par une centrifugation de 3 minutes à faible vitesse (50 g) et à la température ambiante. Le culot d'hépatocytes est lavé avec le milieu de Waymouth. On effectue ensuite un comptage et un test de viabilité par l'exclusion du bleu trypane. Les hépatocytes de ces suspensions cellulaires ont habituellement une viabilité de 70-90%.

40

45

b. Incorporation de ¹⁴C-acétate dans le cholestérol

50

Les hépatocytes sont mis en suspension à raison de 5×10^6 cellules par 2,0 ml de milieu d'incubation (MI) [Tris-HCl 0,02 M (pH 7,4), KCl 0,1 M, citrate de sodium 3,3 mM, nicotinamide 6,7 mM, NADP 0,23 mM, glucose-6-phosphate 1,7 nM].

Les composés testés sont normalement dissous dans du DMSO ou du DMSO:H₂O (1:3), puis ajoutés au MI. La concentration finale en DMSO dans le MI est inférieure ou égale à 1,0% et n'a pas d'effet significatif sur la synthèse du cholestérol.

L'incubation commence au moment où on ajoute le ¹⁴C-acétate (58 mCi/mmoles, 2 µCi/ml) et où l'on place la suspension cellulaire (2,0 ml) dans des cupules pour la culture de tissus de 35 mm. L'incubation se fait à 37°C et elle dure 2,0 heures. Après l'incubation, les suspensions cellulaires sont transférées dans des tubes de centrifugation en verre et centrifugées pendant 3 minutes à 50 g à la température ambiante. Les culots de cellules sont remis en suspension, lysés dans 1,0 ml H₂O et placés dans de la glace.

Les lipides sont extraits comme décrit par Blight E. G. et W. J. Dyer, *Can. J. Biochem. and Physiol.*, 37:911, 1959. La phase organique inférieure est séparée et séchée sous un flux d'azote et le résidu est mis en suspension dans 100 µl de chloroforme:méthanol (2:1). L'échantillon est déposé en totalité sur des plaques de gel de silice pour chromatographie en couche mince LK6D. Le développement se fait avec un

65

mélange hexane: éther éthylique: acide acétique (75:25:1). La radioactivité des plaques est déterminée en utilisant le système de lecture à balayage automatique BioScan. La radioactivité totale de la tache de cholestérol (Rf 0,28) est exprimée par rapport à la radioactivité totale de l'extrait lipidique. Les taches de cholestérol dans les cultures de référence contenaient 800–1000 cpm et cette radioactivité correspondait à 9–20% de la radioactivité totale de l'extrait lipidique. Ces résultats sont comparables à ceux de Capuzzi et col., qui indique que le cholestérol contient 9% de la radioactivité de l'extrait lipidique.

L'effet des médicaments (% d'inhibition de la synthèse du cholestérol) est déterminé en comparant le % de la radioactivité incorporée dans le cholestérol dans les cultures de références et dans les cultures traitées avec le médicament. Les courbes de réponse sont élaborées par combinaison des résultats de deux essais ou davantage. Les résultats sont exprimés par I_{50} accompagné par la valeur de l'intervalle de confiance 95%.

3) Synthèse du cholestérol dans les fibroblastes de peau humaine

L'effet inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol dans le tissu hépatique constitue un critère de sélection possible. En plus de l'examen de l'effet inhibiteur sur la biosynthèse du cholestérol dans les hépatocytes, les composés de l'invention sont testés pour leur action inhibitrice de la biosynthèse du cholestérol dans des fibroblastes de culture.

a. Culture de fibroblastes de peau humaine

Des fibroblastes de peau humaine sont cultivés sur le milieu essentiel minimum d'Eagle (ME) contenant 10% de sérum de foetus de veau. Dans chaque essai, les monocouches des cultures cellulaires sont dispersées par ultra-sons. Les cellules sont ensuite comptées et mises dans des cupules de 35 mm pour culture de tissus (5×10^5 cellules/2,0 ml). Les cellules sont incubées pendant 18 heures à 37°C dans une chambre sous de l'air humide contenant 5% de CO₂. L'induction des enzymes de biosynthèse du cholestérol est faite en enlevant le milieu enrichi au sérum, en lavant les monocouches cellulaires et en ajoutant 1,0 ml de ME contenant 1,0% de sérumbalbumine bovine sans acides gras libres. L'incubation est ensuite prolongée de 24 heures.

b. Incorporation de ¹⁴C-acétate dans le cholestérol

Les cellules de fibroblastes induites sont lavées avec du MEME₁₀₀ (milieu essentiel minimum d'Earle). Les composés testés sont dissous dans du DMSO ou du DMSO:ME (1:3) et ajoutés à la culture de cellules (la concentration finale en DMSO dans le milieu de culture des cellules est égale ou inférieure à 1,0%). Après une préincubation de 30 minutes à 37°C sous un air humidifié contenant 5% de CO₂ et présence du médicament, on ajoute le [¹⁴C] acétate de sodium (2,0 μ Ci/ml, 58 mCi/mmmole). L'incubation est ensuite poursuivie pendant 4 heures. Le milieu de culture est enlevé après l'incubation et la monocouche de cellules (200 μ g de protéines cellulaires par culture) est râclée dans 1,0 ml d'eau. Les lipides sont extraits de la suspension cellulaire lysée par du chloroforme:méthanol comme cela a été décrit à propos des suspensions d'hépatocytes. La phase organique est séchée sous de l'azote et le résidu est mis en suspension dans 100 μ l de chloroforme:méthanol (2:1). La totalité de l'échantillon est appliquée sur une plaque de gel de silice pour chromatographie en couche mince (LK6D). Les plaques sont analysées comme décrit à propos des hépatocytes.

L'inhibition de la synthèse du cholestérol est déterminée en comparant le pourcentage de radioactivité retrouvé dans la tache de cholestérol des cultures traitées et des cultures de référence. Les courbes de réponse sont obtenues par la combinaison des résultats de deux essais ou davantage. Les résultats sont exprimés par I_{50} accompagné par la valeur de l'intervalle de confiance 95%.

Un autre aspect de la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant au moins 1 composé de la formule I en association avec un véhicule pharmaceutique ou un diluant. La composition pharmaceutique peut être formulée en utilisant des véhicules conventionnels liquides ou solides d'un type adapté au mode d'administration souhaité. L'administration peut être orale, par exemple sous la forme de tablettes, de capsules, de granulés ou de poudres, ou elle peut aussi être parentérale sous la forme de préparations injectables, de telles formes galéniques contenant de 1 à 2000 mg de composé actif par dose unitaire utilisée dans le traitement. Les quantités administrées dépendent de la dose unitaire, des symptômes, de l'âge et du poids du patient.

Les composés de formule I peuvent être administrés de la même façon que les composés connus tels que la lovastatine utilisés pour l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol chez les mammifères, et en particulier chez l'homme, le chien, le chat, etc. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être administrés à raison de 4 à 2000 mg en une dose unique journalière ou en 1–4 doses réparties sur la journée, avec une préférence pour une administration de 4 à 200 mg par jour répartis en plusieurs doses de 1 à 100 mg, ou encore mieux une administration en 2–4 fois par jour de doses allant de 0,5 à 50 mg; on peut également utiliser des formes galéniques à effet persistant.

Les Exemples pratiques qui suivent constituent des formes préférées de la présente invention. A moins d'une indication contraire, toutes les températures sont exprimées en degrés centigrade. La chro-

matographie rapide a été effectuée soit sur du gel de silice Merck 60, soit sur du gel de silice Whatmann LPS-I. La chromatographie en phase inversée a été effectuée sur du gel de résine CHP-20 MCI fourni par Mitsubishi Ltd.

5 Exemple 1

Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4'triméthyl-3,3',5[biphényl-1,1']yl-2]méthoxy]méthoxyphosphiny]-4 hydroxy-3 butyrique

10 A. N-(diméthyl-2,4 benzylidène)benzéneamine.
(Réf. brevet US No 4 375 475 accordé à Merck, p. 39).

Une solution de diméthyl-2,4 benzaldéhyde fraîchement distillé (Aldrich, 6,97 ml, 50 mmoles) et d'aniline distillée (Aldrich, 4,56 ml, 50 mmoles) dans du toluène sec (80,0 ml) était chauffée au reflux pendant
15 trois heures sous argon dans un ballon pourvu d'un dispositif Dean-Stark. Le mélange a été refroidi et évaporé sous vide jusqu'à l'obtention d'une huile jaune. L'huile brute a été purifiée par une distillation de Kugelrohr (0,5 mm Hg, 160–180°C) pour obtenir 8,172 g (78,1%) de la benzéimine recherchée sous la forme d'une huile jaune clair qui cristallise au repos pour fournir un solide à bas point de fusion.

20 Chromatographie sur couche mince hexane-acétone (4:1) Rf = 0,67 et 0,77 (isomères géométriques), UV et I₂.

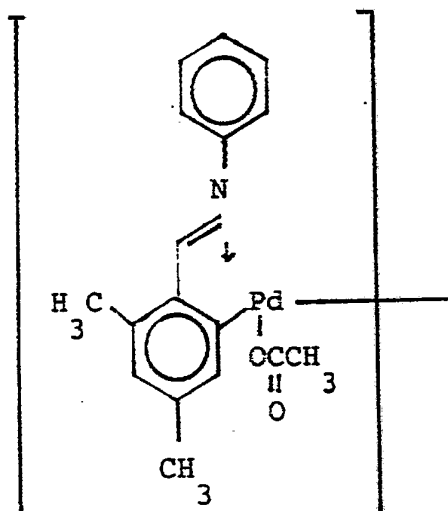
25

30

35

40

B.



(Réf. brevet US No 4 375 475 de Merck, p. 39).

45 La benzéimine A (6,0 g, 28,7 mmoles) dans de l'acide acétique glacial (144 ml) a été traitée par de l'acétate de palladium (II) (6,44 g, 28,7 mmoles) et la solution homogène, limpide et de couleur rouge a été chauffée au reflux sous argon pendant une heure. Le mélange trouble obtenu a été filtré à chaud sur un lit compact de 1/2 pouce de cellite et recueilli dans 900 ml de H₂O. Les matières solides oranges précipitées ont été recueillies par filtration et séchées pendant 16 heures sous vide à 65°C en présence de P₂O₅. On a ainsi obtenu 10,627 g (85,5%) du complexe de palladium recherché qui se présentait sous la
50 forme d'un produit solide orange avec un point de fusion de 194°–196° (le point de fusion d'un échantillon analytique recristallisé donné par la littérature est de 203–205°C).

C. Fluoro-4'triméthyl-3,3',5[biphényl-1,1']-2 carboxaldéhyde

55 (1) Bromo[fluoro-4 méthyl-3 phényl] magnésium
(Réf. brevets US No 4 375 475 accordé à Merck, p. 37 et 38).

Le réactif de Grignard C (1) a été préparé en ajoutant du bromo-5 fluoro-2 toluène (22,5 g, 60,9 mmole, Fairfield Chemical Co.) goutte à goutte et à une vitesse suffisante pour maintenir le milieu réactionnel au
60 reflux à des tournures de magnésium (1,35 g, 55,4 mmoles, 8,0 éq) dans du Et₂O anhydre (70,0 ml). Le démarrage de la réaction a été réalisé grâce à un dispositif à ultra-sons. Lorsque l'addition du bromure était terminée, le mélange était encore agité pendant 1 heure à la température ambiante, puis chauffé au reflux pendant 15 minutes et enfin laissé à refroidir à la température ambiante.

65

CH 676 984 A5

(2) Fluoro-4'triméthyl-3,3',5[biphényl-1,1']-2 carboxaldéhyde

Dans un second récipient, on a mélangé pendant 30 minutes à la température ambiante et sous argon le complexe de palladium B (3,0 g, 6,92 mmole) et de la triphénylphosphine (14,52 g, 55,4 mmoles, 8,0 éq) dissous dans du benzène sec (100 ml). Le composé C (1) fraîchement préparé et filtré sur de la laine de verre a été ajouté à cette solution en une seule fois au moyen d'une burette, et le mélange a été agité pendant 1,5 heures à la température ambiante et sous argon. De l'acide chlorhydrique 6,0 N (35 ml) a été alors ajouté, et le mélange a été agité pendant une heure de plus à la température ambiante, puis filtré à travers un lit compact (1/2 pouce) de cellite. Le filtrat a été extrait avec du Et₂O (250 ml), l'extrait lavé avec une solution salée (2 fois 100 ml), séché sur du MgSO₄ anhydre et évaporé sous vide pour fournir 13,35 g d'une huile orange visqueuse qui cristallise au repos. Le solide orange brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (700 g) avec une élution par de l'héxane, suivi par de l'héxane-Et₂O (95:5). Les fractions contenant le produit ont été évaporées pour fournir 1,507 g (89,9%) de l'aldéhyde recherchée se présentant comme un solide jaune-clair ayant un point de fusion de 72–75°C. (Le point de fusion selon la littérature est de 73–74°C).

Chromatographie sur couche mince héxane-Et₂O (95:5) Rf = 0,40, UV et APM.

D. Fluoro-4'triméthyl-3,3',5[biphényl-1,1']-2 méthanol

Une solution froide (0°C, bain de glace) d'Et₂O sec (15,0 ml) a été traitée avec du LiAlH₄ (259 mg, 6,82 mmoles, 0,55 éq). On a ensuite ajouté goutte à goutte et en 15 minutes l'aldéhyde C (3,0 g, 12,4 mmoles) en solution dans du Et₂O sec (15 ml) à la suspension grise obtenue. Le mélange a été agité à la température ambiante sous argon pendant 30 minutes, puis il a été refroidi à 0°C et la réaction bloquée par l'addition goutte à goutte de 260 µl de H₂O, suivis de 260 µl de NaOH 15% et enfin de 780 µl de H₂O. La suspension a été diluée avec du EtOAc, filtrée sur un lit compact de cellite de 1/4 de pouce d'épaisseur et le filtrat incolore a été évaporé sous vide pour donner 2,99 g (98,8%) d'un solide blanc. La trituration de ce solide brut avec de l'héxane froid et un séchage sous vide ont permis de recueillir 2,467 g (81,6%) de l'aldéhyde recherché sous la forme d'un solide blanc ayant un point de fusion de 102–103°C.

Chromatographie sur couche mince héxane-EtOAc (9:1) Rf = 0,24, UV et APM.

E. Ester méthylique de l'acide (S)-[[diméthyl-1,1'éthyl)diphénylsilyloxy]-3 (hydroxymethoxyphosphilyl)-4 butyrique

(1) Ester méthylique de l'acide (S)-bromo-4 hydroxy-3 butyrique

(1) (a) Sel de calcium hydraté de l'acide [R-(R*,R*)]-trihydroxy-2,3,4 butyrique (Réf. Carbohydrate Research 72, p. 301–304 (1979)).

Du carbonate de calcium (50 g) a été ajouté à une solution d'acide D-isoascorbique (44,0 g, 250 mmoles) dans de l'eau (625 ml). La suspension a été refroidie à 0°C dans de la glace et traitée par des portions successives de H₂O₂ 30% (100 ml). Le mélange a ensuite été agité à 30–40°C (bain d'huile) pendant 30 minutes. Du charbon actif «Darco» (10 g) a été ajouté et la suspension noire a été chauffée sur un bain-marie à l'ébullition jusqu'à l'arrêt de la production de O₂. La suspension a ensuite été filtrée sur de la cellite, évaporée sous vide (température du bain, 40°C). Le résidu était repris dans de l'eau (50 ml), chauffé sur un bain-marie à l'ébullition et du CH₃OH était ajouté jusqu'à ce que la solution devienne trouble. Le précipité caoutchouteux a été recueilli par filtration et séché à l'air pour donner 30,836 g (75,2%) du sel de calcium recherché sous la forme d'une substance solide poudreuse.

Chromatographie sur couche mince iPrOH-NH₄OH-H₂O (7:2:1) Rf = 0,19, APM).

(1) (b) Ester méthylique de l'acide [S-(R*,S*)] dibromo-2,4 hydroxy-3 butyrique (Réf. Bock, K. et col., Acta Scandinavica (B) 37 p. 341–344 (1983))

Le sel de calcium (1) (a) (30 g) a été dissous dans de l'acide acétique contenant 30–32% de HBr (210 ml) et agité à température ambiante pendant 24 heures. Du méthanol (990 ml) a alors été ajouté à la solution brune qui a ensuite été agité pendant une nuit. Le mélange a été évaporé, et on a obtenu une huile orange. Celle-ci a été reprise dans du CH₃OH (75 ml), chauffée au reflux pendant 2,0 heures et évaporée. Le résidu a été repris dans un mélange de EtOAc (100 ml) et de H₂O. La phase organique a été lavée deux fois avec de l'eau et une solution salée pour être ensuite séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée, ce qui a donné 22,83 g (90,5%) de dibromure brut se présentant sous la forme d'une huile orange clair.

Chromatographie sur couche mince EtOAc-héxane (1:1) Rf = 0,69, UV et APM.

(1) (c) Ester méthylique de l'acide (S)- bromo-4 hydroxy-3 butyrique (Réf. Voir produit (1) (b)).

Une solution d'EtOAc (370 ml) et de HOAc anhydre (37 ml) purgée par de l'argon contenant du dibro-

CH 676 984 A5

mure (20,80 g, 75,4 mmoles) et du NaOAc anhydre (21,0 g) a été traitée avec du Pd/C 5% (1,30 g) et la suspension noire a été agitée sous hydrogène (1 atmosphère). L'absorption de l'hydrogène était suivie. Au bout de 2,0 heures, l'absorption de l'hydrogène était terminée. Le mélange a alors été filtré sur de la cel-
5 lite, et le filtrat lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ et avec une solution salée, puis séché sur du MgSO₄ anhydre et finalement évaporé pour obtenir le dibromoester brut sous la forme d'une huile brune. L'huile brute a été réunie avec une autre préparation (faite en partant de 36,77 g de dibromure) et distillée sous vide, pour obtenir 25,77 g (61,3%) du bromoester recherché sous la forme d'une huile claire ayant un point d'ébullition de 79–80°C (1,0 mm Hg).

10 Chromatographie sur couche mince EtOAc-héxane (1:1) R_f = 0,44, APM.
Composition calculée pour C₅H₉O₃ Br: C, 30,48; H, 4,60; Br, 40,56.
Composition trouvée: C, 29,76; H, 4,50; Br, 39,86.

(2) Ester méthylique de l'acide (S)-bromo-4 [[(diméthyl-1,1 éthyl) diphénylsilyl]oxy]-4 butyrique

15 Une solution de la bromohydrine E (1) (4,0 g, 20,4 mmoles), d'imidazole (6,94 g, 5,0 éq) et de diméthyl-amino-4 pyridine (4-DMAP) (12 mg, 0,005 éq) dans du DMF sec (40 ml) a été traitée avec du t-butyl-di-phénylsilyle chlorure (5,84 ml, 1,1 éq) et le mélange homogène a été mélangé pendant une nuit sous argon à la température ambiante. Le mélange a été repris dans un mélange de EtOAc et d'une solution à 5% de KHSO₄. La phase organique a été lavé avec de l'eau et une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ an-
20 hydre et évaporée pour donner 9,32 g (100%) du silyle éther brut sous la forme d'une huile claire et vis-queuse.

Chromatographie sur couche mince héxane-EtOAc (3:1), R_f = 0,75, UV et APM.

(3) Ester méthylique de l'acide (S) -iodo-4 [[(diméthyl-1,1éthyl) diphénylsilyl]oxy]-3 butyrique.

25 Une solution du bromure brut E (2) (9,32 g, 20,1 mmoles) dans de la méthyléthylcétone (60 ml, séché sur tamis moléculaire de 4 Å) a été traitée avec de l'iodure de sodium (15,06 g, 100,5 mmoles, 5,0 éq) et la sus-pension jaune a été chauffée sous reflux pendant 5 heures sous argon. Le mélange a été refroidi, dilué avec du EtOAc, filtré, et le filtrat lavé avec du NaHSO₃ dilué (jusqu'à la décoloration) et une solution sa-
30 lée, et enfin séché sur Na₂SO₄ anhydre et évaporé sous vide pour donner 10,17 g d'une huile jaune. Cette huile brute a été purifiée par une chromatographie rapide sur du gel de silice (600 g) en éluant avec de l'héxane-CH₂Cl₂ (3:1). Les fractions de produit ont été réunies et évaporées pour donner 7,691 g (rendement global pour les deux étapes: 74,2%) de l'iodure recherché sous la forme d'une huile
35 incolore et visqueuse.

Chromatographie sur couche mince héxane-EtOAc (3:1) R_f = 0,75, UV et APM. (Note: l'iodure et le bromure de départ migrent de la même façon).

(4) Ester méthylique de l'acide (S)-(diéthoxyphosphinyl)-4 [[(diméthyl-1,1 éthyl)diphénylsilyl]oxy]-3 buty- 40 rique.

Une solution de l'iodure (7,691 g) dans du triéthyle phosphite (20 ml) a été chauffée à 155°C (bain d'huile) pendant 3,5 heures sous argon. Le mélange a été refroidi et l'excès de phosphite éliminé par dis-
45 tillation sous vide (0,5 mm Hg, 75°C) pour laisser une huile jaune (environ 8,0 g). L'huile brute a été puri-fiée par une chromatographie rapide sur du gel de silice (400 g), l'éluant se faisant avec de l'héxane-acétone (4:1). Les fractions contenant le produit ont été évaporées pour donner 3,222 g (41,1%) du phos-phonate recherché sous la forme d'une huile incolore et visqueuse.

Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (1:1) R_f = 0,51, UV et APM. En outre, on a récupéré 2,519 g de l'iodure (3) de départ, ce qui donne un rendement corrigé de 61,1%.

50 (5) Ester méthylique de l'acide (S)-[[diméthyl-1,1 éthyl)diphénylsilyl]oxy]-3 phosphono-4 butyrique.

Une solution du phosphonate (4) (9,85 g, 20,0 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (60 ml) a été traitée suc-
55 cessivement avec du bistriméthylsilyltrifluoroacétamide (BSTFA) (5,31 ml, 32,0 mmoles, 1,6 éq) et du tri-méthylsilyle bromure (TMSBr) (6,60 ml, 50,0 mmoles, 2,5 éq) et le mélange clair a été agité pendant une nuit sous argon à la température ambiante. On a ensuite ajouté une solution à 5% de KHSO₄ (80 ml) et le mélange a été extrait avec du EtOAc. La phase aqueuse a été saturée avec du NaCl et re-extraite avec du EtOAc. Les couches organiques réunies ont été lavées avec une solution salée, séchées sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporées sous vide pour donner l'acide phosphonique recherché sous la forme
60 d'une huile visqueuse.

Chromatographie sur couche mince iPrOH-NH₄OH-H₂O (7:2:1) R_f = 0,30, UV et APM.

(6) Ester méthylique de l'acide (S)-[[diméthyl-1,1 éthyl)diphénylsilyl]oxy]-3 (hydroxyméthoxyphosphinyl)- 4 butyrique

65 L'acide phosphonique brut (5) (environ 20,0 mmoles) a été traité en solution dans de la pyridine sèche

(25 ml) avec du CH₃OH séché (tamis moléculaire de 3 Å, 1,62 ml, 40,0 mmoles, 2,0 éq) et de la dicyclohexyle carbodiimide (DCC) (4,54 g, 22,0 mmoles, 1,10 éq). La suspension blanche ainsi obtenue a été agitée sous argon à la température ambiante pendant une nuit. La pyridine a été enlevée sous vide et on a ensuite procédé à une distillation azéotropique avec du benzène (2 fois 15 ml). L'huile résiduelle a été dissoute dans du EtOAc et cette solution a été filtrée et lavée avec du HCl 1,0 N et une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et finalement évaporée sous vide pour donner 8,272 g de l'ester recherché. Ce produit brut était une huile contenant une petite quantité de dicyclohexylurée (DCU) précipitée.

Chromatographie sur couche mince iPrOH-NH₄OH-OH₂ (7:2:1) R_f = 0,60, UV et APM.

- 10 F. Ester méthylique de l'acide (S)-[[[fluoro-4'-triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']yl-2] méthoxyphosphinyl]-4-t-butylidiphénylsilyloxy-3 butyrique

L'ester monométhilylique de l'acide phosphonique brut (E) (6,595 g, environ 14,7 mmoles) a été dissous dans du CH₂Cl₂ sec (30 ml), traité avec de la triméthylsilyldiéthylamine (5,60 ml, 29,4 mmoles, 2,0 éq) et agité sous argon à la température ambiante pendant 1 heure. Le mélange a été évaporé sous vide, chassé avec du benzène (1 fois 30 ml) et séché sous vide. L'huile visqueuse jaune claire a été dissoute dans du CH₂Cl₂ sec (30 ml) et du DMF (séché sur tamis moléculaire de 4 Å, 2 gouttes). La solution claire a été refroidie à -10°C (sel/glace) et on lui a ajouté goutte à goutte avec une seringue de l'oxalyle chlorure distillé (1,41 ml, 16,2 mmoles, 1,1 éq). Une émission importante de gaz s'est produite et la solution a pris une couleur jaune sombre. Le mélange a été agité pendant 15 minutes sous argon à -10°C et ensuite pendant 1 heure à la température ambiante. Le mélange a été évaporé sous vide, chassé avec du benzène (1 fois 30 ml) et séché sous vide pour donner le phosphonochloridate brut sous la forme d'une huile jaune.

A une solution du phosphonochloridate brut (environ 14,7 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (10 ml), on a ajouté goutte à goutte une solution du biphenyle alcool D (2,06 g, 8,43 mmoles) dans de la pyridine sèche (15 ml). Le mélange obtenu a été agité à la température ambiante sous argon pendant 16 heures. Le mélange a été évaporé à sec et le résidu repris dans un mélange de EtOAc et d'une solution à 5% de KHSO₄. La phase organique a été lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ et avec une solution salée, puis séchée sur du Na₂SO₄ et évaporée sous vide pour donner 8,290 g d'une huile brune. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (370 g) avec une élution par de l'héxane-acétone (70:30). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 3,681 g (66%) du phosphonate recherché sous la forme d'une huile jaune pâle.

Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (3:2) R_f = 0,59, UV et AMP.

- 35 G. Ester méthylique de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']yl-2][méthoxyphosphinyl]-4-hydroxy-3 butyrique

Un mélange du silyle éther F (1,103 g, 1,66 mmoles) et de THF sec (20,0 ml) a été traité avec de l'acide acétique glacial (380 µl, 6,64 mmoles, 4,0 éq) et avec une solution 1,0 M de fluorure de tétrabutylammonium (4,98 ml, 4,98 mmoles, 3,0 éq). La solution jaune clair obtenue a été agitée pendant une nuit à la température ambiante et sous argon, puis reprise dans un mélange froid d'EtOAc et de H₂O. Ensuite, la phase organique a été lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ et avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre, puis évaporée pour obtenir une huile visqueuse jaune (1,174 g). L'huile brute a été purifiée par une chromatographie rapide sur du gel de silice (47 g) et une élution avec du CH₂Cl₂ - acétone (85:15). Les fractions contenant le produit ont été évaporées pour obtenir 679 mg (93,1 %) de l'alcool recherché sous la forme d'une huile visqueuse.

Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (1:1) R_f = 0,41, UV et APM.

- 50 H. Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']yl-2]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

Une solution de l'ester méthylique G (184 mg, 0,420 mmoles) dans du dioxane (5,0 ml) a été traitée avec du LiOH 1,0 N (0,50 ml, 1,2 éq) et le mélange a été agité à la température ambiante sous argon pendant 3 heures.

Le mélange a été dilué avec H₂O, filtré sur une membrane en polycarbonate 0,4 µm et évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans H₂O (75 ml), congelé et lyophilisé. L'acide brut a été dissous dans une quantité minimale d'eau et chromatographié sur 100 ml d'un lit de résine CHP-20, l'élution se faisant avec un système de gradient linéaire H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été évaporées, et celui-ci a été dissous dans du H₂O (50 ml), et la solution a été filtrée sur une membrane en polycarbonate 0,4 µm et lyophilisée pour obtenir 174 mg (89,1% sur la base du poids de l'hydrate) du sel du mono-lithium recherché.

Chromatographie sur couche mince iPrOH-NH₄OH-H₂O (7:2:1) R_f = 0,58, UV et APM.

Composition calculée pour C₂₁H₂₅O₆PFLi + 1,95 moles de H₂O (PM, 465,46): C, 54,19; H, 6,26; F, 40,8; P, 6,65.

Composition trouvée: C, 54,19; H, 6,21; F, 4,29; P, 6,43.

65 RMN H¹ (400 MHz):

CH 676 984 A5

δ 1,74–2,08 ppm (2H, m, –PO(OCH₃)CH₂–)
 2,30 (3H, s, méthyl aromatique)
 2,32 (3H, d, méthyl aromatique en α par rapport à un fluor, J_{HF} 2,2 Hz)
 2,35–2,62 (2H, m, –CH₂CO₂Li)
 5 2,46 (3H, s, méthyl aromatique)
 3,57 & 3,63 (3H, 2 doublets, –OP(OCH₃)– 2 diastéréomères, J_{H-P} = 10,3 Hz)
 4,28 (1H, m, –CH₂CH(OH)CH₂CO₂Li)

10 4,97 (2H, m, $\text{PhCH}_2\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$)

6,87–7,2 (5H, m, H aromatiques)

15 Exemple 2

Sel de di-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl- 3,3',5]biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]hydroxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

20 Une solution du diester de l'Exemple 1 (374 mg, 0,853 mmoles) dans du dioxane (8,0 ml) a été traitée avec du LiOH 1,0 N (2,6 ml, 3,0 éq) et chauffée à 50°C (bain d'huile) pendant 5,0 heures sous argon. Un précipité blanc est apparu. Le mélange a été dilué avec H₂O et filtré. La solution aqueuse a été extraite une fois avec du Et₂O, filtrée sur une membrane en polycarbonate 0,4 μ m et concentrée sous vide. Le produit brut a été chromatographié sur un lit de 100 ml de résine CHP-20, en éluant avec un système de gradient linéaire H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été évaporées sous vide, le résidu
 25 a été repris dans H₂O (50 ml), et la solution a été filtrée sur une membrane en polycarbonate 0,4 μ m et lyophilisée pour obtenir 260 mg (67,1% sur la base du poids de l'hydrate) du sel de di-lithium recherché sous la forme d'un solide blanc.

30 Chromatographie sur couche mince PrOH–NH₄OH–H₂O (7:2:1) R_f = 0,47, UV et APM.
 Composition calculée pour C₂₀H₂₂O₆PFLi + 1,77 moles d'eau: C, 52,88; H, 5,67; F, 4,18; P, 6,82.
 Composition trouvée: C, 52,88; H, 5,26; F, 4,24; P, 6,43.
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD):

35 δ 1,69 ppm (2H, m, $\text{OPCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$)

40 2,26–2,42 (2H, m, CH₂CO₂Li)
 2,30 (3H, s, méthyl aromatique)
 2,31 (3H, d, méthyl aromatique en α par rapport au F, J_{HF} = 1,9 Hz)
 2,38 (3H, s, méthyl aromatique)
 4,22 (1H, m, –CH(OH)CH₂–)

45 4,75 (2H, m, $\text{PhCH}_2\text{OP}-$)
 6,86–7,23 (5H, m; protons aromatiques)

50 Exemple 3

Sels de mono-lithium de l'acide (3S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5]biphényl-1,1'yl-2]méthoxy][méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

55 A. Ester méthylique de l'acide (S)-[(chloro)méthylphosphinyl]-4 [(diméthyl-1,1 éthyl)diphénylsilyl]-oxy]-3 butyrique

60 Ce phosphinochloridate a été préparé comme décrit dans l'Exemple 6, partie B, trois premiers paragraphes.

B. Ester méthylique de l'acide (3S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5]biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 t-butylidiphénylsilyloxy-3 butyrique

65 Une solution refroidie (0°C, bain de glace) de phosphinochloridate A (environ 2,2 mmoles) et de biphé-

nyle alcool C(2) de l'Exemple 1 (429 mg, 2,2 mmoles, 1,0 éq) dans du CH₂Cl₂ sec (10 ml) a été traitée avec du Et₃N (425 µl, 3,04 mmoles, 1,4 éq) et de la 4-DMAP (27 mg, 0,22 mmoles) et la solution orange obtenue a été agitée à la température ambiante sous argon pendant une nuit. Le mélange a été repris dans un mélange de EtOAc et d'une solution à 5 % de KHSO. La couche organique a été lavée avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée pour obtenir 1,1 g d'une huile orange. L'huile brute a été purifiée par une chromatographie rapide sur du gel de silice LPS-1 (44 g) avec une élution avec de l'EtOAc:héxane (1:1). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 298 mg (21%) du produit recherché sous la forme d'une huile jaune pâle. On a également recueilli 460 mg du biphenyle alcool C(2) de l'Exemple 1 de départ, ce qui donne un rendement corrigé de 67%.

Chromatographie sur couche mince EtOAc:héxane (1:1) R_f = 0,18, UV et APM.

C. Ester méthylique de l'acide (3S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

Une solution de silyle éther B (298 mg, 0,46 mmoles) dans du THF sec (6,0 ml) a été traitée avec du HOAc glacial (110 µl, 1,84 mmoles, 4,0 éq) et avec une solution 1,0 M de fluorure de tétrabutylammonium (1,43 ml, 3,1 éq). La solution résultante a été agitée pendant une nuit sous argon à la température ambiante, puis reprise dans un mélange froid de H₂O et de EtOAc. La phase organique a ensuite été lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ et par une solution salée, puis séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée pour obtenir une huile jaune (273 mg). L'huile brute a été purifiée par une chromatographie rapide sur du gel de silice LPS-1 (11 g), l'élution se faisant avec de l'héxane-acétone (3:2). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour obtenir 150 mg (80%) de l'alcool recherché sous la forme d'une huile visqueuse.

Chromatographie sur couche mince héxane:acétone (1:1) R_f = 0,23, UV et APM.

D. Sel de mono-lithium de l'acide (3S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

Une solution de l'ester méthylique C (150 mg, 0,367 mmoles) dans du dioxane (3,0 ml) a été traitée par du LiOH 1,0 N (0,44 ml, 1,2 éq) et la suspension blanche résultante agitée à la température ambiante sous argon pendant 2 heures. Le mélange a été dilué avec H₂O, filtré sur une membrane de polycarbonate de 0,4 µm et évaporé sous vide pour obtenir un produit solide incolore.

Le produit brut a été repris dans une quantité minimale de H₂O et chromatographié sur un lit de HP-20 (100 ml), en éluant avec un système de gradient linéaire H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été évaporées, le résidu a été repris dans H₂O (50 ml), et la solution a été filtrée sur une membrane en polycarbonate de 0,4 µm et lyophilisée pour obtenir 130 mg (79% sur la base du poids de l'hydrate) du sel de lithium recherché sous la forme d'un solide blanc.

Chromatographie sur couche mince CH₂Cl₂-CH₃OH-HOAc (8:1:1) R_f = 0,52, UV et APM.

Composition calculée pour C₂₇H₂₅O₅FLiP + 1,73 moles de H₂O (PM, 445,49): C, 56,61 ; H, 6,44; F, 4,26; P, 6,95.

Trouvé: C, 56,67; H, 6,36; F, 4,31; P, 7,43

¹H RMN (400 MHz):

1,49 ppm (3H, d, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{CH}_3)_2-$, J_{H-P} = 14,7 Hz)

1,83–2,00 ppm (2H, m, $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)

2,27–2,40 ppm (2H, m, CH₂CO₂Li)

2,30 ppm (6H, s, 2 méthyles aromatiques)

2,44 ppm (3H, s, 1 méthyle aromatique)

4,26 ppm (1H, m, -CH₂CH(OH)CH₂CO₂Li)

4,87 ppm (2H, m, Ar-CH₂- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{CH}_3)_2-$)

6,90–7,20 ppm (5H, m, hydrogènes aromatiques)

Exemple 4

Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl) méthoxy-6 phényl]méthoxy]méthoxy]phosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

A. Dichloro-2,4 (fluoro-4 phénylméthoxy)-6 benzaldéhyde
(Ref.: J. Med. Chem., 1986, 29, 167)

65

CH 676 984 A5

5 A une solution de 13,77 g (72,5 mmol) de dichloro-4,6 hydroxy-2 benzaldéhyde dans 100 ml de DMF sous agitation, on ajoute 12,02 g (87 mmol) de K_2CO_3 . On chauffe le mélange à environ 70°C pendant 60 minutes, puis on ajoute 11,7 ml de bromure de fluoro-4 benzyle. On agite le mélange à 70°C pendant 3,5 heures, on le verse dans un mélange glace/eau (1,5 l), on le filtre, puis on a procédé à un lavage avec H_2O et à une recristallisation dans du Et_2O /éther de pétrole. Rendement: 17,88 g (83%) de cristaux blancs, point de fusion 107–108°C.

B. Dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 benzène méthanol.

10 On a traité du Et_2O sec (10,0 ml) et froid (0°C, bain de glace) avec du $LiAlH_4$ (158 mg, 4,16 mmoles, 0,6 éq) et la suspension grise a été traitée goutte à goutte avec une solution de l'aldéhyde A (2,06 g, 6,93 mmoles) dans 10 ml de THF sec. Le mélange a été chauffé à la température ambiante et agité pendant une heure sous argon. Le mélange a été refroidi à 0°C (bain de glace) et la réaction a été bloquée par l'addition successive au goutte à goutte de H_2O (160 μ l) de NaOH 15% (160 μ l) et de H_2O (475 μ l). Les sels précipités ont été séparés par filtration sur du Na_2SO_4 anhydre disposé sur de la cellite compacte (lit de 1/4 de pouce). Le filtrat clair a été évaporé pour donner 2,052 g (98,9%) d'alcool brut sous la forme de cristaux blancs. La trituration avec de l'héxane froid a permis d'obtenir 1,892 g (91,2%) de l'alcool recherché pur sous la forme d'un solide cristallin ayant un point de fusion de 72–73°C.

15
20 Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (4:1) $R_f = 0,31$, UV et APM.
Composition calculée pour $C_{14}H_{11}O_2Cl_2F$ (PM, 301,142): C, 55,84; H, 3,68; Cl, 23,55; F, 6,31.
Composition trouvée: C, 55,97; H, 3,71; Cl, 23,42; F, 6,30.

C. Ester méthylique de l'acide (S)-[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 t-butylidiphénysilyloxy-3 butyrique

25 Une solution de l'ester méthylique E(6) de l'Exemple 1 (environ 3,84 mmoles) dans du CH_2Cl_2 sec (10 ml) a été traitée avec du triméthylsilyle diéthylamine distillé (1,46 ml, 7,68 mmoles, 2,0 éq) et la solution obtenue a été agitée à la température ambiante sous argon pendant 1,0 heure. Le mélange a été évaporé sous vide, chassé avec du benzène (1 fois 20 ml) et séché sous vide pour donner l'ester mono-méthyl-
30 lique de l'acide phosphonique silylé brut sous la forme d'une huile incolore.

35 Une solution de l'ester brut (environ 3,84 mmoles) dans du CH_2Cl_2 sec (10 ml) et du DMF sec (1 goutte) a été refroidie à -10°C (sel/ glace) et traitée goutte à goutte avec de l'oxalyle chlorure distillé (368 μ l, 4,22 mmoles, 1,1 éq). Le mélange jaune a produit une émission de gaz. Le mélange a été agité à la température ambiante sous argon pendant une heure, évaporé sous vide, chassé avec du benzène (2 fois 20 ml) pour donner le phosphonochloridate brut sous la forme d'une huile jaune visqueuse.

40 Le phosphonochloridate brut (environ 3,84 mmoles) a été traité dans du CH_2Cl_2 sec (10 ml) à 0°C (bain de glace) par l'alcool B (1,15 g, 3,84 mmoles, 1,0 éq), puis par du Et_3N (805 μ l, 5,76 mmoles, 1,5 éq) et de la 4-DMAP (47 mg, 0,384 mmoles, 0,1 éq). Le mélange brun a été agité pendant une nuit à la température ambiante sous argon, puis il a été repris dans un mélange de EtOAc et d'une solution à 5% de $KHSO_4$. La phase organique a été lavée avec une solution salée, séchée avec du Na_2SO_4 anhydre et évaporée pour donner 3,197 g d'une huile brun sombre. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (160 g) avec une élution par de l'héxane-EtOAc (7:3). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 594 mg (21,1%) du phosphonate recherché sous la forme d'une huile jaune. En outre, on a recueilli 688 mg de l'alcool de départ B, ce qui donne un rendement corrigé de 52,4%.

45 Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (1:1) $R_f = 0,29$, UV et APM.

D. Ester méthylique de l'acide (S)-[[dichloro-2,4[(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

50 Une solution du silyle ester C (578 mg, 0,788 mmoles) dans du THF sec (8 ml) a été traitée par du HOAc glacial (180 μ l, 3,2 mmoles, 4,0 éq), puis par une solution 1,0 M de n-Bu₄NF dans du THF (2,36 ml, 2,36 mmoles, 3,0 éq). La solution jaune pâle obtenue a été agitée pendant une nuit sous argon à la température ambiante. Le mélange a été versé sur du H_2O froid et extrait avec du EtOAc (2 fois). La phase organique a été lavée avec une solution saturée en $NaHCO_3$ et avec une solution salée, puis séchée avec du Na_2SO_4 anhydre et évaporée pour donner 625 mg d'une huile jaune. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (31 g), en éluant avec de l'héxane-acétone (7:3). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 339 mg (86,9%) de l'alcool recherché sous la forme d'une huile incolore et visqueuse.

60 Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (1:1) $R_f = 0,25$, UV et APM.

E. Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique.

65 Une solution du phosphonate D (132 mg, 0,267 mmoles) dans du dioxane (2,5 ml) a été traitée avec du

CH 676 984 A5

LiOH 1,0 N (0,32 ml, 1,2 éq) et le mélange a été agité sous argon à la température ambiante pendant 4,0 heures. Un précipité blanc a été observé. Le mélange a été dilué avec H₂O, filtré et le filtrat évaporé à sec sous vide. Le résidu a été chromatographié sur de la résine HP-20 (lit de 100 ml), l'élution se faisant avec un système de gradient linéaire H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées, puis reprises dans du H₂O et la solution obtenue filtrée sur une membrane en polycarbonate 0,4 µm pour donner 108 mg (79% sur la base du poids de l'hydrate) du sel de lithium recherché sous la forme d'un solide blanc.

Chromatographie sur couche mince CH₂Cl₂-CH₃OH-HOAc (20:1:1) R_f = 0,41, UV et APM.

Composition calculée pour C₁₉H₁₈O₇Cl₂FLi₂P + 1,41 moles de H₂O (PM, 511,72): C, 44,59; H, 4,10; Cl, 13,86; F, 3,71; P, 6,05.

Composition trouvée: C, 44,22; H, 4,09; Cl, 13,91; F, 3,72; P, 6,11. RMN ¹H (400 MHz):

15
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OP}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})- \end{array}$$

2,26-2,45 ppm (2H, m -CH(OH)CH₂CO₂Li)
3,63 & 3,62 (3H, 2 doublets, 2 diastéréomères)

20
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OP}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_2- \end{array}, J_{\text{HP}} -11 \text{ Hz}$$

4,23 (1H, m, (-CH₂CH(OH)CH₂CO₂Li)
5,16 (2H, s, F-PhCH₂O)
5,24 (2H, d, ArCH₂OP, J = 6,2 Hz)
7,13-7,53 (6H, m, H aromatiques)

Exemple 5

Sel de di-lithium de l'acide (3S)-[[[dichloro-2,4[(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]hydroxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

Un mélange du diester D de l'Exemple 4 (210 mg, 0,424 mmoles) et de dioxane (4,0 ml) a été traité avec LiOH 1,0 N (1,30 ml, 3,0 éq) et la solution incolore a été chauffée à 50 °C (bain d'huile) sous argon pendant 3,5 heures. Un précipité blanc est apparu au bout de 15 minutes. Le mélange a été dilué avec H₂O, filtré et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans une quantité minimale de H₂O et chromatographié sur de la résine HP-20 (lit de 100 ml), l'élution se faisant avec un système de gradient linéaire H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées. Le résidu a été repris dans du H₂O (50 ml), et la solution a été filtrée sur une membrane en polycarbonate 0,4 µm et lyophilisée pour donner 175 mg (rendement de 81% sur la base du poids de l'hydrate) du sel de di-lithium recherché sous la forme d'un solide blanc.

Chromatographie sur couche mince CH₂Cl₂-CH₃OH-HOAc (8:1:1) R_f = 0,07 UV et APM.

Composition calculée pour C₁₈H₁₈O₇Cl₂FLi₂P + 1,70 moles d'eau (PM, 509,62): C, 42,42; H, 3,84; F, 3,73; Cl, 13,91; P, 6,08.

Composition trouvée: C, 42,46; H, 3,90; F, 3,93; Cl, 13,42; P, 5,66.

RMN ¹H (400 MHz):

50
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OP}(\text{OLi})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})- \end{array}$$

2,27 (1H, dd, -CH(OH)CH₂CO₂Li, J_{HH} = 8,8 Hz)
2,39 (1H, dd, -CH(OH)CH₂CO₂Li, J_{HH} = 4,4 Hz)
4,26 (1H, m, CH₂CH(OH)CH₂CO₂Li)
5,08 (2H, s, F-Ph-CH₂OAr)
7,03-7,53 (6H, m, H aromatiques)

Exemple 6

Ester méthylique de l'acide (3S)-[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

5

A. Ester méthylique de l'acide (S)-[[diméthyl-1,1 éthyl]diphénylsilyloxy]-3(éthoxyméthylphosphinyl)-4 butyrique

10 Un mélange de l'iodure E(3) de l'Exemple 1 (4,68 g, 9,18 mmoles) et de méthyl-diéthoxyphosphine (Strem Chemicals, 5,0 g, 36,7 mmoles) a été chauffé sous argon à 100°C (bain d'huile) pendant 2,5 heures, puis à 150°C pendant trois heures de plus. Un précipité blanc s'est progressivement formé dans la solution jaune. L'excès de phosphine a été éliminé par distillation sous vide (0,5 mm Hg) et le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur un gel de silice, l'élution se faisant avec de l'héxane-acétone (65:35). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 1,590 g (38%) de l'ester phosphinique recherché (un mélange de diastéréomères) sous la forme d'une huile visqueuse claire.

15

Chromatographie sur couche mince hexane-acétone (3:2) Rf (2 diastéréomères) = 0,19 et 0,22, UV et AMP.

20

B. Ester méthylique de l'acide (3S)-[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthylphosphinyl-4 t-butylidiphénylsilyl-3 butyrique

25 Une solution de l'ester phosphinique A (605 mg, 1,3 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (6,0 ml) a été traitée avec du bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide (BSTFA) (280 µl, 1,05 mmoles, 0,8 éq) et du triméthylsilyle bromure (TMSBr) (210 µl, 1,57 mmoles, 1,2 éq). La solution obtenue a été agitée à la température ambiante sous argon pendant une nuit. Une solution à 5% de KHSO₄ (15 ml) a été ajoutée, et le mélange a été extrait avec de l'EtOAc. La phase organique a été lavée avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée sous vide pour donner l'acide phosphinique brut sous la forme d'une huile incolore.

25

30 Une solution de l'acide phosphinique brut (environ 1,3 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (6,0 ml) a été traitée avec de la triméthylsilyl diéthylamine distillée (270 µl, 1,44 mmoles, 1,1 éq) et le mélange clair a été agité à la température ambiante sous argon pendant 1,0 heure. Le mélange a été évaporé sous vide, chassé avec du benzène (1 fois 15 ml) et séché sous vide.

30

Une solution refroidie (0°C, bain de glace) de l'acide phosphinique silylé brut (environ 1,3 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (6,0 ml) et du DMF (1 goutte) a été traitée goutte à goutte au moyen d'une seringue avec de l'oxalyle chlorure distillé (130 µl, 1,44 mmoles, 1,1 éq). Une émission de gaz s'est produite. Le mélange a été agité à la température ambiante sous argon pendant une heure, puis évaporé sous vide, chassé avec du benzène (2 fois 15 ml) et séché sous vide pour donner le phosphinochloridate brut sous la forme d'une huile jaune.

35

40 Une solution refroidie (0°C, bain de glace) du phosphinochloridate (environ 1,3 mmoles) et de l'alcool E(6) de l'Exemple 1 (392 mg, 1,3 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (6,0 ml) a été traitée avec du Et₃N (275 µl, 1,97 mmoles, 1,5 éq) et de la 4-DMAP (16 mg, 0,13 mmoles, 0,1 éq). Le mélange jaune obtenu a été agité sous argon à la température ambiante pendant une nuit et il a ensuite été repris dans un mélange d'une solution à 5% de KHSO₄ et de EtOAc. La phase organique a été lavée avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée pour donner 908 mg de produit brut sous la forme d'une huile jaune sombre. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (45 g), l'élution se faisant avec de l'héxane-EtOAc (3:2). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 266 mg (28,3%) du produit recherché sous la forme d'une huile incolore. On a également récupéré 197 mg de l'alcool de départ (ce qui donne un rendement corrigé de 57%).

40

45

50 C. Ester méthylique de l'acide (3S)-[[dichloro-2,4[(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

55 Une solution du silyle ester B (275 mg, 0,38 mmoles) dans du THF sec (6,0 ml) a été traitée avec du AcOH glacial (90 µl, 1,53 mmoles, 4,0 éq) et une solution 1,0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans du THF (1,2 ml, 3,1 éq). La solution obtenue a été agitée pendant une nuit sous argon à la température ambiante, et elle a ensuite été reprise dans un mélange froid de H₂O et de EtOAc. La phase organique a été lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ et avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée pour donner 258 mg d'une huile jaune. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice LPS-1 (8 g), l'élution se faisant avec de l'héxane-acétone (1:1). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 142 mg (77%) de l'alcool recherché sous la forme d'une huile incolore.

60

Chromatographie sur couche mince hexane-acétone (1:1) Rf = 0,20, UV et APM.

65

D. Sel de mono-lithium de l'acide (3S)-[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy]-6 phényl]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

5 Une solution de l'ester méthylique C (142 mg, 0,296 mmoles) dans du dioxane (3,0 ml) a été traitée avec une solution de LiOH 1,0 N (0,36 ml, 1,2 éq) et la suspension blanche obtenue a été agitée sous argon à la température ambiante pendant 2,0 heures. Le mélange a été dilué avec H₂O, filtré sur une membrane de polycarbonate de 0,4 µm et le filtrat a été évaporé sous vide. Le produit brut a été dissous dans une quantité minimale de H₂O et chromatographié sur un lit de 100 ml de résine HP-20, l'élution se faisant avec un système de gradient linéaire de H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées. Le résidu a été repris dans du H₂O, filtré sur une membrane de polycarbonate et lyophilisé pour donner 93 mg (rendement de 63% sur la base du poids de l'hydrate) du sel de lithium recherché sous la forme d'un solide blanc.

10 Chromatographie sur couche mince CH₂Cl₂-CH₃OH-HOAc (8:1:1) R_f = 0,51, UV et APM.
Composition calculée pour C₁₉H₁₉O₇Cl₂FLiP + 1,38 moles d'eau (PM, 495,94): C,46,01; H,4,42; F, 3,83; Cl, 14,30; P, 6,24.
15 Composition trouvée: C, 46,10; H, 4,49; F, 3,82; Cl, 14,32, P, 6,43.
RMN ¹H (400 MHz):

20 δ 1,53 ppm (3H, d, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2- \end{array}$, J_{H-P} = 14,6 Hz)

25 1,87-2,10 (2H, m, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_2- \end{array}$)
2,27 (1H, dd, -CH(OH)CH₂CO₂Li, J_{H-H} = 8,4 Hz, J_{P-H} = 1,1 Hz)
30 2,38 (1H, dd, -CH(OH)CH₂CO₂Li, J_{H-H} = 4,7 Hz, J_{H-P} = 1,1 HZ)
4,29 (1H, m, -CH₂CH(OH)CH₂CO₂Li)
5,16-5,18 (4H, m, ArCH₂OP et F-PhCH₂O)-
7,11-7,52 (6H, m, aromatique)

35 Exemple 7

Sel de mono-lithium de l'acide (S) [[[(fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']yl)-2 méthyl]amino]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

40 A. Acide fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']-2 carboxylique

Une solution de l'aldéhyde C(2) de l'Exemple 1 (1,0 g, 4,13 mmoles) dans de l'acétone (10,0 ml) à 0°C (bain de glace) a été traitée goutte à goutte avec du réactif de Jones 8,0 N (4,1 ml, excès) et la suspension brun-vert obtenue a été mélangée une nuit sous argon à température ambiante. L'excès d'oxydant a été détruit en ajoutant de l'isopropanol (10,0 ml) et les sels de chrome précipités ont été éliminés par filtration à travers une couche de 1/4 de pouce de cellite. Le filtrat a été évaporé et repris dans du EtOAc, puis lavé avec du HCl 1 N (2 fois), une solution saturée en NH₄Cl (2 fois) et une solution salée, puis séché sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporé pour donner 1,011 g d'un solide vert avec un point de fusion de 153-154°C.

50 L'acide brut a été purifié par l'intermédiaire du sel de dicyclohexylamine. On a ajouté à une solution de l'acide brut dans du EtOAc (5,0 ml) de la dicyclohexylamine (DCHA) (823 µl, 1,0 éq). La solution a été diluée avec de l'hexane et le sel cristallisé a été recueilli pour donner 997 mg (55% par rapport à l'aldéhyde, point de fusion 181-183°C) du produit recherché se présentant sous forme d'un sel blanchâtre et cristallin de DCHA.

55 L'acide libre a été régénéré à partir du DCHA en reprenant le sel dans un mélange d'une solution à 5% de KHSO₄ et de EtOAc. La phase organique a été lavée avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée sous vide pour donner 554 mg (52% par rapport à l'aldéhyde) de l'acide recherché.

Chromatographie sur couche mince CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1) R_f = 0,37, UV et APM.

60 B. Fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']-2 carboxamide

Une suspension de l'acide A (554 mg, 2,14 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (6,0 ml) et du DMF sec (1 goutte) à 0°C (bain de glace) a été traitée goutte à goutte au moyen d'une seringue avec de l'oxalyle chlorure (205 µl, 2,35 mmoles, 1,1 éq) et la solution jaune-clair a été agitée sous argon à la température

ambiante pendant une heure. Le mélange a été évaporé sous vide, chassé avec du benzène (2 fois) et séché sous vide pour donner un chlorure d'acide se présentant sous la forme d'une huile jaune.

Un mélange refroidi (0°C, bain de glace) de THF (3,0 ml) et de NH₄OH concentré (2,0 ml, excès) a été traité goutte à goutte avec une solution du chlorure d'acide brut dans du THF (3,0 ml). La solution orange brillant obtenue a été agitée sous argon pendant 1,0 heure. Cette solution a été reprise par un mélange de H₂O et de EtOAc et la phase organique a été lavée avec une solution saturée en NaHCO₃, puis par H₂O et par une solution salée pour être finalement séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée, ce qui a donné 528 mg (96,1%) d'amide brute sous la forme d'un solide orange clair. Une recrystallisation dans un système EtOAc-héxane a fourni 435 mg (79,1%) d'amide purifié sous la forme d'aiguilles jaunes ayant un point de fusion 197–198°C.

Chromatographie sur couche mince Et₂O-acétone (1:1) R_f = 0,83, UV et AMP

C. Fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [1,1'biphényl]-2 méthanamine

Une solution refroidie (0°C, bain de glace) de THF sec (5,0 ml) a été traitée par du LiAlH₄ solide (125 mg, 3,3 mmoles) et la suspension grise traitée goutte à goutte en cinq minutes avec une solution de l'amide B (424 mg, 165 mmoles) dans du THF (5,0 ml). La suspension obtenue a été agitée à la température ambiante sous argon pendant 2,5 heures et portée au reflux pendant 45 minutes. Le mélange a été refroidi à 0°C (bain de glace) et la réaction bloquée par l'addition successive de 125 µl de H₂O, 125 µl de NaOH 15% et de 375 µl de H₂O. Les sels d'aluminium précipités ont été enlevés par filtration sur du Na₂SO₄ anhydre disposé au-dessus d'une couche compacte de cellite. Le filtrat clair a été évaporé sous vide pour donner l'amine brute sous la forme d'une huile claire.

Chromatographie sur couche mince Et₂O-acétone (7:3) R_f = 0,60, UV et APM. L'amine a été purifié par la formation de son sel avec HCl.

Une solution de l'amine brute (environ 1,65 mmoles) dans de l'éthanol absolu (8,0 ml) a été traitée avec du HCl concentré (152 µl, 1,82 mmoles) et le mélange a été agité pendant 15 minutes à la température ambiante sous argon. Le mélange a été évaporé sous vide pour donner un solide cristallin blanc. Le solide a été trituré dans du Et₂O froid, séparé par filtration et séché sous vide pour donner 426 mg (92,4%) du complexe amine-HCl recherché sous la forme de cristaux blancs.

30

D. Ester méthylique de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthyl]amino]méthoxyphosphinyl]-4 t-butylidiphényl]silyloxy-3 butyrique

Une solution de l'ester méthylique E (6) de l'Exemple 1 (environ 2,0 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (5,0 ml) a été traitée avec de la triméthylsilyle diéthylamine distillée (758 µl, 4,0 mmoles, 2,0 éq) et le mélange clair a été agité à la température ambiante sous argon pendant une heure. Le mélange a été évaporé sous vide, chassé avec du benzène (1 fois 15 ml) et séché sous vide.

Une solution refroidie (0°C) du silyle phosphonate brut dans du CH₂Cl₂ sec (7,0 ml) et du DMF (1 goutte) a été traitée au goutte à goutte avec de l'oxalyde chlorure distillé (192 µl, 2,2 mmoles, 1,1 éq). Une émission de gaz s'est produite dans le mélange jaune clair. La solution a été agitée à la température ambiante pendant une heure, évaporée sous vide, chassée avec du benzène (2 fois 15 ml) et séchée sous vide pour donner le phosphonochloridate brut sous la forme d'une huile jaune et visqueuse.

Une solution refroidie (0°C) du phosphonochloridate et du complexe biphenylamine. HCl C (416 mg, 1,49 mmoles) dans du CH₂Cl₂ sec (10 ml) a été traitée avec du Et₃N (641 µl, 4,6 mmoles, 2,3 éq) et de la 4-DMAP (24 mg, 0,2 mmoles, 0,1 éq) et le mélange clair a été agité pendant une nuit sous argon à la température ambiante. Le mélange a été repris dans un mélange de EtOAc et d'une solution à 5% de KHSO₄ et la phase organique a été lavée avec une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée sous vide pour donner 1,19 g d'une huile jaune. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (60 g) en éluant avec de l'héxane-acétone (7:3). Les fractions contenant le produit ont été évaporées pour donner 588 mg (59,5%) du phosphonamide recherché sous la forme d'une huile jaune pâle et visqueuse.

Chromatographie sur couche mince héxane-acétone (7:3) R_f = 0,20, UV et APM.

E. Ester méthylique de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthyl]amino]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique

Une solution du silyle éther D (588 mg, 0,888 mmoles) dans du THF sec (10,0 ml) a été traitée par du HOAc glacial (203 µl, 3,55 mmoles, 4,0 éq) et par une solution 1,0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans du THF (2,66 ml, 2,66 mmoles, 3,0 éq) et la solution obtenue a été agitée pendant une nuit sous argon à température ambiante. Le mélange a été versé sur du H₂O froid et extrait avec de l'EtOAc. La phase organique a été lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ et par une solution salée, séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée sous vide pour donner 605 mg d'une huile orange. Le produit brut a été purifié par une chromatographie rapide sur du gel de silice (36 g), l'élution se faisant avec de l'héxane-acétone (1:1). Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées pour donner 196 mg (50,4%) de l'alcool recherché sous la forme d'une huile orange clair.

65

Chromatographie sur couche mince hexane-acétone (1:1) Rf = 0,16, UV et APM.

F. Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1']yl-2]méthyl]amino]méthoxyphosphiny]-4 hydroxy-3 butyrique

Une solution du diester E (105 mg 0,240 mmoles) dans du dioxane (2,0 ml) a été traitée avec une solution 1,0 N de LiOH (288 µl, 1,2 éq) et la suspension blanche a été agitée sous argon à la température ambiante pendant 4,0 heures. Le mélange a été dilué avec du H₂O, filtré et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu a été chromatographié sur de la résine HP-20 (lit de 100 ml), l'éluion se faisant avec un gradient linéaire H₂O/CH₃CN. Les fractions contenant le produit ont été réunies et évaporées. Le résidu a été repris dans du H₂O (50 ml), filtré sur une membrane de polycarbonate de 0,4 µm et lyophilisé pour donner 70 mg (62,7% sur la base du poids de l'hydrate) du sel de lithium recherché sous la forme d'un solide blanc.

Chromatographie sur couche mince CH₂Cl₂-CH₃OH-HOAc (20:1:1) Rf = 0,19 UV et APM.

Composition calculée pour C₂₁H₂₆NO₅PFLi + 2,41 moles de H₂O (PM 472,75): C, 53,35; H, 6,57; N, 2,96; F, 4,02; P, 6,55.

Composition trouvée: C, 53,35; H, 6,52; N, 2,98; F, 4,05; P, 6,59.

RMN ¹H (400 MHz):

δ 1,79-1,97 ppm (2H, m, $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{P}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_2- \end{matrix}$)

2,26-2,44 ppm (2H, m, -CH₂CO₂Li)

2,29 (3H, s, méthyl aromatique)

2,31 (3H, d, méthyl aromatique en α par rapport au fluor, J_{HF} = 1,4 Hz)

2,47 (3H, méthyl aromatique)

3,46 & 3,50 (3H, 2 doublets, 2 diastéréomères, J_{HP} = 10,5 Hz)

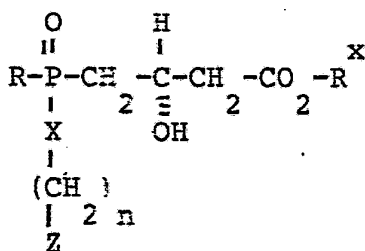
3,96 (2H, m, $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{PhCH}_2\text{NHP}(\text{OCH}_3)_2- \end{matrix}$)

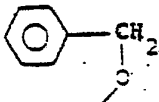
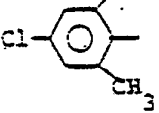
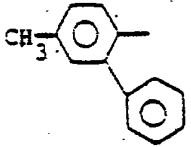
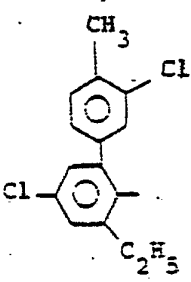
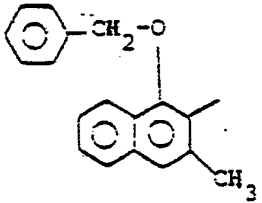
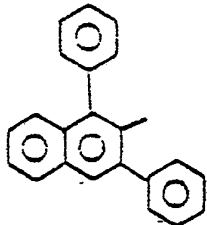
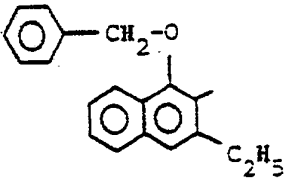
4,17 (1H, m, (-CH₂CH(OH)CH₂CO₂Li)

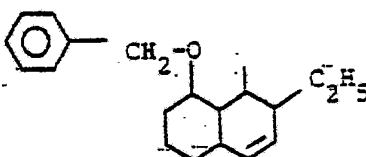
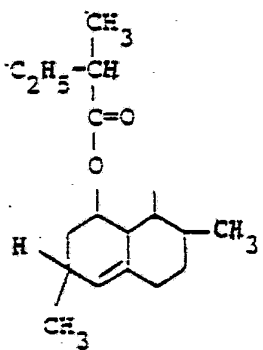
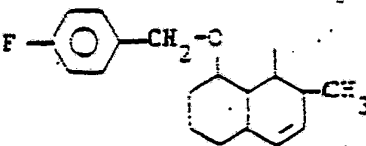
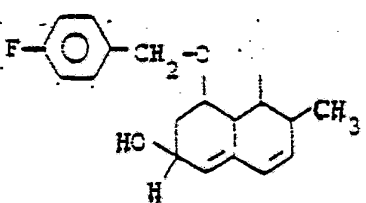
6,84-7,21 (5H, m, protons aromatiques)

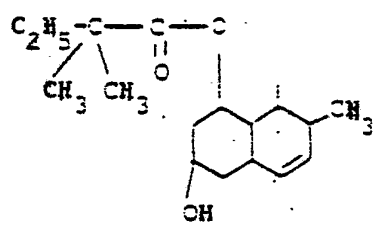

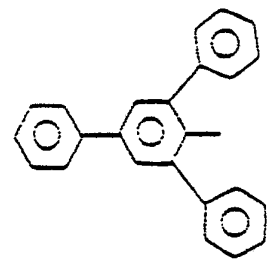
Exemples 8 à 20

Conformément aux procédures telles qu'elles ont été exposées précédemment et en particulier dans les exemples pratiques, les composés additionnels suivants peuvent être préparés



| Ex. No. | R | Z | n | X | R ^x |
|---------|-------------------------------------|--|---|----|-----------------|
| 5 | 8. CH |  | 1 | 0 | H |
| 10 | |  | | | |
| 15 | 9. C ₂ H ₅ O |  | 2 | NH | CH ₃ |
| 20 | | | | | |
| 25 | 10. C ₃ H ₇ |  | 2 | 0 | Li |
| 30 | | | | | |
| 35 | 11. CH ₃ O |  | 2 | NH | H |
| 40 | | | | | |
| 45 | 12. CH |  | 2 | 0 | H |
| 50 | | | | | |
| 55 | 13. C ₄ H ₉ O |  | 1 | 0 | Li |
| 60 | | | | | |
| 65 | | | | | |

| Ex. No. | R | Z | n | X | R ^x |
|---------|--------------------------------|---|---|----|-----------------|
| 5 | | | | | |
| 14. | C ₅ H ₁₁ |  | 1 | NH | CH ₃ |
| 10 | | | | | |
| 15 | | | | | |
| 20 | OK |  | 2 | O | OK |
| 25 | | | | | |
| 30 | | | | | |
| 35 | ONa |  | 2 | O | H |
| 40 | | | | | |
| 45 | CH ₃ O |  | 1 | NH | H |
| 50 | | | | | |
| 55 | | | | | |
| 60 | | | | | |
| 65 | | | | | |

| Ex. No. | R | Z | α | X | R ^x |
|------------|------------------------------|--|----------|----|----------------|
| 5 18. | CH ₃ |  | Z | O | H |
| 10 15 | | | | | |
| 20 19. | H ₂ C |  | Z | O | LE |
| 25 | | | | | |
| 30 20. | CH ₃ ^o |  | I | NH | H |
| 35 | | | | | |

Exemple 21

40 Ester méthylique de l'acide (S)-(diisopropyloxyphosphinyl-4 [[diméthyl-1,1 éthyl]diphénylsilyloxy]-3 butyrique

L'iodure E(3) de l'Exemple 1 (45,1 mmoles, 21,70 g) a été agité sous vide poussé pendant 30 minutes. Du triisopropyle phosphite fraîchement distillé (0,451 moles, 93,92 g, 113,37 ml) a été ajouté en une fois et le mélange réactionnel a été agité à 155°C (bain d'huile chauffé) sous argon pendant 16,5 heures. Le mélange a ensuite été refroidi à la température ambiante. Le triisopropyle phosphite en excès et les produits de réaction volatiles ont été enlevés par une distillation à chemin court (10 mm Hg), suivie par une distillation de Kugelrohr (0,50 mm Hg, 100°C, 8 heures). Le produit obtenu a été purifié par une chromatographie rapide [colonne de 95 mm de diamètre, 6 pouces de gel de silice Merck, éluant hexane - acétone - toluène (6:3:1), vitesse 2 pouces par minutes, fractions de 50 ml] pour donner 17,68 g (33,96 mmoles, rendement 75%) de l'isopropyle phosphonate recherché sous la forme d'une huile visqueuse et claire.

Chromatographie sur gel de silice hexane-acétone-toluène (6.3:1) R_f = 0,32.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃)

7,70-7,65 (m, 4H)

55 7,45-7,65 (m, 6H)

4,57-4,44 (m, 3H)

3,59 (s, 3H)

2,94 et 2,88 (2xd, 1H J = 3,7 Hz)

2,65 et 2,60 (2xd, 1H J = 7,4 Hz)

60 2,24-1,87 (série de m, 2H)

1,19 et 1,12 (2xd, 12H J = 6,3 Hz)

1,01 (s, 9H)

65

Exemple 22

Sel (1:1) de dicyclohexylamine de l'acide (S)-(hydroxyméthoxyphosphinyl)-4 [[(diméthyl-1,1 éthyl)diphénylesilyloxy]-3 butyrique.

5

L'isopropyle phosphonate de l'Exemple 21 (30,5 mmoles, 10,66 g) a été agité sous argon à température ambiante dans 80 ml de CH_2Cl_2 sec. Cette solution a été traitée goutte à goutte en 5 minutes par du bis-triméthylsilyltrifluoroacétamide (BSTFA) (32,8 mmoles, 8,44 g, 8,71 ml), puis par du triméthylsilyle bromure (TMSBr) en 10 minutes (51,3 mmoles, 7,84 g, 6,75 ml). Après une agitation de 20 heures à la température ambiante, la réaction a été bloquée par l'addition de 200 ml d'une solution aqueuse à 5% de KH-SO_4 , suivie d'une agitation vigoureuse de 15 minutes. La phase aqueuse a été extraite 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques ont été réunis, lavés une fois avec une solution salée, séchés sur du Na_2SO_4 et concentrés sous vide. Le résidu a été soumis à deux distillations azéotropiques avec 50 ml de toluène. Le précipité formé a été mis en suspension dans du toluène et filtré. Le filtrat a été concentré et le processus de distillation azéotropique/filtration répété. Le filtrat obtenu a été évaporé sous vide et ensuite on lui a appliqué un vide poussé par l'intermédiaire d'une pompe à vide pendant 5 heures. L'huile visqueuse et claire a été agitée sous argon et à la température ambiante dans 50 ml de pyridine sèche. Cette solution a été traitée avec du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (22,6 mmoles, 4,65 g) ajouté en une fois, puis par du méthanol (41,0 mmoles, 1,31 g, 1,67 ml). Après 20 heures d'agitation à la température ambiante, ce mélange réactionnel a été filtré sur une couche de cellulite disposée dans un filtre en verre fritté. La cellulite a été lavée avec de l'acétate d'éthyle et les filtrats ont été réunis pour être évaporés sous vide. Le résidu a été redissous dans de l'acétate d'éthyle et lavé 2 fois avec une solution aqueuse à 5% de KHSO_4 et une fois avec de l'eau salée. L'extrait organique a été séché sur du Na_2SO_4 , filtré, concentré et soumis à deux distillations azéotropiques avec du toluène, remis en suspension dans du toluène et filtré. Le filtrat obtenu a été concentré à nouveau, soumis à une distillation azéotropique, filtré et évaporé sous vide. Au résidu on a appliqué un vide poussé par l'intermédiaire d'une pompe à vide pendant 6 heures. On a ainsi obtenu le monoester phosphonate sous la forme d'un liquide visqueux clair (10,2 g, rendement supérieur à 100%). Chromatographie sur couche mince $n\text{PrOH-NH}_4\text{OH-H}_2\text{O}$ (7:2:1) $R_f = 0,50$. On a appliqué au monoester phosphonate (1,21 g) un vide poussé par l'intermédiaire d'une pompe à vide pendant 4 heures. Le produit obtenu (1,16 g, 2,57 mmoles) a été dissous dans 10 ml d'éther éthylique sec et traité goutte à goutte avec de la dicyclohexylamine (2,65 mmoles, 0,481 g, 0,528 ml). La solution homogène obtenue a été laissée à reposer à température ambiante pendant 7 heures, ce qui a abouti à une importante formation de cristaux. Le mélange a ensuite été placé à -20°C pendant 16 heures, puis il a été réchauffé à la température ambiante et filtré. Les cristaux ont été lavés avec de l'éther éthylique froid et sec. Ensuite, on leur a appliqué un vide poussé par l'intermédiaire d'une pompe à vide en présence de P_2O_5 pendant 18 heures, suivi de l'application d'un vide poussé à 45°C pendant 4 heures. On a ainsi obtenu 1,25 g (1,98 mmoles, rendement 77%) du sel de la dicyclohexylamine sous la forme d'un solide blanc pulvérulent dont le point de fusion était de $155-156^\circ\text{C}$.

Chromatographie sur gel de silice ($\text{MeOH } 20\%/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) $R_f = 0,57$.

40 RMN ^1H : (270 MHz, CDCl_3)

8,71-7,65 (m, 4H)

7,40-7,32 (m, 6H)

4,02 (m, 1H)

3,52 (s, 3H)

45 3,28 et 3,22 (m, 1H)

3,11 (d, 3H $J = 11$ Hz)

2,77-2,64 (m, 2H)

2,62-2,56 (m, 1H)

1,92-1,08 (série de m, 22H)

50 1,00 (s, 9H)

Spec. Masse: 632 (M&H)⁺

IR (KBr) 3466-3457 (large)

3046, 3016, 2997, 2937, 2858, 2836, 2798, 2721, 2704, 2633, 2533, 2447, 1736, 1449, 1435, 1426, 1379, 1243, 1231, 1191, 1107, 1074, 1061, 1051, 820 cm^{-1}

55 Composition calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{OPSi}\cdot\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$:

C, 64,63; H, 8,61; N, 2,22.

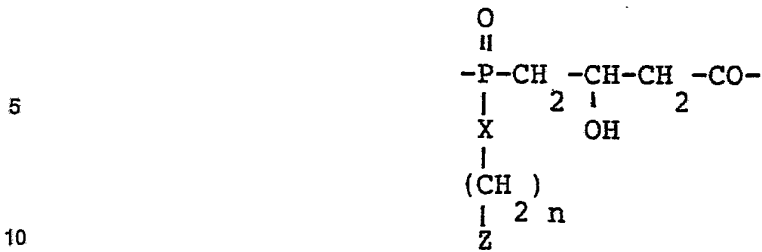
Composition trouvée: C, 64,51; H, 8,49; N, 2,18.

Revendications

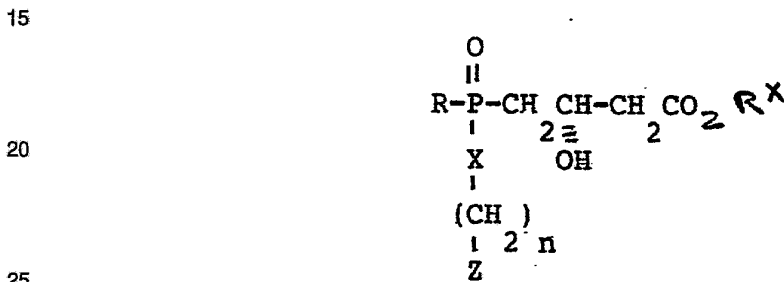
60

1. Composé comme agent d'inhibition de l'enzyme hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A réductase désigné ci-après par l'abréviation HMG Co A possédant le groupe:

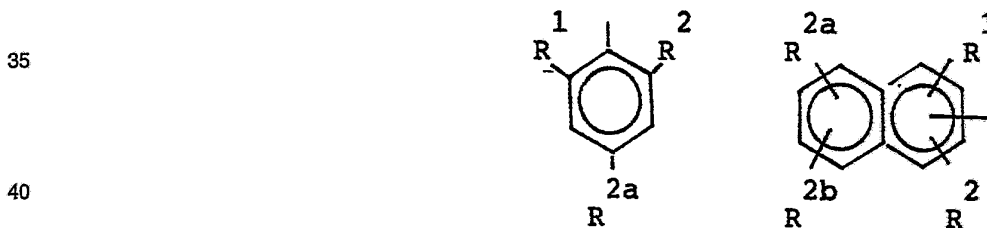
65



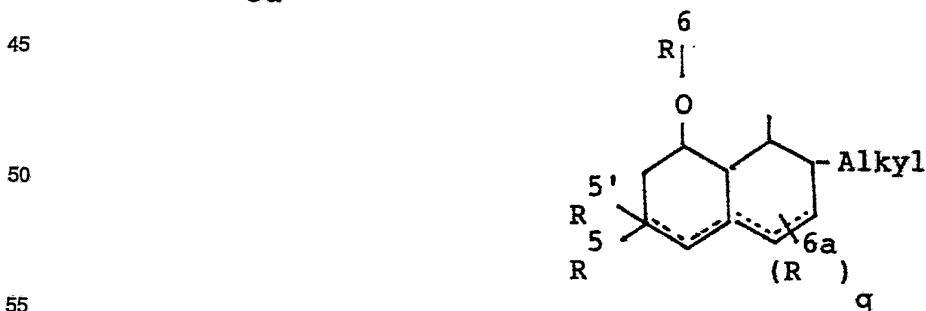
où X est un -O- ou un -NH-, n est égal à 1 ou 2 et Z est un groupe lipophile.
 2. Composé selon la revendication 1 ayant pour structure



où R est un OH, un alkoxy inférieur ou un alkyl inférieur substitué ou non substitué et R^x est un H ou un alkyl inférieur substitué ou non substitué où
 X est un -O- ou un -NH-;
 n est égal à 1 ou 2;
 Z est un groupe lipophile qui est



ou



où les pointillés représentent des doubles liaisons facultatives,
 où R¹, R², R^{2a} et R^{2b} identiques ou différents sont choisis dans le groupe constitué par H, les halogènes, trifluorométhyle les alkyls inférieurs substitués ou non substitués, les halogénoalkyls, le groupe phényl, les phényles substitués ou OR_y, où R_y est un H, un alkanoyl, le groupe benzoyl, le groupe phényl, un halogénophényl, un phényl-(alkyl inférieur substitué ou non substitué, un alkyl inférieur substitué ou non substitué, le groupe cinnamyl, un halogénoalkyl, le groupe allyl, un (cycloalkyl substitué ou non substitué)-(alkyl inférieur substitué ou non substitué), un adamantyl-(alkyl inférieur substitué ou non substitué) ou un phényl substitué-(alkyl inférieur substitué ou non substitué); où R⁵ et R^{5'} sont identiques ou différents et sont choisis dans le groupe constitué par H, les alkyls inférieurs substitués ou non substit-

60

65

tués et OH, un des groupes R⁵ et R^{5'} étant présents lorsque le carbone auquel il est lié a une double liaison,

5 R⁶ est un (alkyl substitué ou non substitué) $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{matrix}$ ou un arylCH₂-,

R^{6a} est un alkyl inférieur substitué ou non substitué, un hydroxy, un oxo, un halogène ou un trifluorométhyle, et q est égal à 1, 2 ou 3; ainsi que ses sels.

10 3. Composé selon la revendication 2, où X est un -O-, R est un alkoxy, et Z est



4. Composé selon la revendication 2, où X est un -NH-, R est un alkoxy et (CH₂)_n est un CH₂ et Z est



35 5. Composé selon la revendication 2 choisi parmi les composés suivants:

Ester méthylique ou sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique,

40 Sel de di-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]hydroxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique,

Sel de mono-lithium de l'acide (3S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique,

45 Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[dichloro-2,4[(fluoro-4 phényl)méthoxy-6]phényl]méthoxy]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique,

Sel de di-lithium de l'acide (3S)-[[[dichloro-2,4[(fluoro-4 phényl)méthoxy-6]phényl]méthoxy]hydroxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique,

Acide (3S)-[[[dichloro-2,4 [(fluoro-4 phényl)méthoxy-6]phényl]méthoxy]méthylphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique ou son ester méthylique ou

50 Sel de mono-lithium de l'acide (S)-[[[fluoro-4' triméthyl-3,3',5 [biphényl-1,1'yl-2]méthyl]amino]méthoxyphosphinyl]-4 hydroxy-3 butyrique.

6. Composition hypocholestérolémique ou hypolipidémique comprenant un composé défini dans la revendication 2 et un véhicule de ce composé qui soit acceptable sur la plan pharmaceutique.

55

60

65