OPIC
Office de la propriété intellectuelle du Canada

CIPO
Canadian Intellectual Property Office

(12) (19) (CA) **Brevet-Patent**

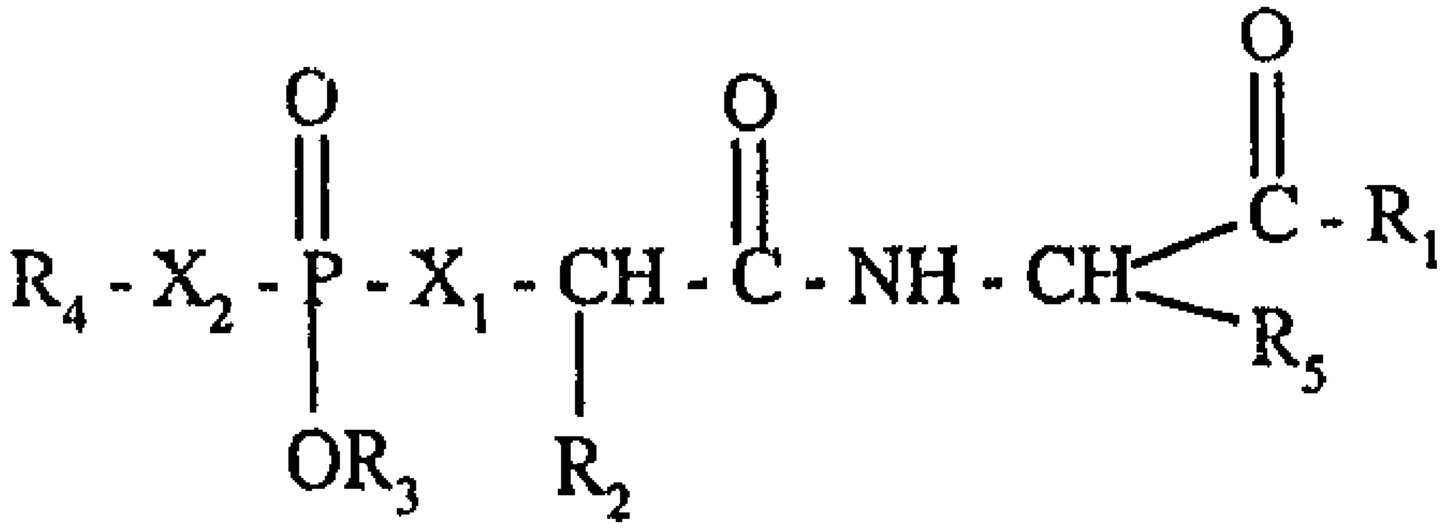
(11) (21) (C) **2,127,067**
(22) 1994/06/29
(43) 1994/12/31
(45) 2000/12/26

(72) de Nanteuil, Guillaume, FR
(72) Remond, Georges, FR
(72) Verbeuren, Tony, FR
(73) ADIR ET COMPAGNIE, FR

(51) Int.Cl.[6] C07K 5/06, A61K 38/55, A61K 38/05
(30) 1993/06/30 (93.07927) FR

(54) **DERIVES D'ACIDE PHOSPHONIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

(54) **PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**



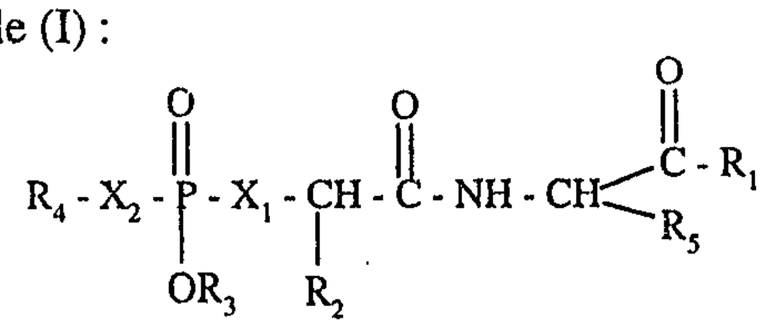
(I)

(57) Composé de formule (I) dans laquelle: R_1 représente un groupement hydroxy, alkoxy ou amino (substitué ou non), R_2 représente un groupement alkyle substitué ou non, X_1 représente -NH-, X_2 représente -O-, R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou phényle, R_4 représente un groupement alkyle toujours substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, hydroxy, benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, amino, mono ou dialkylamina, acétoxy ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl, R_5 représente un groupement indol-3-ylméthyle, naphtylméthyle, alkyle, phényle ou benzyle, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2127067

ABREGE

Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 représente un groupement hydroxy, alkoxy ou amino (substitué ou non),

R_2 représente un groupement alkyle substitué ou non,

X_1 représente -NH-,

X_2 représente -O-,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou phényle,

R_4 représente un groupement alkyle toujours substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, hydroxy, benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, amino, mono ou dialkylamino, acétoxy ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl,

R_5 représente un groupement indol-3-ylméthyle, naphtylméthyle, alkyle, phényle ou benzyle,

ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments.

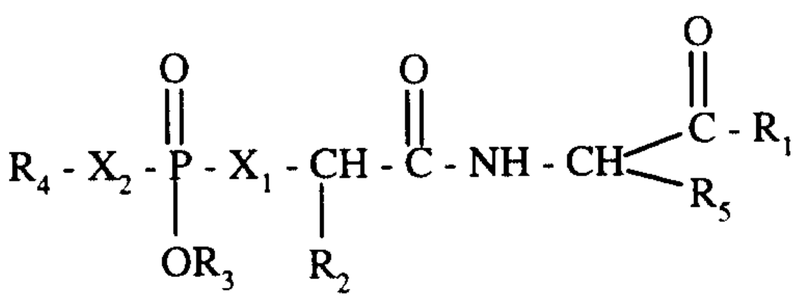
2127067

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acide phosphonique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les endothélines sont des peptides de 21 acides aminés ayant des activités vasoconstrictives très puissantes. Ces endothélines sont synthétisées à partir d'un précurseur, la big endothéline, par une enzyme appelée "endothelin converting enzyme" ou pro-endothéline convertase. Cette enzyme appartient à la classe des métalloprotéases et elle peut être inhibée par le phosphoramidon. Une augmentation des taux plasmatiques de l'endothéline a été démontrée dans des maladies telles que l'hypertension, l'angine, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance rénale, le choc, le diabète, l'hypercholestérolémie, le vasospasme cérébral, la maladie de Raynaud, l'arthrite inflammatoire, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension pulmonaire. Il a donc été postulé que l'endothéline pourrait jouer un rôle dans l'ischémie périphérique et myocardique, l'hypertension, l'insuffisance rénale, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, l'asthme, l'athérosclérose et l'arthrite. Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser des substances inhibitrices de pro-endothéline convertase.

L'état antérieur de la technique est illustré notamment par les brevets EP 0518299 et WO 9201468.

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 représente un groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par 1 ou 2 groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

R_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement phényle ou cycloalkyle (C_3-C_7),

X_1 représente -NH-,

X_2 représente -O-,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phényle,

R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié toujours substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, hydroxy, benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, amino, mono ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acétoxy ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl,

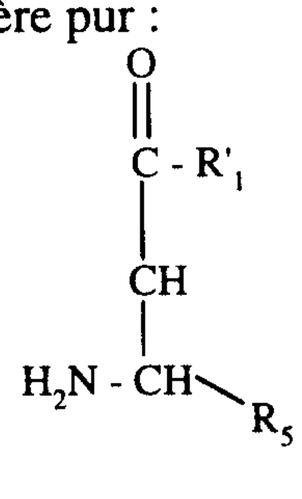
R_5 représente un groupement indol-3-ylméthyle, naphtylméthyle, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, phényle ou benzyle,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, la triéthylamine, la tert-butylamine, etc...

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ l'amino-acide de formule (II), sous forme racémique ou d'énantiomère pur :



(II)

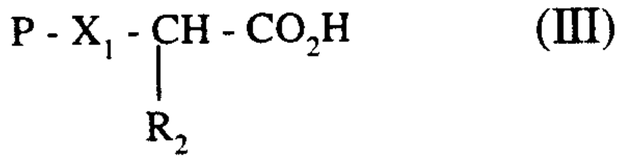
dans laquelle :

R'_1 représente un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par 1 ou 2 groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

et

R_5 a la même signification que dans la formule (I),

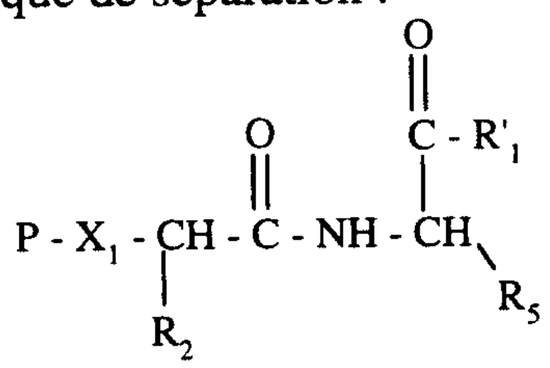
que l'on fait réagir avec un composé de formule (III) sous forme racémique ou d'énantiomère pur :



(III)

dans laquelle R_2 et X_1 ont la même signification que dans la formule (I) et P représente un groupement protecteur approprié,

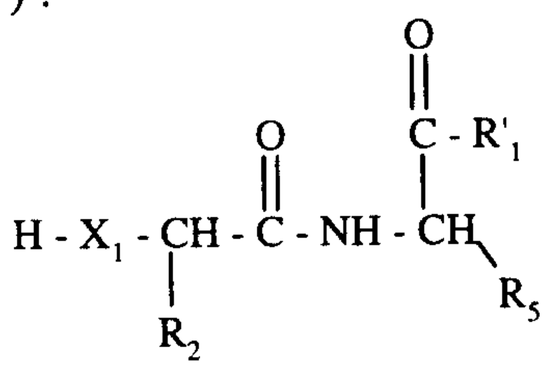
pour conduire à un composé de formule (IV), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation :



(IV)

dans laquelle R'_1, R_2, X_1, R_5 et P ont la même signification que précédemment,

que l'on déprotège selon la nature de P par une technique appropriée, pour conduire au composé de formule (V) :

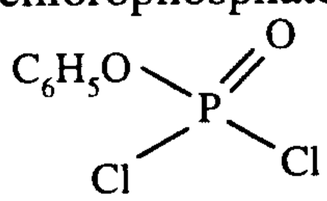


(V)

dans laquelle R'_1, R_2 , R_5 et X_1 ont la même signification que précédemment,

que l'on fait réagir :

- en milieu inerte, à température ambiante, avec une solution chloroformique préalablement préparée par agitation en milieu inerte :
- d'un équivalent d'un phényl dichlorophosphate de formule (VII) :



(VII)

- d'un équivalent du composé de formule (VIII) :

$$R'_4 - X_2 - H \qquad \text{(VIII)}$$

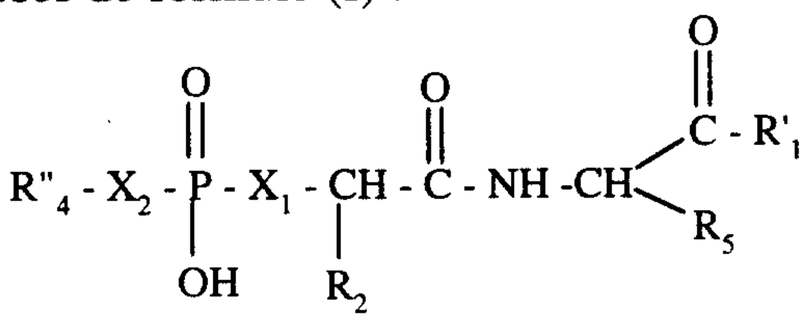
dans laquelle

X_2 a la même signification que dans la formule (I),

R'_4 représente un groupement alkyle (substitué par un ou plusieurs groupements benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, acétoxy ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl),

- et, de deux équivalents de triéthylamine,

pour conduire, après déprotection en milieu basique, au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

dans laquelle R'_1, R_2, R_5 et X_2 ont la même signification que précédemment et R''_4 représente un groupement alkyle (substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, acétoxy ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl),

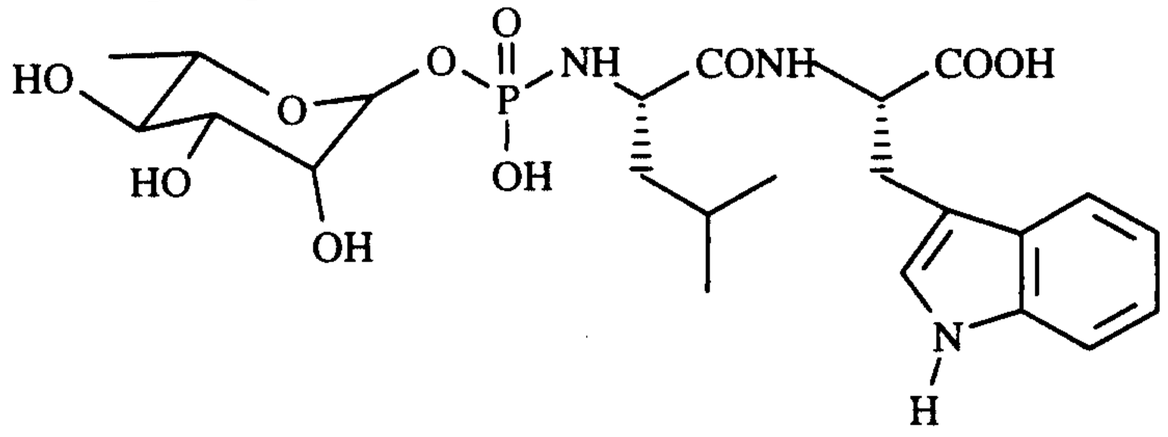
composé de formule (I/a) dont on peut transformer le groupement R''_4 lorsque celui-ci représente :

- un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements benzyloxy en groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, par hydrogénation catalytique,
- un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements acétoxy en groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, par réaction avec de l'hydroxyde de lithium ou de sodium,

composé de formule (I/a) :

- dont on peut transformer le groupement R'_1 lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy en groupement hydroxy correspondant,
- que l'on peut purifier selon des techniques classiques de purification,
- dont on peut séparer les isomères selon des techniques classiques de séparation,
- et, que l'on peut transformer en sel d'acide ou de base correspondant.

Le procédé de préparation des composés de formule (I) s'étend également à la synthèse du composé de référence, le phosphoramidon de formule :



Le phosphoramidon était jusqu'alors isolé de souches de Streptomyces tanashiensis (Tet. Lett. 43, 97-100, 1972).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmacologiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration.

Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent an aucune façon. Les produits de départ utilisés dans les exemples sont des produits de départ connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les abréviations utilisées dans les exemples sont les suivantes :

Leu	à la place du résidu leucine
Trp	à la place du résidu tryptophane
Et	à la place d'éthyle
Val	à la place du résidu valine
Ile	à la place du résidu isoleucine
cyclohexylAla	à la place du résidu cyclohexylalanine
tert-butylGly	à la place du résidu tert-butylglycine
Phe	à la place du résidu phénylalanine
Nal	à la place du résidu 2-naphtylalanine

<u>Exemple 1</u> : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de sodium

<u>Stade A</u> : N-[(2,3-Diacétoxypropoxy)phénoxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OEt

4,8 mmoles de 2,3-diacétoxypropanol en solution dans du chloroforme anhydre sont ajoutées à 0°-5°C à un mélange contenant 4,8 mmoles de phényldichlorophosphate et 9,6 mmoles de triéthylamine dans le chloroforme anhydre. L'ensemble est agité 3 heures à température ambiante. Une solution contenant 4,8 mmoles de (S)Leu-(S)-Trp-OEt dans le chloroforme anhydre (préparée par couplage peptidique selon la technique décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Ber, 103, 788, 1970) de Z-Leu-OH et de H-Trp-OEt) est alors ajoutée au mélange précédent. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché, filtré et évaporé sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (70/30) et conduit au produit attendu.

Stade B : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de sodium

Le produit obtenu au stage A est saponifié dans un mélange contenant 1,75 ml de soude 1N et 20 ml d'éthanol refroidi à 0°-5°C. Après évaporation de l'éthanol, l'huile résiduelle est diluée à l'eau, lavée plusieurs fois au dichlorométhane puis lyophilisée. Le lyophilisat est purifié par passage sur colonne SEPHADEX* (LH20). Les phases aqueuses réunies sont à nouveau lyophilisées.

Rendement : 50%

Spectre de masse : FAB : $[M+Na]^+$: m/z = 538

Exemple 2 : N-[(2-Benzyloxyéthoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de sodium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 2-benzyloxyéthanol.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 576

Exemple 3 : N-[(2-Hydroxyéthoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de sodium

Le produit attendu est obtenu par hydrogénation catalytique de 2,7 mmoles du composé obtenu au Stage A de l'exemple 2, à pression atmosphérique et à température ambiante, en présence de 50 ml d'éthanol, de 230 mg de bicarbonate de sodium et de 6 ml d'eau et d'un mélange (50/50) PtO_2 - $Pd/C_{10\%}$ comme catalyseurs. Après 48 heures d'hydrogénation, les catalyseurs sont filtrés et la solution évaporée. L'huile résiduelle est reprise à l'eau, lavée

* Marque de commerce

au dichlorométhane et lyophilisée. Le lyophilisat est alors dissous dans l'eau, purifié sur colonne SEPHADEX* (LH20) puis à nouveau lyophilisé et conduit au produit attendu.
Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 492

Exemple 4 : N-[(2-Hydroxyéthoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de sodium

Le produit attendu est obtenu par hydrogénation catalytique du composé décrit dans l'exemple 2 en utilisant la méthode décrite dans l'exemple 3.
Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 486

Exemple 5 : N-[(3-Hydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 3-acétoxypropanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.
Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 468

Exemple 6 : N-[[2-(Benzyloxycarbonylamino)éthoxy]hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 2-(benzyloxycarbonylamino) éthanol. La saponification est réalisée à l'aide d'hydroxyde de lithium.
Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 609

Exemple 7 : N-{[(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]hydroxyphosphinyl}-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de sodium

Stade A : N-{[(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]phénoxyphosphinyl}-(S)Leu-(S)Trp-OEt

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 1 en remplaçant le 2,3-diacétoxypropanol par le 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl-méthanol.

Stade B : N-{[(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]hydroxyphosphinyl}-(S)-Leu-(S)Trp-OEt, sel de sodium

* Marque de commerce

A une solution contenant 63 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 30 ml d'éthanol est ajoutée une solution contenant 63 mmoles de bicarbonate de sodium dans 5 ml d'eau. Le milieu est hydrogéné 48 heures à température ambiante en présence d'oxyde de platine comme catalyseur sous une pression de 1200 mbars. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, le résidu est repris par 50 ml d'eau. Après lavage de la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle et filtration, le produit attendu est obtenu après lyophilisation.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 562

Infrarouge (nujol) : δ_{CO} ester = 1728 cm^{-1}

δ_{CO} amides = 1653 cm^{-1}

Exemple 8 : N-{[(1-Hydroxyméthyl-2-hydroxy)éthoxy]hydroxyphosphinyl}-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 5 en remplaçant au stade A le 3-acétoxypropanol par le 1,3-diacétoxypropanol-2.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 484

Exemple 9 : N-[(3-Aminopropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de lithium

Stades A et B : N-{[(3-Benzyloxycarbonylamino)propoxy]hydroxyphosphinyl}-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 en remplaçant au stade A le (benzyloxycarbonylamino)éthanol par le (benzyloxycarbonylamino)propanol.

Stade C : N-[(3-Aminopropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de lithium

Le produit attendu est obtenu après hydrogénation catalytique du composé décrit au stade précédent en utilisant le palladium/charbon comme catalyseur, à température ambiante, sous une pression de 1200 mbars, puis lyophilisation.

Spectre de masse : FAB : $[M+2H-Li]^+$: m/z = 483

Exemple 10 : N-[((R)-2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par l'isomère (R)-2,3-diacétoxypropanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 484

Exemple 11 : N-[((S)-2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par l'isomère (S)-2,3-diacétoxypropanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 484

Exemple 12 : N-[(3,4-Dihydroxybutoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 3,4-diacétoxybutanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 498

Exemple 13 : N-(1-Hydroxyméthyl-3-hydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 1-acétoxyméthyl-3-acétoxypropanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 498

Exemple 14 : N-(2,4-Hydroxybutoxy)hydroxyphosphinyl-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 2,4-diacétoxybutanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 498

Exemple 15 : N-[(2,3,4-Trihydroxybutoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le 2,3,4-triacétoxybutanol et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 514

Exemple 16 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OEt, sel de sodium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 en utilisant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol.

Exemple 17 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Val-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)Val-(S)Trp-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 470

Exemple 18 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Ile-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)Ile-(S)Trp-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 484

Exemple 19 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)cyclohexylAla-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)cyclohexylAla-(S)Trp-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 524

Exemple 20 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)tert-butylGly-(S)Trp-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)tert-butylGly-(S)Trp-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 484

Exemple 21 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)tert-butylGly-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)Leu-(S)tert-butylGly-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 411

Exemple 22 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Phe-OH, disel de lithium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)Leu-(S)Phe-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 445

Exemple 23 : N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Nal-OEt, sel de sodium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le (S)Leu-(S)Trp-OEt par le (S)Leu-(S)Nal-OEt et par saponification à l'aide d'hydroxyde de lithium.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 495

Exemple 24 : Phosphoramidon, disel de sodium (N-[α-(S)(rhamno-pyranosyloxy)hydroxyphosphinyl]-(S)Leu-(S)Trp-OH, disel de sodium)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade A le 2,3-diacétoxypropanol par le triacétate de rhamnose. Les isomères obtenus sont alors séparés et purifiés par chromatographie sur colonne de silice phase inverse (C_{18}) en utlisant l'eau comme éluant. Le produit attendu présente les mêmes caractéristiques physicochimiques que celle du phosphoramidon commercial.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: m/z = 588

Pouvoir rotatoire : α_D^{20} = -30,1 (c = 0,96 %, eau)

Etude pharmacologique des composés de l'invention

Exemple 25 : Etude in vivo des composés de l'invention sur le rat spinalisé

Des rats Sprague-Dawley (300-400 g) sont anesthésiés avec de l'éther. Ensuite, les animaux sont spinalisés et placés sous respiration artificielle. Les nerfs vagues sont sectionnés et les artères carotides ligaturées. Un cathéter est introduit dans une des artères carotides pour la mesure de la pression artérielle. Un deuxième cathéter est introduit dans la veine du pénis pour permettre l'injection des substances.

Après une période de stabilisation, les animaux reçoivent une injection d'endothéline-1 (ET-1 ; 0,5 nmol/kg) ou de son précurseur, la big endothéline-1 (big ET-1 ; 1 nmol/kg). Les réponses pressives sont enregistrées et après retour à la pression initiale (1 h 30 à 2 heures) une deuxième injection de l'ET-1 ou de la big ET-1 est donnée en présence ou en absence d'une infusion d'un produit de l'invention ou de la substance de référence, le phosphoramidon.

Le phosphoramidon et les produits de l'invention n'ont pas influencé les hypertensions produites par l'ET-1. Par contre, ils ont inhibé de façon dose-dépendante les réponses pressives induites par la big ET-1 indiquant une inhibition de l'ECE.

Les résultats des IC_{50} de ces substances vis-à-vis de la big ET-1 sont rassemblés ci-dessous.

Exemple	IC_{50} (µg/kg/min)
1	100
3	280
4	430
8	480
9	200
10	230
11	100
12	140
Phosphoramidon	125

Exemple 26 : Etude in vitro des composés de l'invention sur le rein isolé perfusé de rat

Les études sont effectuées sur des reins préparés chez des rats Wistar mâles (300-400 g). Les rats sont anesthésiés avec du sodium pentobarbitone (50 mg/kg i.p.) et le rein gauche est

préparé afin de permettre la perfusion avec de la solution Tyrode. Les variations de la pression de perfusion sont mesurées de façon continue. Le débit de perfusion est de 6 ml/min. Après stabilisation, une injection en bolus d'ET-1 (0,03 nmol) ou de big ET-1 (0,4 nmol) est effectuée et la réponse pressive est enregistrée. Après retour à la pression basale, une seconde injection d'ET-1 ou de big ET-1 est faite, soit en solution contrôle, soit en présence du phosphoramidon ou d'un des produits de l'invention. Aucun des produits n'a influencé les réponses pressives à l'ET-1. Par contre, le phosphoramidon et les composés de l'invention ont inhibé de façon importante les réponses pressives obtenues avec la big ET-1. Les IC_{50} des produits sont calculés et les résultats sont donnés en µM.

Exemple	IC_{50} (µM)
1	4
3	5
4	7
Phosphoramidon	0,9

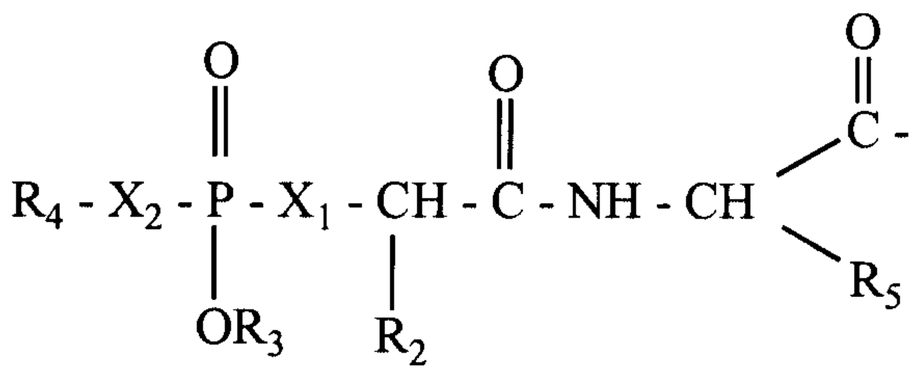
<u>Exemple 27</u> : Composition pharmaceutique

Formule de composition pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 1	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 représente un groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par 1 ou 2 groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

R_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement phényle ou cycloalkyle (C_3-C_7),

X_1 représente -NH-,

X_2 représente -O-,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phényle,

R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié toujours substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, hydroxy, benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, amino, mono ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acétoxy ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl,

R_5 représente un groupement indol-3-ylméthyle, naphtylméthyle, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, phényle ou benzyle,

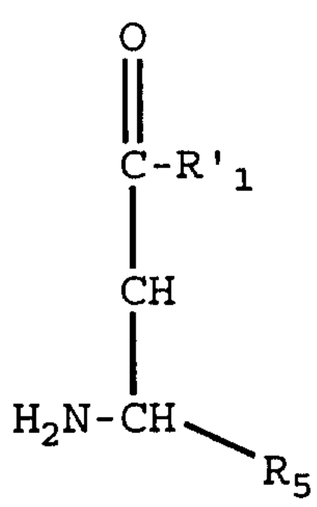
ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) toujours substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R_5 représente un groupement indol-3-yl méthyle, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[(2,3-Dihydroxypropoxy)hydroxyphosphinyl](S)Leu-(S)-Trp-OH, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ l'amino-acide de formule (II), sous forme racémique ou d'énantiomère pur :



(II)

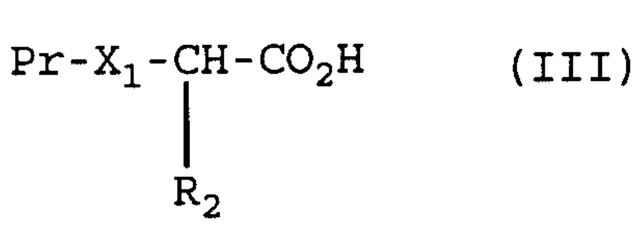
dans laquelle :

R'_1 représente un groupement alkoxy en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou amino substitué ou non par 1 ou 2 groupements alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

et

R_5 a la même signification que dans la formule (I),

que l'on fait réagir avec un composé de formule (III) sous forme racémique ou d'énantiomère pur :

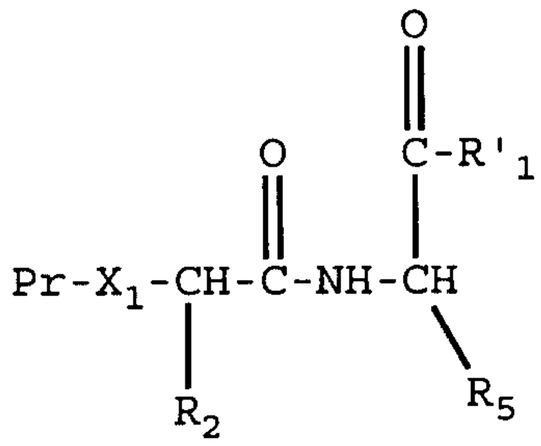


(III)

dans laquelle R_2 et X_1 ont la même signification que dans la formule (I) et Pr représente un groupement protecteur approprié,

C

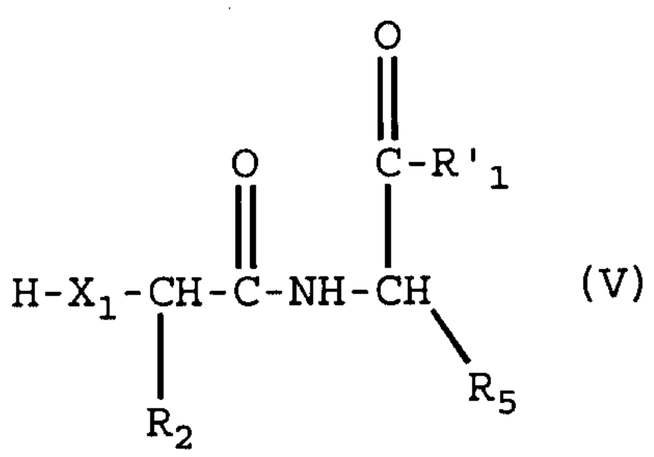
pour conduire à un composé de formule (IV), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation :



(IV)

dans laquelle R'_1, R_2, X_1, R_5 et Pr ont la même signification que précédemment,

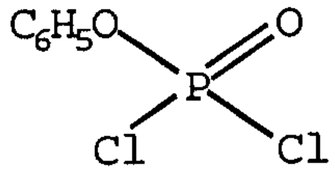
que l'on déprotège selon la nature de Pr par une technique appropriée, pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle dans laquelle R'_1, R_2, R_5 et X_1 ont la même signification que précédemment, que l'on fait réagir :

- en milieu inerte, à température ambiante, avec une solution chloroformique préalablement préparée par agitation en milieu inerte :
- d'un équivalent d'un phényl dichlorophosphate de formule (VII) :



(VII)

- d'un équivalent du composé de formule (VIII)

$$R'_4 - X_2 - H \qquad \text{(VIII)}$$

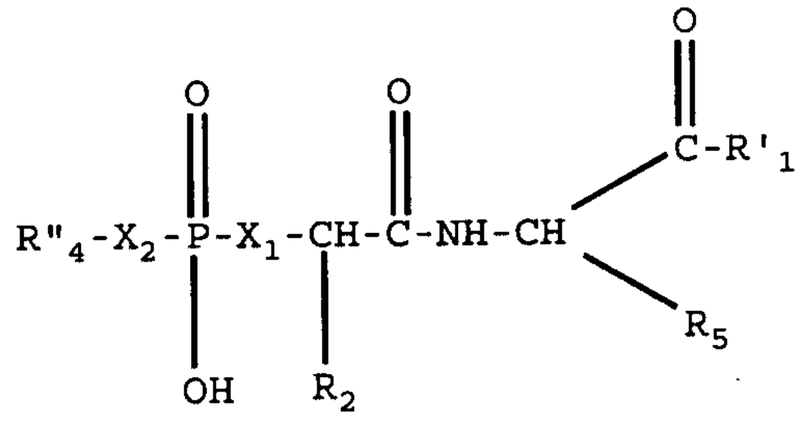
dans laquelle

X_2 a la même signification que dans la formule (I),

R'_4 représente un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements benzyloxy, benzyloxy-carbonylamino, acétoxy ou dialkylamino en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl,

- et, de deux équivalents de triéthylamine,

pour conduire, après déprotection en milieu basique, au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

dans laquelle R'_1, R_2, R_5 et X_2 ont la même signification que précédemment et R''_4 représente un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, benzyloxy, benzyloxycarbonylamino, acétoxy ou dialkyl-amino en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl,

composé de formule (I/a) dont on peut transformer le groupement R''_4 lorsque celui-ci représente :

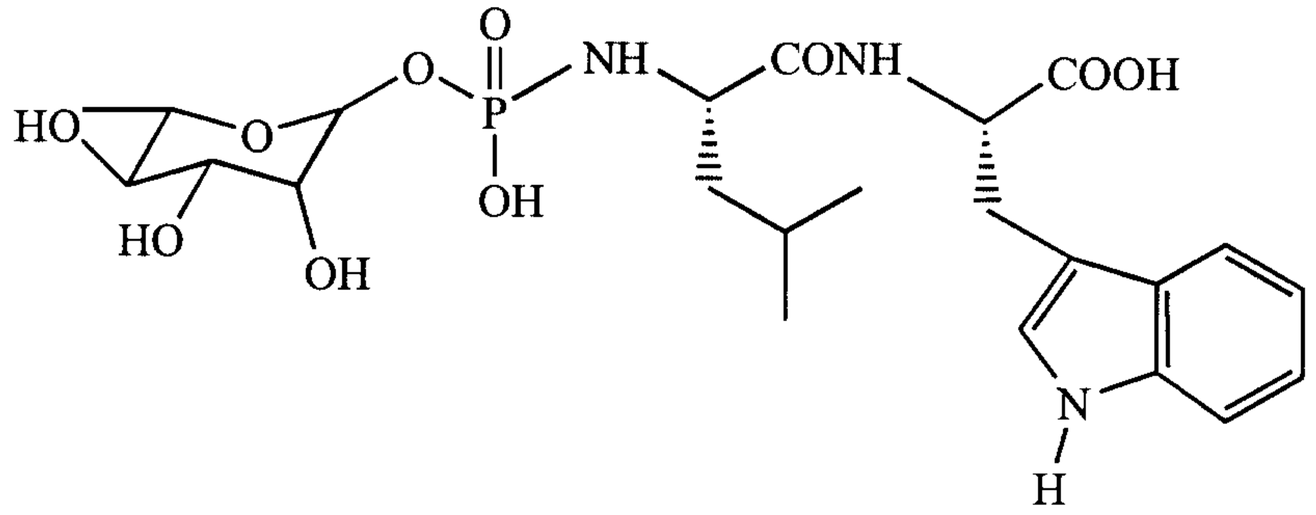
C

- un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements benzyloxy en groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, par hydrogénation catalytique,
- un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements acétoxy en groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, par réaction avec de l'hydroxyde de lithium ou de sodium.

composé de formule (I/a) :

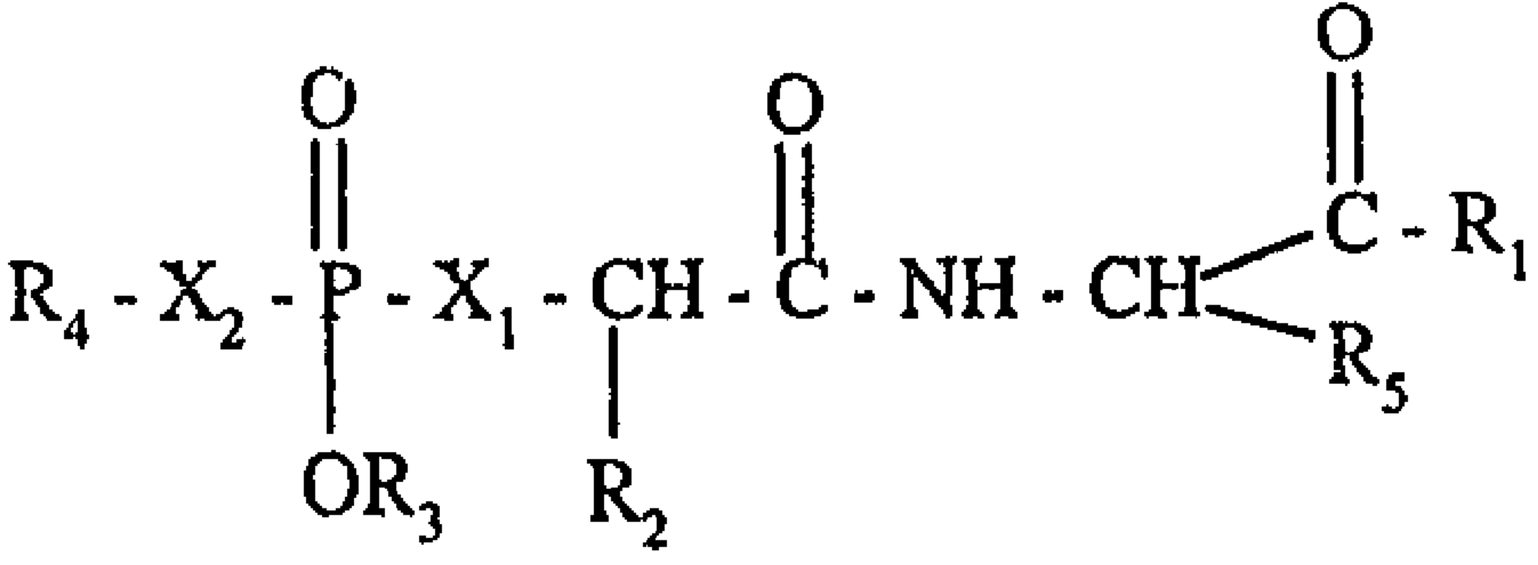
- dont on peut transformer le groupement R'_1 lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy en groupement hydroxy correspondant,
- que l'on peut purifier selon des techniques classiques de purification,
- dont on peut séparer les isomères selon des techniques classiques de séparation,
- et, que l'on peut transformer en sel d'acide ou de base correspondant.

6. Procédé de préparation selon la revendication 5 du phosphoramidon de formule :



7. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 contenant un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 utiles en tant qu'inhibiteur d'endotheline convertase.



(I)