



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/02/28
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/09/08
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/01/25
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/08/30
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/000446
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/092495
(30) Priorité/Priority: 2005/03/01 (FR0502043)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07F 9/30* (2006.01),
A61K 31/675 (2006.01), *C07F 9/32* (2006.01)

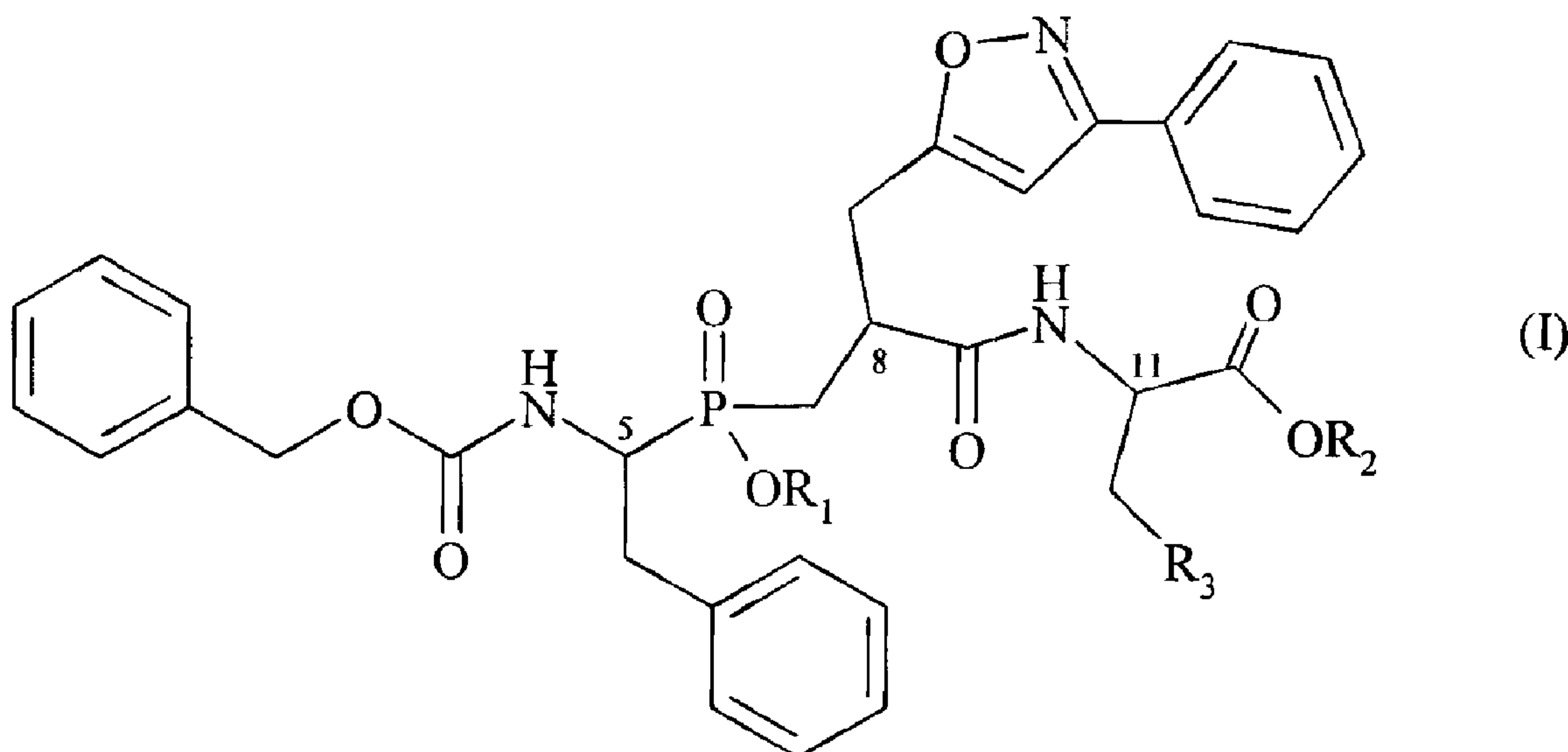
(72) Inventeurs/Inventors:
DIVE, VINCENT, FR;
JULLIEN, NICOLAS, FR;
SCALBERT, ELIZABETH, FR;
YIOTAKIS, ATHANASIOS, GR;
MAKARITIS, ANASTASIOS, GR

(73) Propriétaires/Owners:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR;
COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE (CEA), FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'AMINOACIDES PHOSPHINIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF PHOSPHINIC AMINO ACIDS, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME



(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides phosphiniques de formule (I), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent : dans laquelle : R_1 représente hydrogène, alkylcarbonyloxyalkyle, alkylcarbonylthioalkyle, R_2 représente hydrogène, alkylcarbonyloxyalkyle, arylcarbonylthioalkyle, arylalkyle éventuellement substituée, R_3 représente phényle éventuellement substitué, indolyle, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. ou R_1 peut également représenter un groupement alkyl (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, R_2 représente un groupement alkyl (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, lorsque R_3 représente un phényle substitué par un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats. Les nouveaux dérivés d'acides phosphiniques selon l'invention présentent la remarquable propriété d'inhiber à la fois l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE).



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
8 septembre 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/092495 A1(51) Classification internationale des brevets :
C07F 9/30 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
C07F 9/32 (2006.01)Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). **COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE (CEA)** [FR/FR];
31-33, rue de la Fédération, F-75752 Paris 15e (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000446

(72) Inventeurs; et

(22) Date de dépôt international :
28 février 2006 (28.02.2006)(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DIVE, Vincent** [FR/FR]; 13, rue des Pêcheurs, F-91120 Palaiseau (FR). **JULLIEN, Nicolas** [FR/FR]; 4, rue Coste, F-69300 Caluire & Caluire (FR). **SCALBERT, Elizabeth** [FR/FR]; 15, rue Rémusat, F-75016 Paris (FR). **YIOTAKIS, Athanasios** [GR/GR]; 7 Paradisou Street, Ag. Paraskevi, GR-153 42 Athenes (GR). **MAKARITIS, Anastasios** [GR/GR]; 27-29 Pythias Street, Kypseli, GR-113 64 Athenes (GR).

(25) Langue de dépôt : français

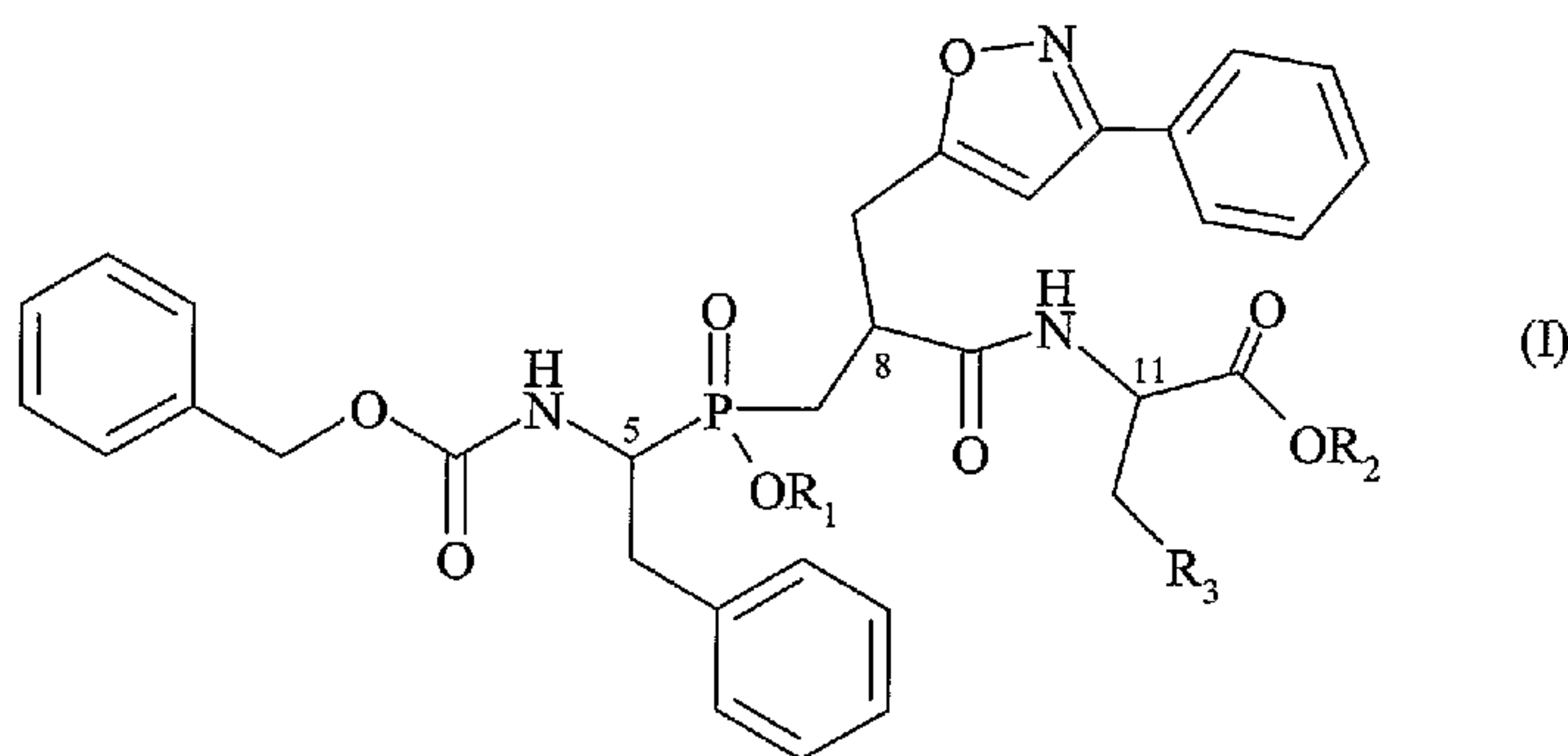
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0502043 1 mars 2005 (01.03.2005) FR(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF PHOSPHINIC AMINO ACIDS, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'AMINOACIDES PHOSPHINIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract: The invention relates to novel derivatives of phosphinic amino acids having formula (I), the preparation method thereof and pharmaceutical compositions containing same. According to the invention, R₁ represents hydrogen, alkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonylthioalkyl, R₂ represents hydrogen, alkylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthioalkyl, arylalkyl which is optionally substituted, and R₃ represents optionally-substituted phenyl, indolyl, the isomers thereof and the pharmaceutically-acceptable base or acid addition salts of same. Alternatively, R₁ can also represent a linear or branched (C₁-C₆) alkyl group, R₂ represents a linear or branched (C₁-C₆) alkyl group when R₃ represents a phenyl substituted by a hydroxy group, the enantiomers, diastereoisomers and the pharmaceutically-acceptable base addition salts thereof and the hydrates and solvates of same. The inventive novel derivatives of phosphinic amino acids are characterised by their ability to inhibit both the angiotensin conversion enzyme and the endothelin conversion enzyme.(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides aminés phosphiniques de formule (I), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent : dans laquelle : R₁ représente hydrogène, alkylcarbonyloxyalkyle, alkylcarbonylthioalkyle, R₂ représente hydrogène, alkylcarbonyloxyalkyle, arylcarbonylthioalkyle, arylalkyle éventuellement substituée, R₃ représente phényle éventuellement substitué, indolyle, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. ou R₁ peut également représenter un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, R₂ représente un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, lorsque R₃ représente un phényle substitué par un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/092495 A1

WO 2006/092495 A1



(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats. Les nouveaux dérivés d'acides aminés phosphiniques selon l'invention présentent la remarquable propriété d'inhiber à la fois l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE).

- 1 -

**NOUVEAUX DERIVES D'AMINOACIDES PHOSPHINIQUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides aminés phosphiniques, leur
5 procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les nouveaux dérivés d'acides aminés phosphiniques selon l'invention présentent la remarquable propriété d'inhiber à la fois l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE).

La balance existant entre les peptides vasoactifs, vasoconstricteurs (angiotensine II, endothéline 1) d'une part et vasodilatateurs (facteurs natriurétiques, bradykinine) d'autre
10 part, constitue un élément majeur de régulation de la pression artérielle.

La synthèse et la dégradation de ces peptides sont sous le contrôle de diverses enzymes parmi lesquelles trois métalloprotéases à zinc semblent jouer un rôle prépondérant :

- l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) qui d'une part transforme l'angiotensine
15 I, un décapeptide inactif, en angiotensine II, un octapeptide actif, et d'autre part dégrade la bradykinine en peptides inactifs,

- l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) qui clive la big-endothéline 1 en endothéline 1 et semble participer dans de moindres proportions à la dégradation de la bradykinine,

20 - l'endopeptidase neutre (EPN) qui inactive le peptide atrial natriurétique (ANP ou Atrial Natriuretic Peptide) et la bradykinine en peptides inactifs.

L'angiotensine II est un octapeptide vasoconstricteur et antinatriurétique. Les endothélines sont des polypeptides vasoconstricteurs et antinatriurétiques d'une vingtaine d'acides aminés comportant deux ponts disulfures reliant des résidus de cystéine. La bradykinine est

5

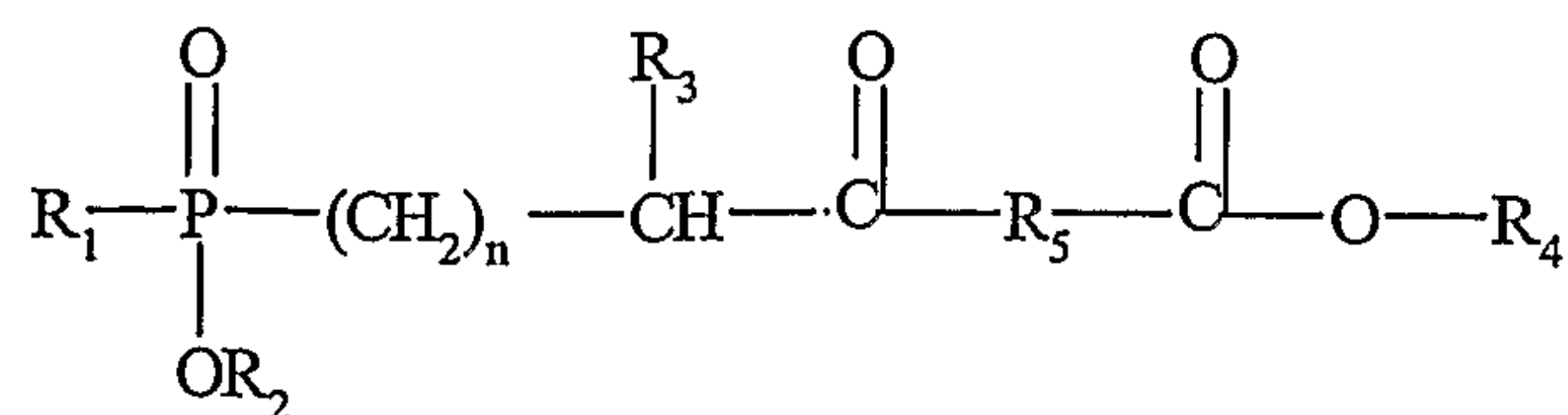
10

15

De nombreux produits possédant l'une ou l'autre de ces activités sont connus.

20

Des inhibiteurs sélectifs de l'ECA utilisés comme anti-hypertenseurs depuis des années sont décrits dans le brevet US 4 396 772. Les composés décrits admettent pour formules :



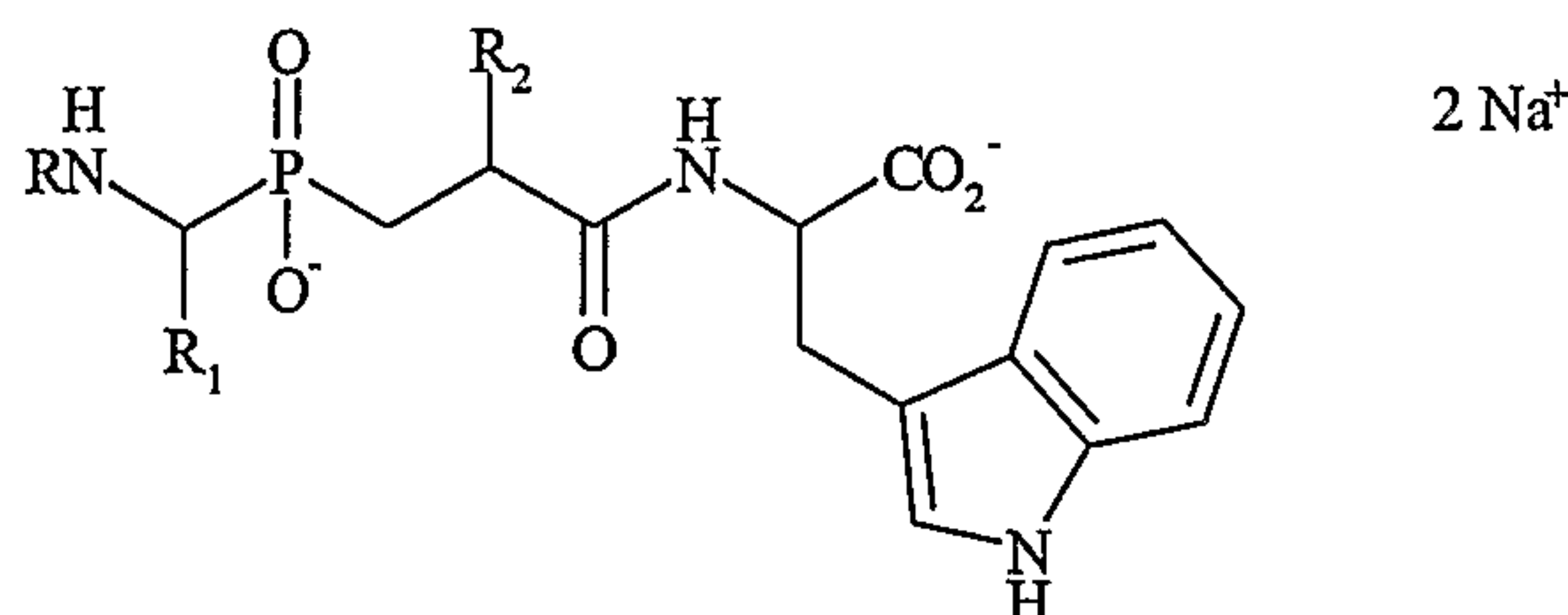
Les composés décrits admettent pour formules :

- $$\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}_1)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_1)\text{A}$$

- $$\begin{array}{c}
 R_1 & R_2 \\
 & \diagdown \quad / \\
 R_6 - N & - C - P(=O)(OR) - (\sim)_n - C(R_3)(R_4) - C(=O) - A_1 - R_5 \\
 | & \\
 H &
 \end{array}$$

$$\begin{array}{ccccccc} \text{O} & & \text{R}_1 & & & & \\ \parallel & & | & & & & \\ \text{R}_2 - \text{P} - (\text{CX}_2)_m - \text{C} - \text{CO} - \text{N} - \text{CH} - \text{COOH} \\ | & & \text{H} & & | & & | \\ \text{OH} & & & & \text{H} & & \text{CH}_2 - \text{R} \end{array}$$

Dans *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, 1996, 6(11), 1257-1260, sont décrits des dérivés de l'acide phosphinique possédant une activité inhibitrice mixte ECA/EPN utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Ces composés admettent pour formule :



Ces molécules présentent une efficacité antihypertensive supérieure à celles des inhibiteurs

- 4 -

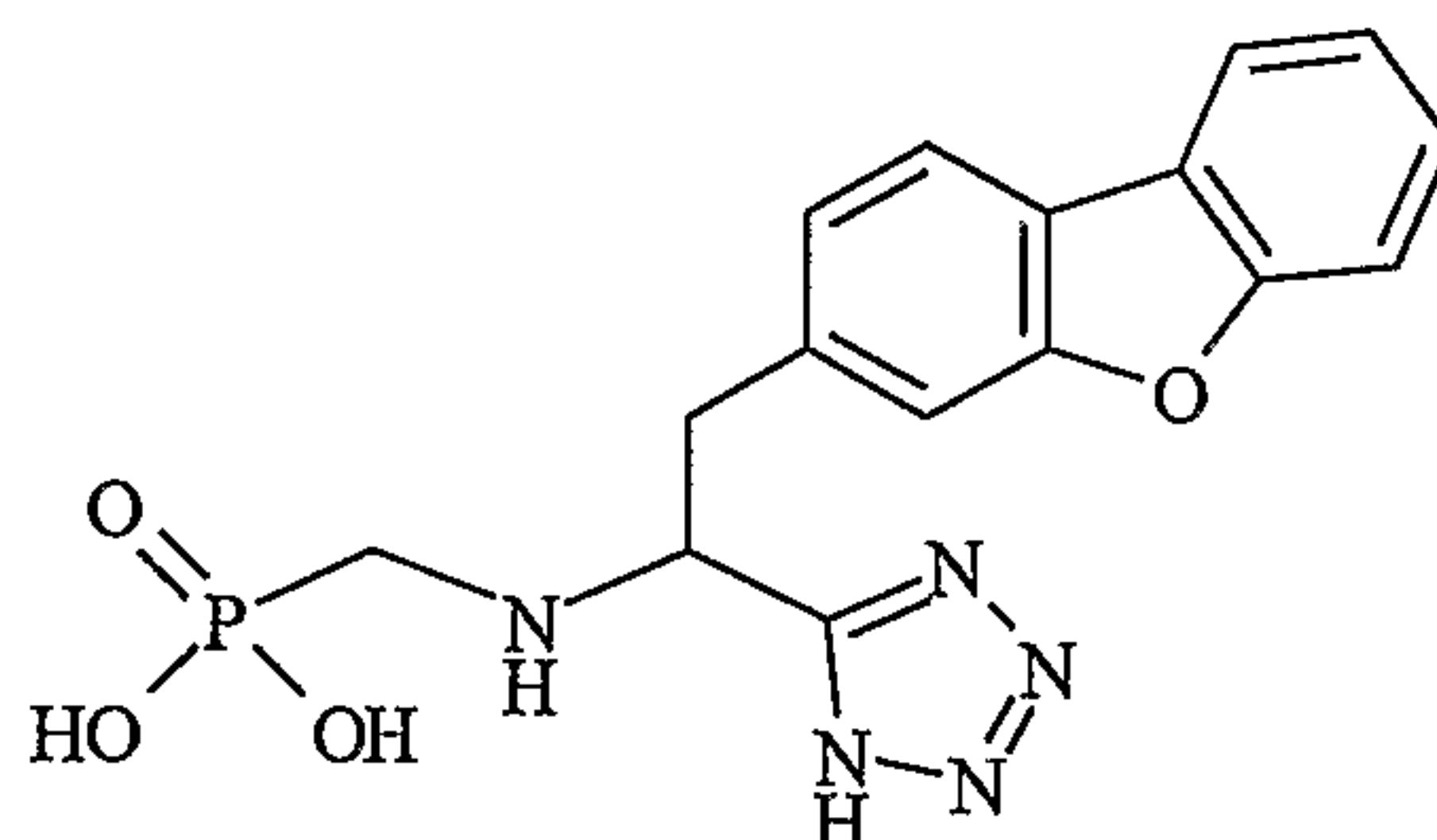
sélectifs de l'ECA. Néanmoins elles présentent des effets secondaires majeurs, notamment à titre d'angioédème, vraisemblablement en relation avec un excès de bradykinine (*Trends in Pharmacological Sci.*, 2001, 22, 106-109 ; *The Lancet*, 2001, 358, 1525-1532). Ceci a conduit à l'interruption du développement clinique des inhibiteurs mixtes ECA/EPN les plus avancés comme l'omapatrilate (*Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2, 1414-1422).

Les propriétés pharmacologiques des inhibiteurs mixtes ECA/EPN décrits dans l'art antérieur négligent le rôle cardiovasculaire majeur du système endothéline (*Journal of Hypertension*, 1998, 16(8), 1081-1098) ainsi que l'implication de l'EPN dans la dégradation de l'endothéline-1 (*J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 14150-14155). Ainsi, le traitement par des inhibiteurs mixtes ECA/EPN a pour conséquence l'augmentation du taux d'endothéline-1 qui à long terme, peut se révéler néfaste aux bénéfices thérapeutiques attendus.

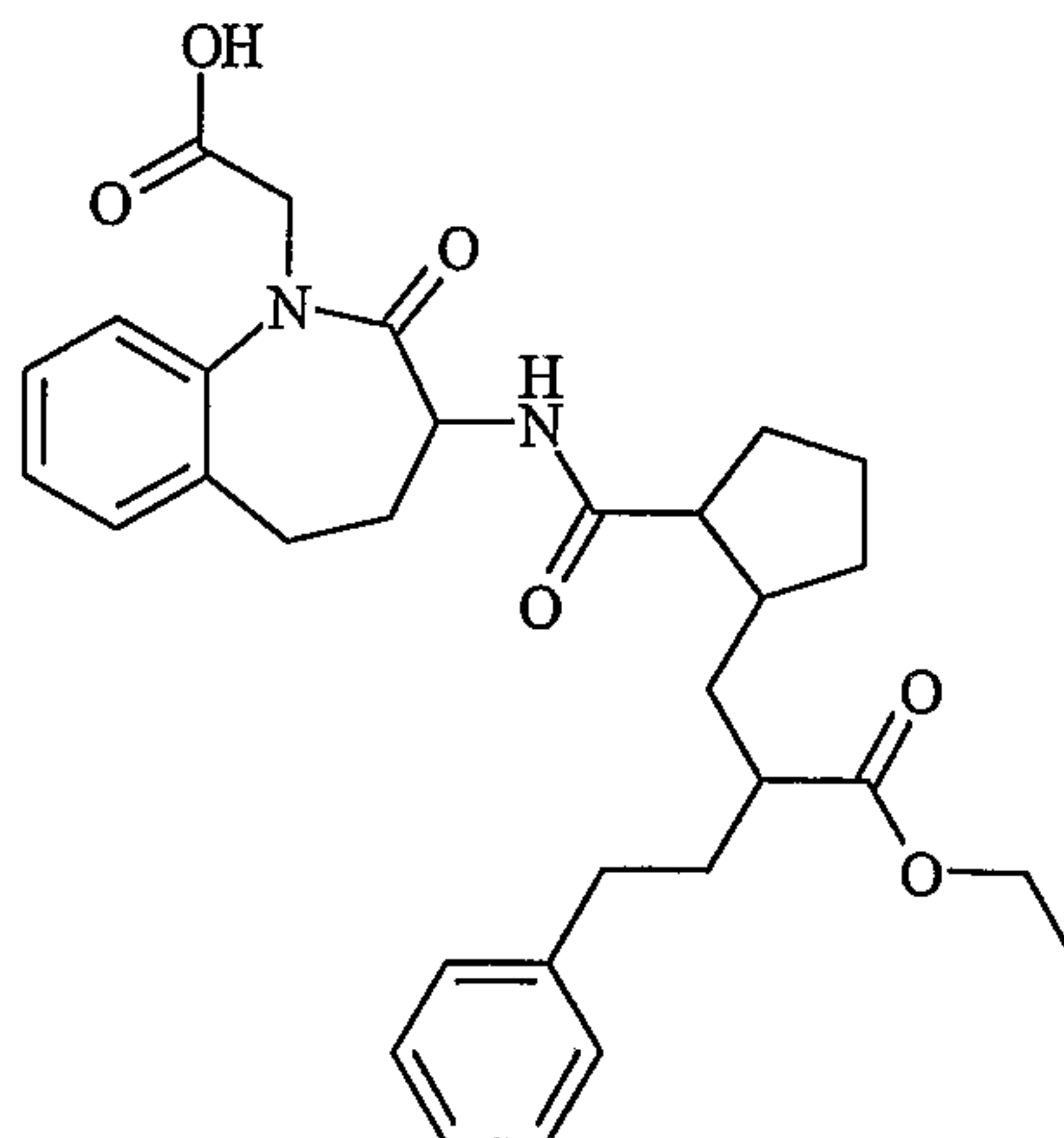
Enfin des inhibiteurs mixte ECE/EPN sont décrits dans *Life Sciences*, 2000, 67(9), 1025-1033 et *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 358 (1, suppl 1) : R 513-514 (Abstr).

Ces composés ont pour formules :

- pour *Life Sciences*



- pour *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*



L'intérêt d'avoir des inhibiteurs mixtes ECE/EPN est de diminuer le taux d'endothéline

- 5 -

tout en augmentant le taux de peptides natriurétiques et ainsi obtenir un effet additif ou synergique bénéfique pour le traitement des maladies cardiovasculaires et rénales.

Néanmoins l'EPN étant l'un des acteurs les plus importants de la dégradation de la bradykinine *in vivo*, l'arrêt clinique des inhibiteurs ECA/EPN a également clairement
5 invalidé le développement des autres inhibiteurs multiples de vasopeptidases combinant une inhibition de l'EPN, à savoir les inhibiteurs mixtes ECE/EPN ou triples ECE/ECA/EPN.

En revanche, l'alternative des inhibiteurs mixtes ECA/ECE reste prometteuse laissant
10 présager d'une efficacité cardiovasculaire majorée et d'une bonne sécurité d'emploi. Ces molécules devraient permettre de diminuer la formation des deux peptides vasoconstricteurs puissants que sont l'angiotensine II et l'endothéline-1 et d'augmenter raisonnablement les taux de bradykinine.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les systèmes angiotensinergique et endothélinergique fonctionnent certes de façon indépendante mais aussi de façon
15 interactive. Ce "crosstalk" existant entre les deux systèmes a été étudié sur le plan expérimental mais également sur le plan clinique. Le rôle de l'endothéline 1, comme médiateur de certains effets cardiovasculaires de l'angiotensine II a été tout particulièrement exploré (*Hypertension*, 1997, 30, 29-34 ; *Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 300-307 ; *Hypertension*, 2002, 40, 840-846 ; *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2003, 30, 278-283
20 ; *Hypertension*, 2002, 39, 715-720 ; *Hypertension*, 2003, 42, 825-830 ; *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2003, 13, 1093-1096).

L'ensemble des données obtenues suggère que l'inhibition d'un des systèmes engendre une hyperactivité de l'autre système, ce qui est en faveur de l'approche "inhibition mixte" pour
25 renforcer le potentiel thérapeutique de chacune des deux propriétés, en évitant ces contre-régulations.

Enfin, la preuve du concept inhibition mixte ECA/ECE c'est-à-dire le bénéfice thérapeutique attendu de cette approche a été à ce jour analysé sur le plan expérimental, dans trois axes thérapeutiques : l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et la

- 6 -

protection rénale. La preuve du concept a généralement été réalisée en combinant deux molécules sélectives; d'une part un inhibiteur sélectif de l'ECA ou un bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II pour le blocage du système angiotensinergique et d'autre part un bloqueur des récepteurs ET_A de l'endothéline 1 ou un bloqueur mixte des récepteurs ET_A/ET_B de l'endothéline 1 ou dans de rares cas un ECE inhibiteur, pour le blocage endothélinergique.

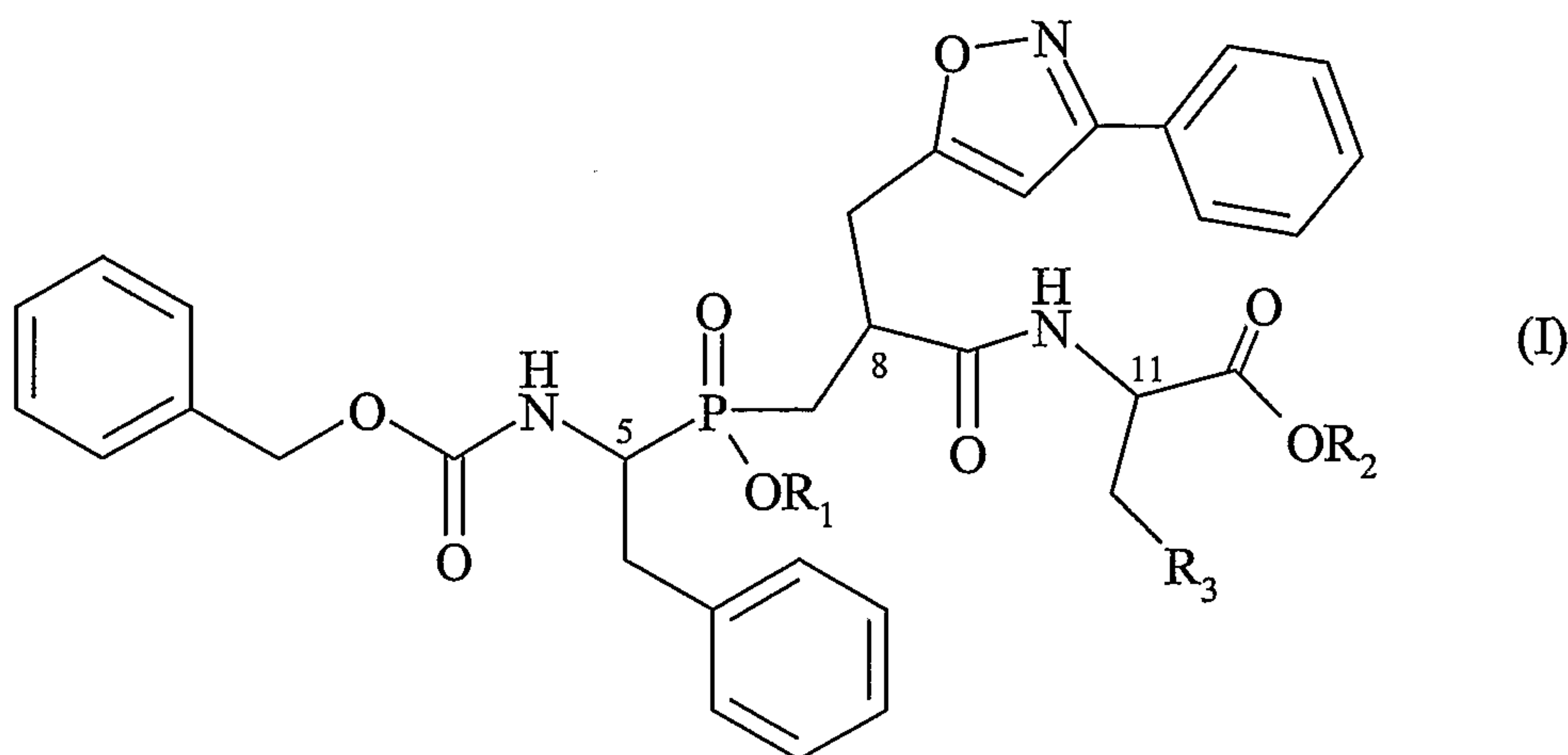
Cette littérature supporte largement le concept. Les bénéfices thérapeutiques sont mis en évidence chez l'animal que ce soit sur le plan structural ou sur le plan fonctionnel dans l'hypertension artérielle (*J Cardiovasc Pharmacol.*, 2000, 36, S337-S341 ; *Clin Sci.*, 2002, 103, 363S-366S ; *Am J Hypertens.*, 2003, 16, 324-328) et l'insuffisance cardiaque (*Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 85-94 ; *Circulation*, 2002, 106, 1159-1164). La protection de certains organes cibles tels le rein et le cerveau est fortement anticipée (*J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, 2572-2584).

La transposition clinique de l'ensemble de ces résultats précliniques pourrait être un plus grand nombre de patients normalisés par le traitement mixte. Il est probable qu'à ce bénéfice "tensionnel" s'ajoutera sur le long terme une meilleure protection des organes cibles de l'hypertension artérielle (ie prévention du "target organ damage" aux niveaux cardiovasculaire, rénal et cérébral) ainsi que des effets favorables sur certains facteurs de risque, prévenant ainsi les complications de l'hypertension artérielle.

La présente invention a pour objet de fournir de nouveaux composés qui se comportent comme des inhibiteurs mixtes ECA/ECE sans exercer aucune inhibition sur l'EPN.

Ainsi, les composés de la présente invention sont très efficaces dans le traitement des hypertensions artérielles et leurs complications comprenant les hypertensions artérielles pulmonaires, des ischémies myocardiques, de l'angine de poitrine, des insuffisances cardiaques, des vasculopathies, néphropathies, rétinopathies diabétiques, de l'athérosclérose et de la resténose post-angioplastie, des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, des maladies cérébrovasculaires comprenant le stroke et les hémorragies sous arachnoïdiennes, des ischémies périphériques.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyl(C₁-C₆)carbonyloxyalkyl(C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, la partie alkyle pouvant être linéaire ou ramifiée, ou alkyl(C₁-C₆)carbonylthioalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié, la partie alkyle pouvant être linéaire ou ramifiée,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyl(C₁-C₆)carbonyloxyalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié, la partie alkyle pouvant être linéaire ou ramifiée, arylcarbonylthioalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié, arylalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié éventuellement substitué sur sa partie aryle par un groupement alkyl(C₁-C₆)carbonyloxy,

R₃ représente un phényle éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou R₃ représente un groupement 3-indolyle,

ou

R₁ peut également représenter un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, R₂ représente un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, lorsque R₃ représente un phényle substitué par un groupement hydroxy,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats.

- 8 -

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

Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés pour lesquels R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène.

- 5 Selon une deuxième variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés pour lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement phényle substitué par un groupement hydroxy.

- Selon une troisième variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés pour lesquels R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement phényle substitué par un groupement hydroxy.
- 10

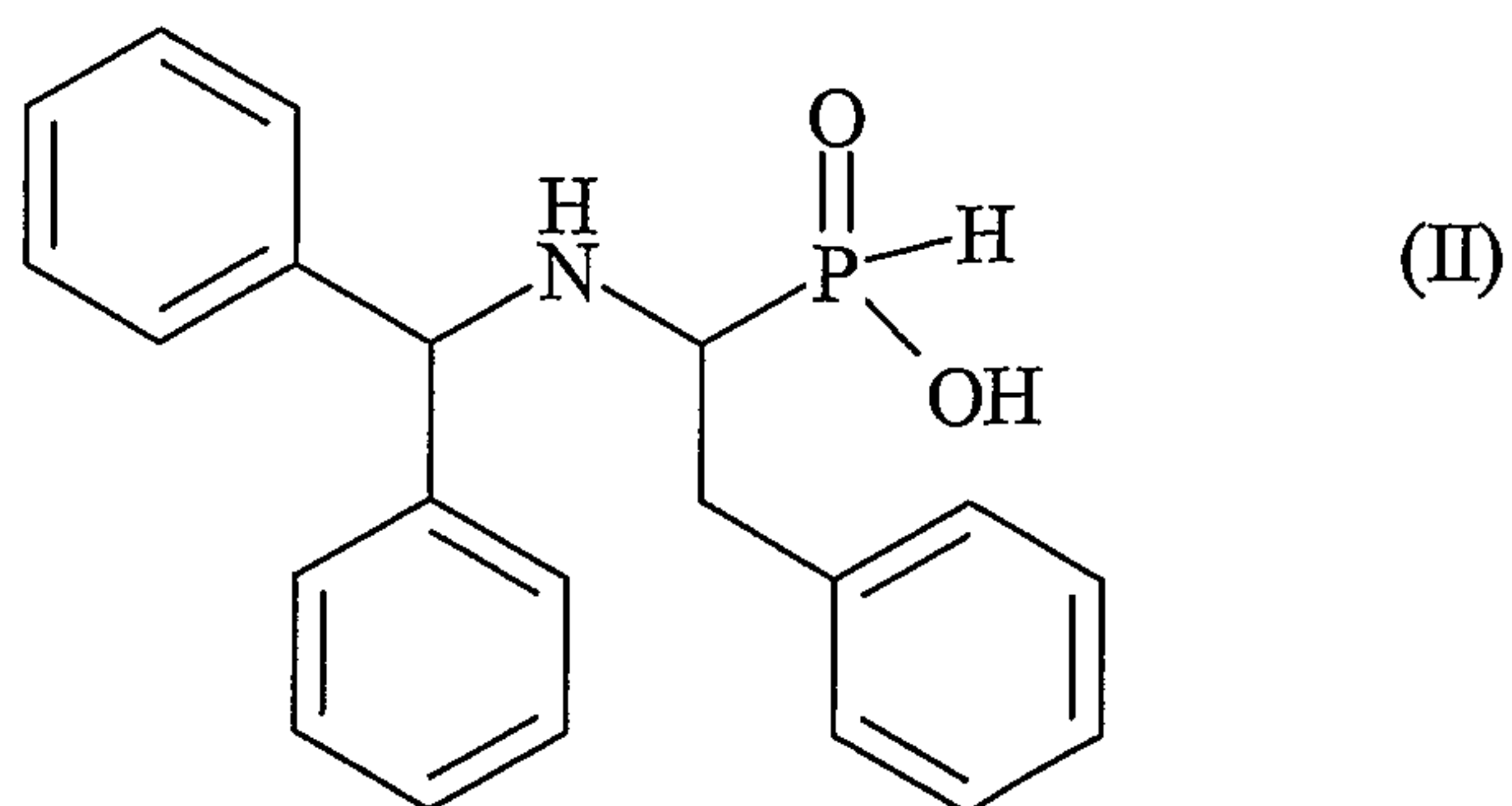
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement :

- acide (5*R*,8*R*,11*S*)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide,
- 15 - acide (5*R*,8*R*,11*S*)-5,11-dibenzyl-6-hydroxy-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide,
- acide (5*R*,8*R*,11*S*)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide.

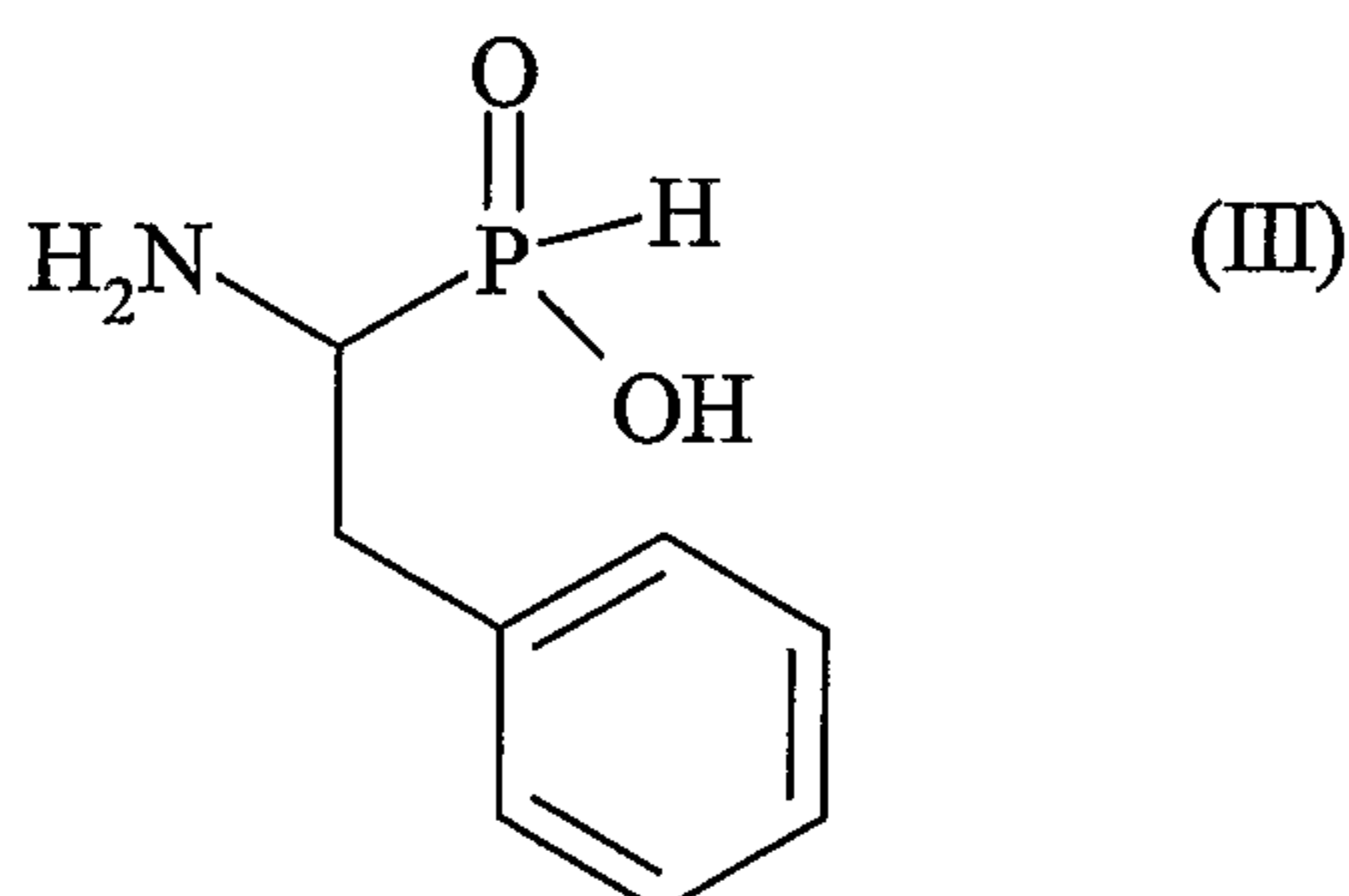
- 20 Les énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base, pharmaceutiquement acceptable, des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

- La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le chlorure de diphénylméthanamine que l'on fait réagir avec du phénylacétaldéhyde en présence d'acide
- 25 phosphonique, H₃PO₂, et d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (II) :

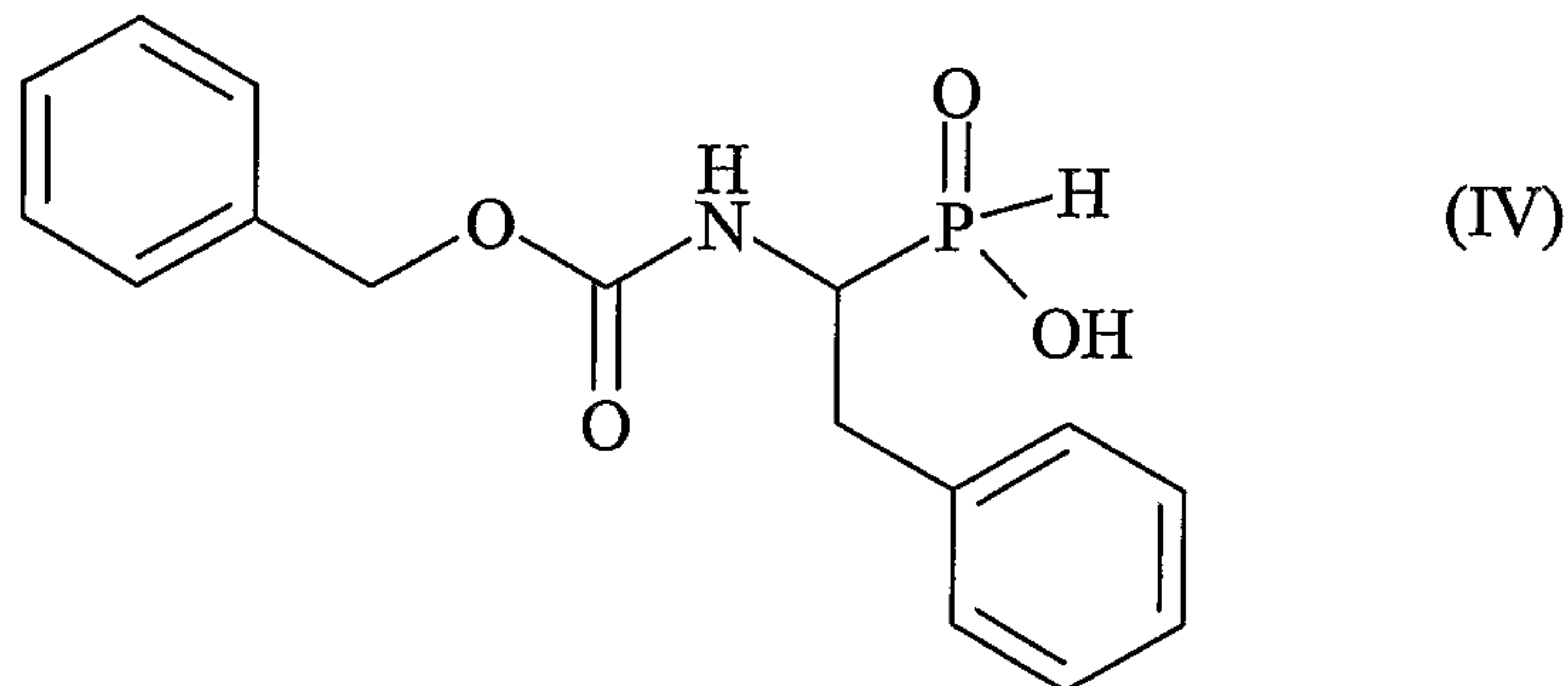
- 9 -



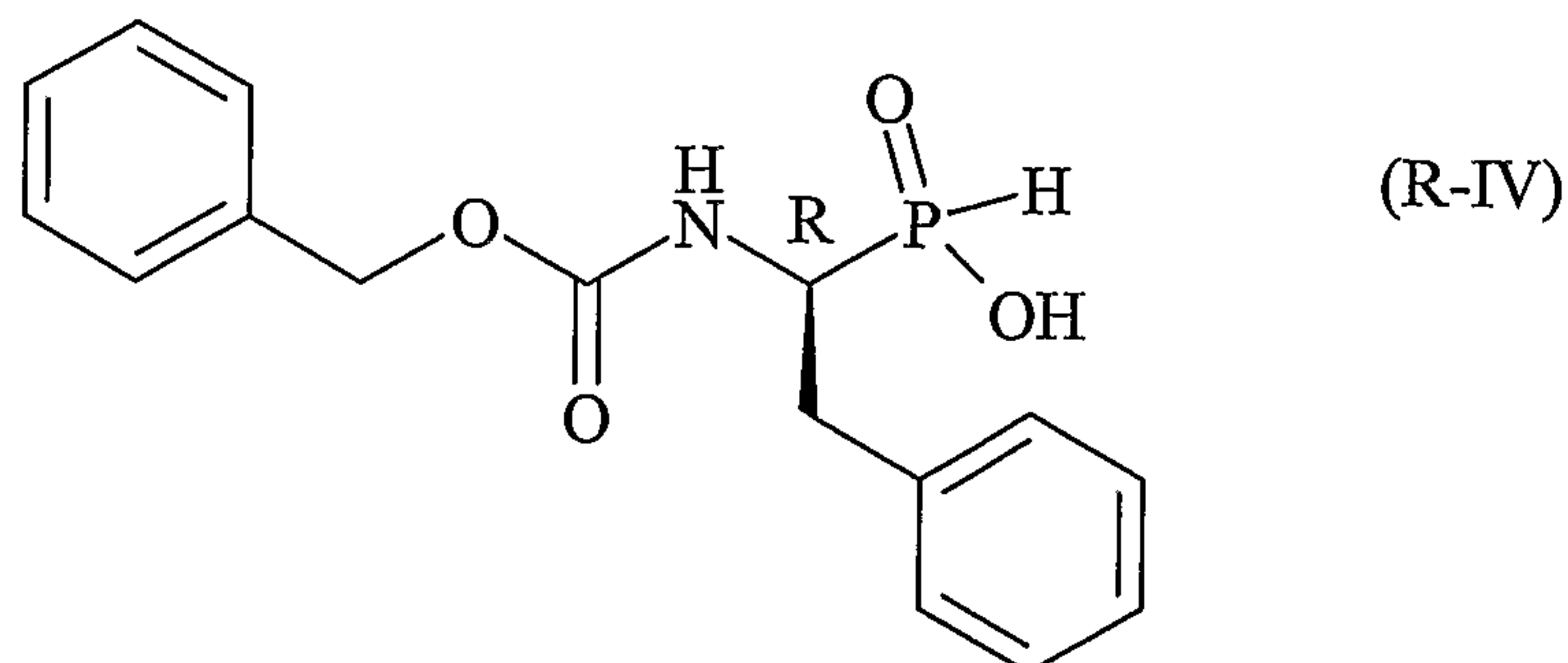
composé de formule (II) qui est soumis à l'action d'acide bromhydrique aqueux, pour conduire au composé de formule (III) :



- 5 composé de formule (III) que l'on fait réagir avec du chloroformiate de benzyle en milieu basique, pour conduire au composé de formule (IV) :

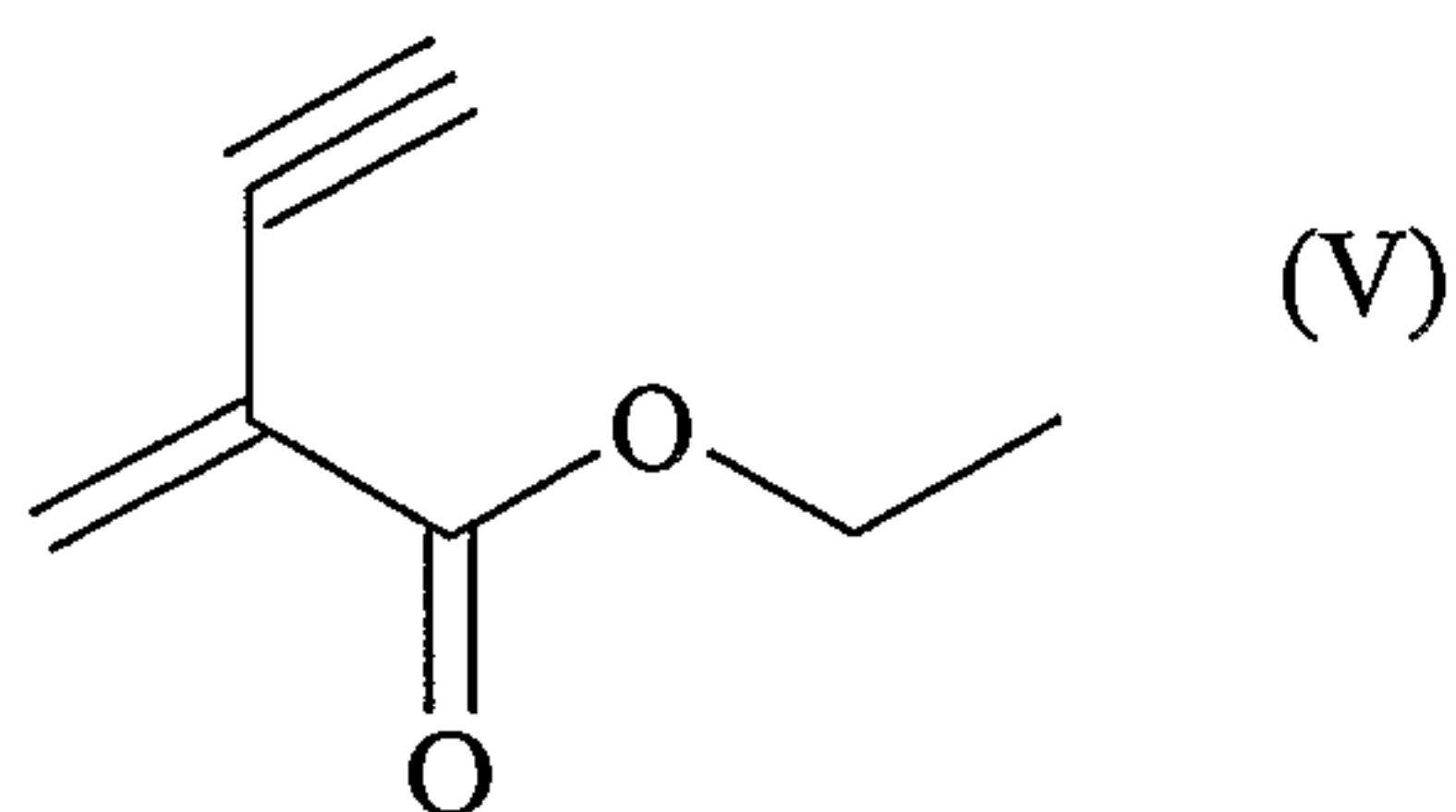


composé de formule (IV) qui est mis en présence de R-(+)-N,N-(phényl)(éthyl)amine puis soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (R-IV),
 10 énantiomère R du composé de formule (IV) :

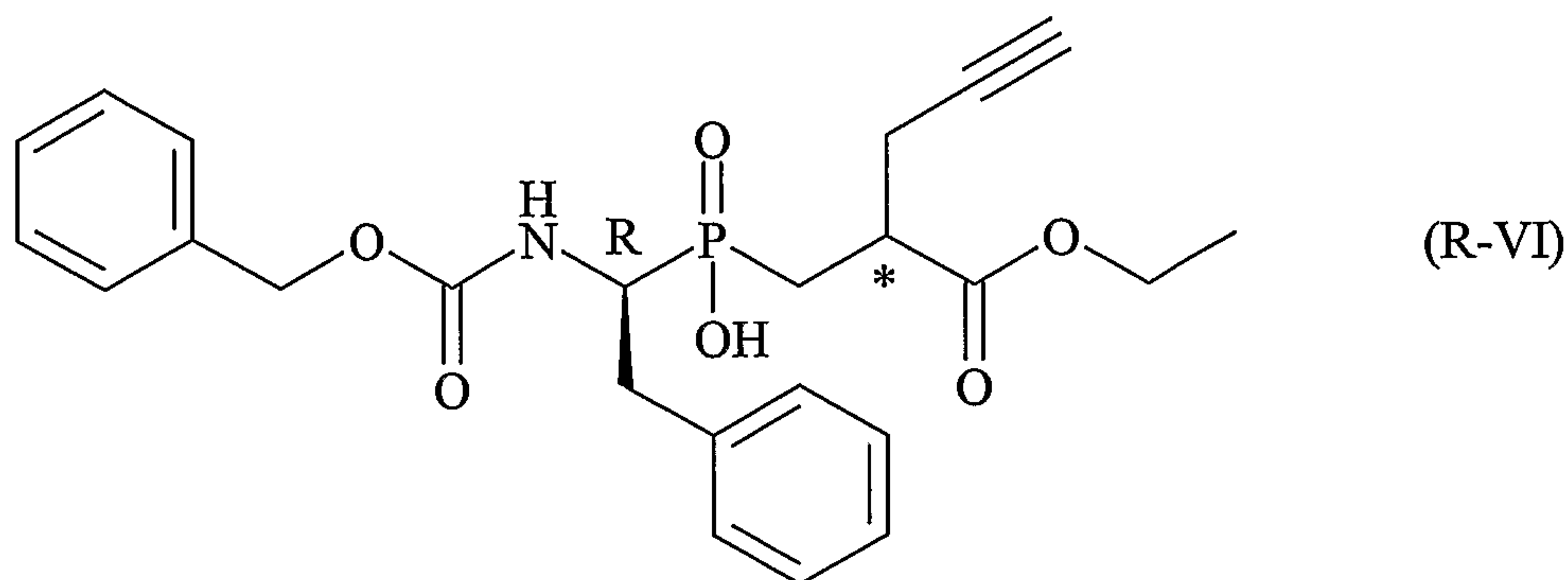


composé de formule (R-IV) que l'on fait réagir, en présence de 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane, avec un composé de formule (V) :

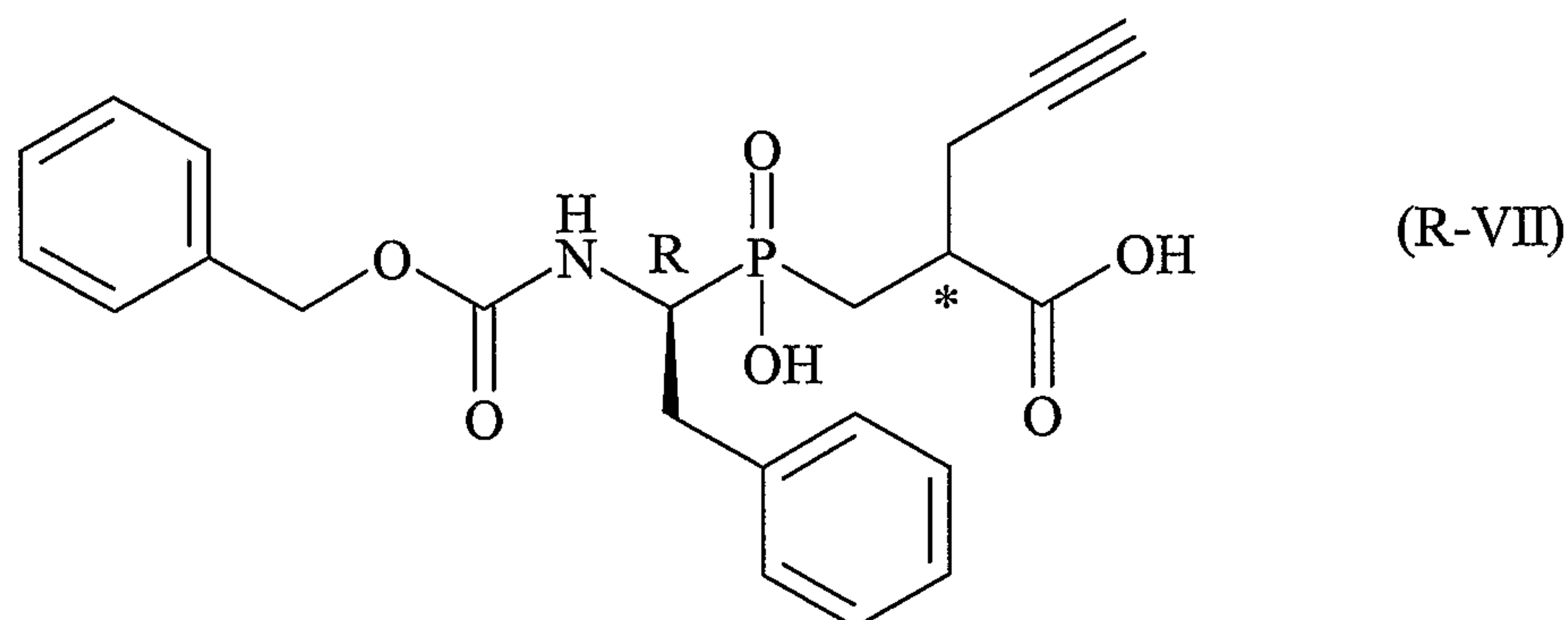
- 10 -



pour conduire au composé de formule (R-VI) :

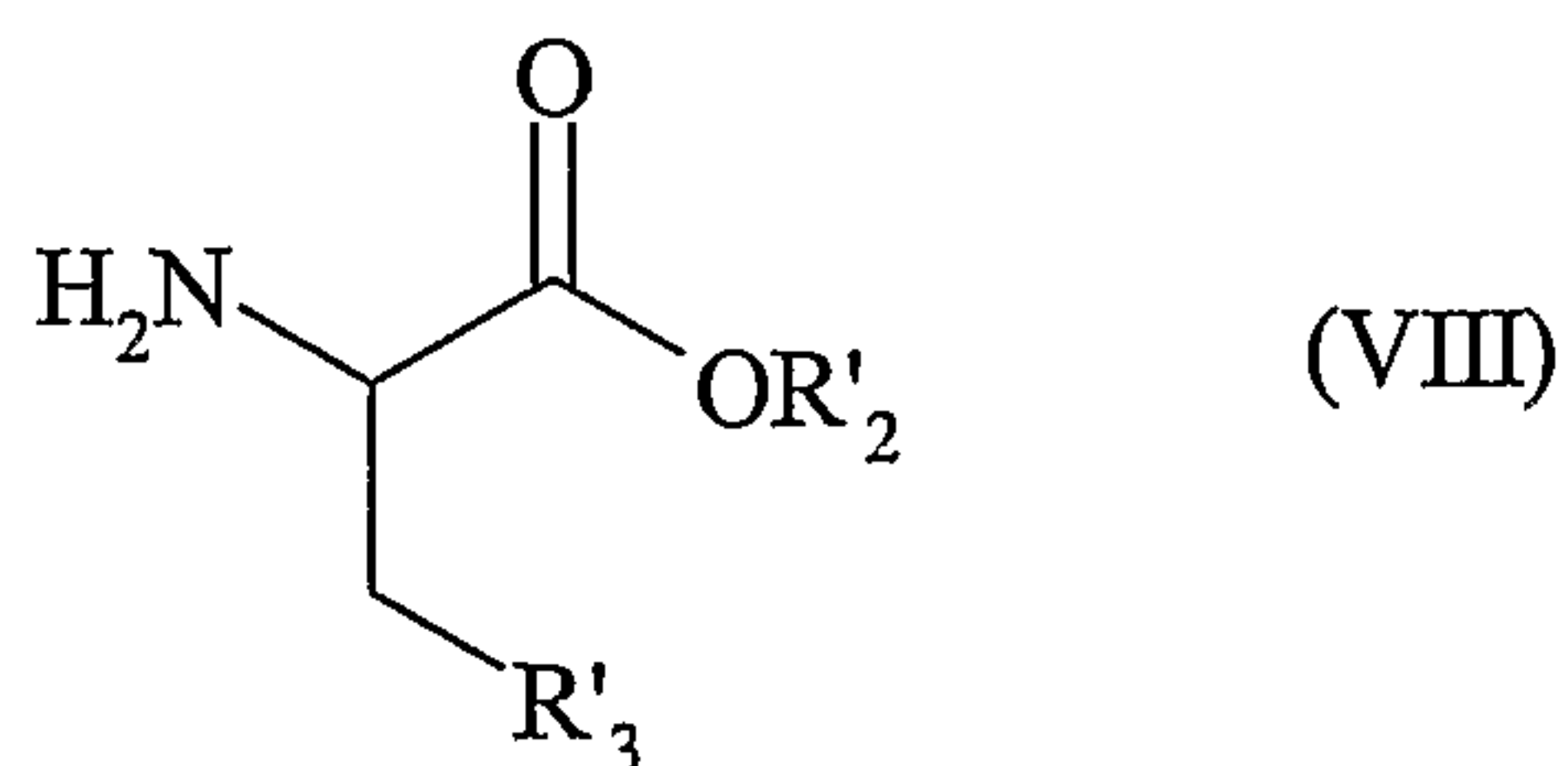


composé de formule (R-VI) que l'on fait réagir avec une solution d'hydroxyde de sodium,
5 pour conduire au composé de formule (R-VII) :



composé de formule (R-VII) qui est soumis :

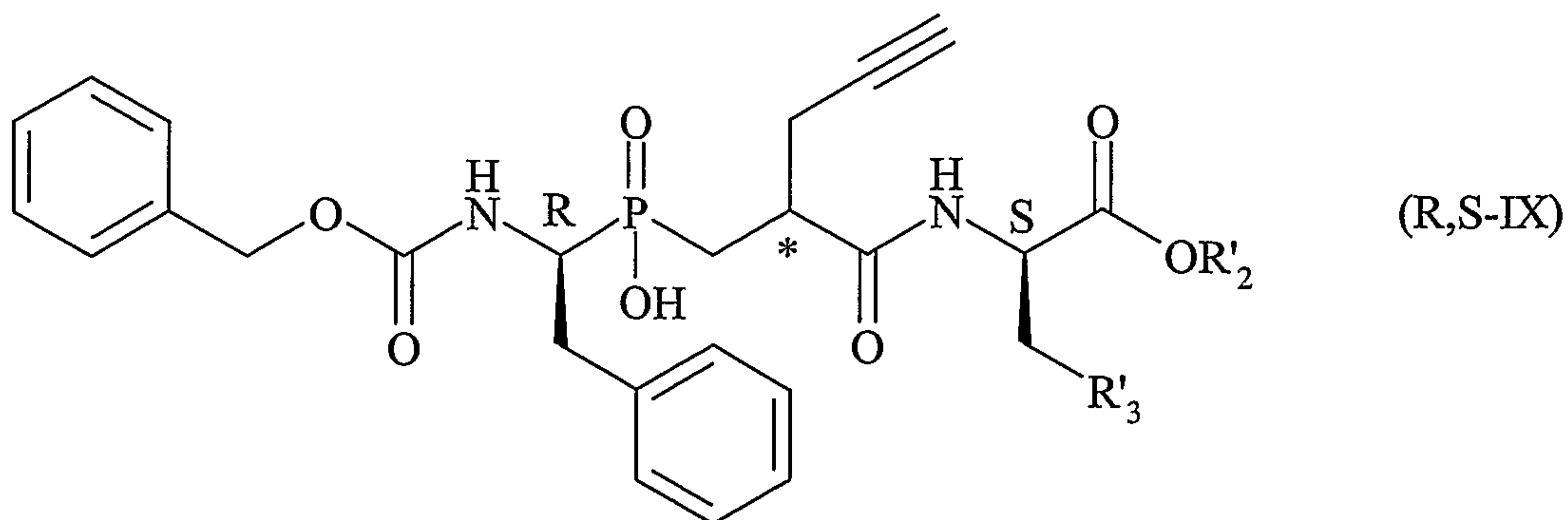
- 1) soit à l'action d'un composé de formule (VIII), en présence de diisopropyléthylamine, de 1-hydroxybenzotriazole et de chlorure de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl] carbodiimide :



dans laquelle R'₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et R'₃ représente un groupement choisi parmi 3-indolyle ou phényle éventuellement substitué par un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

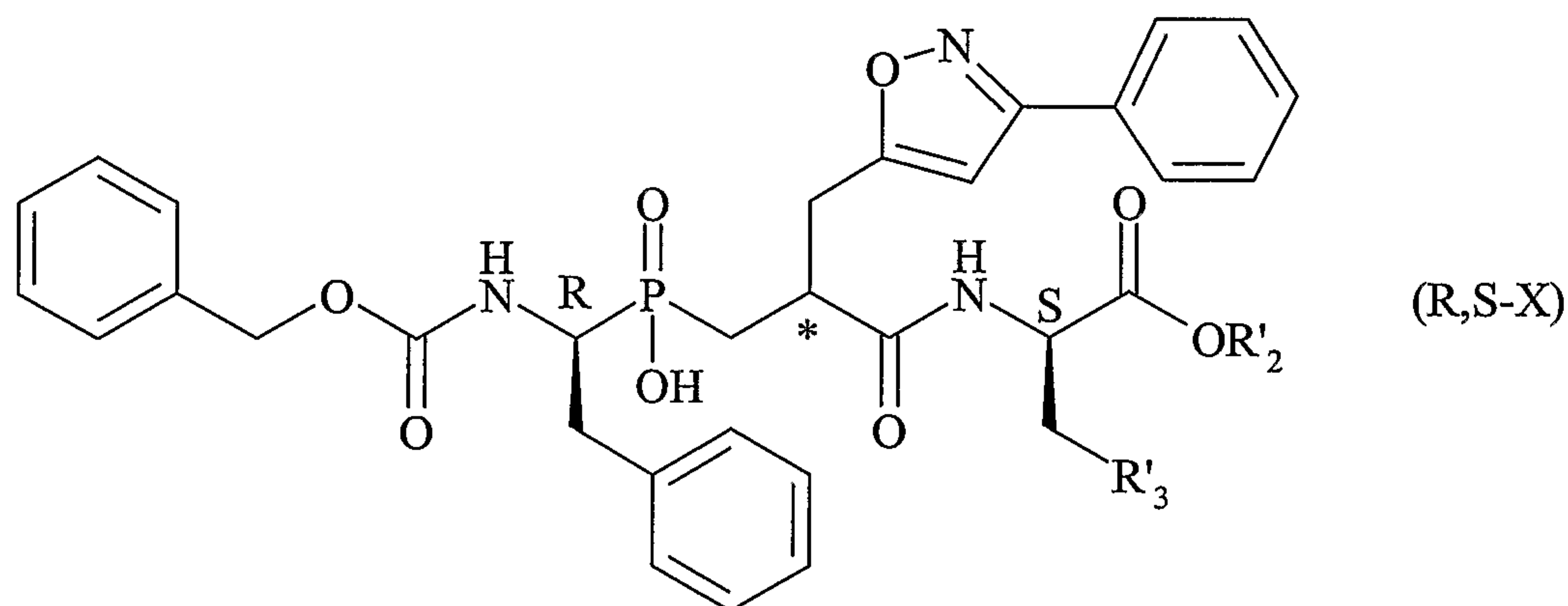
- 11 -

pour conduire au composé de formule (R,S-IX) :



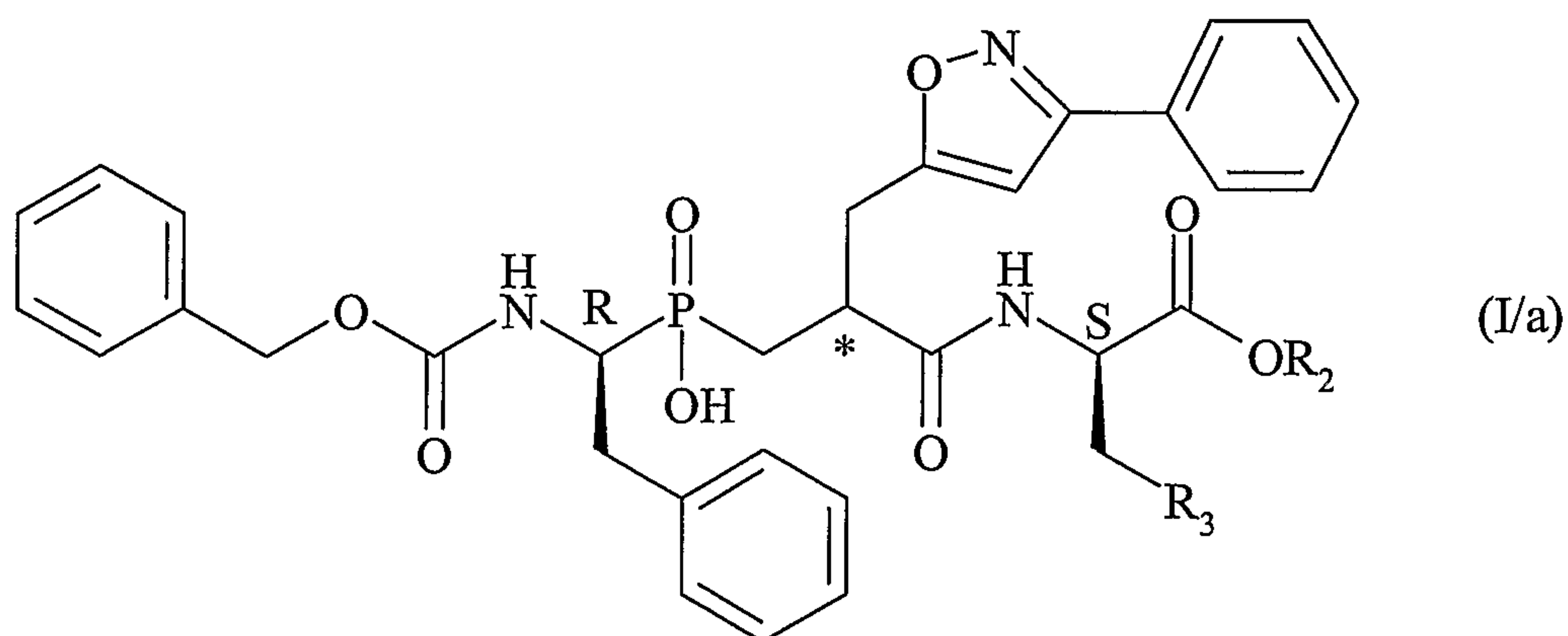
dans laquelle R'2 et R'3 sont tels que définis précédemment,

composé de formule (R,S-IX) que l'on fait réagir avec du benzaldoxime en présence de N-chlorosuccinimide en milieu basique, pour conduire au composé de formule (R,S-X) :



dans laquelle R'2 et R'3 sont tels que définis précédemment,

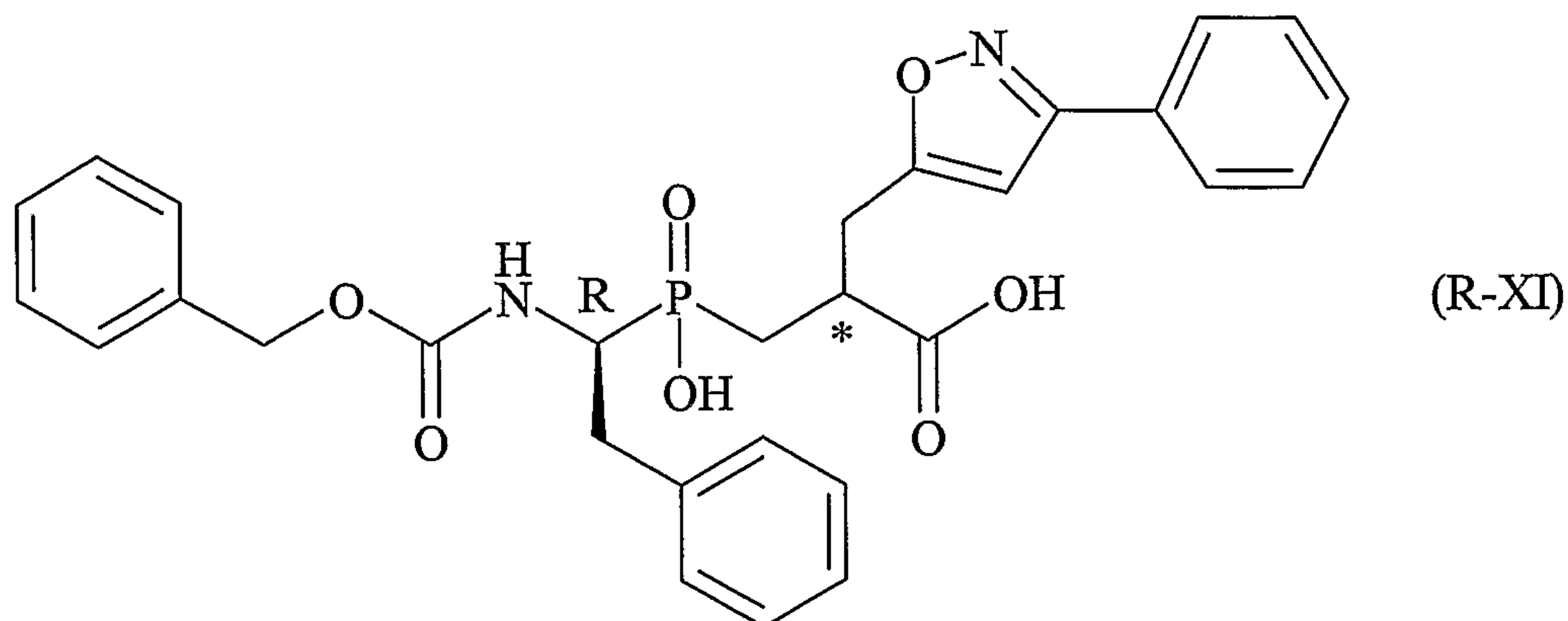
composé de formule (R,S-X) qui est placé en milieu acide, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R2 et R3 sont tels que définis dans la formule (I),

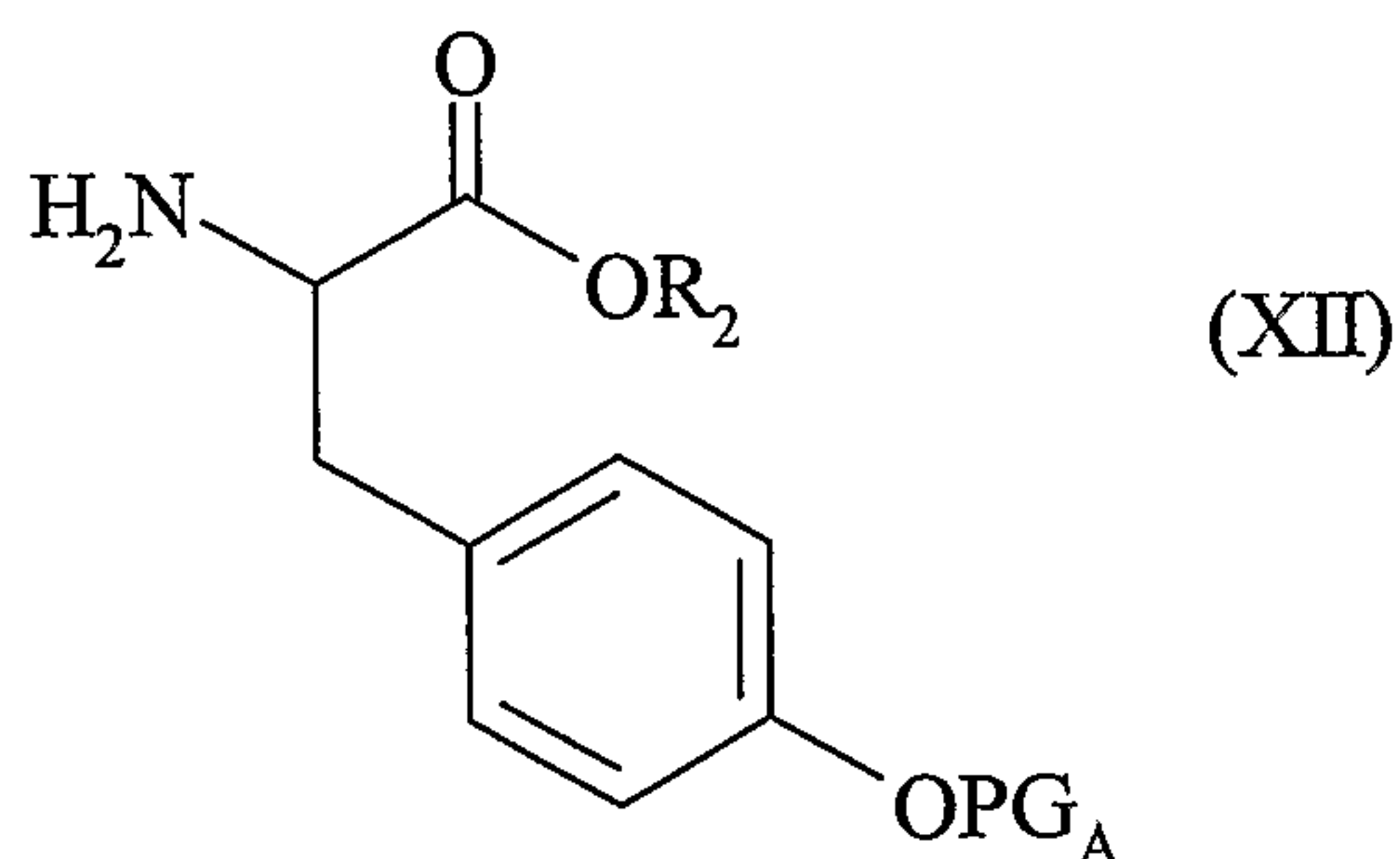
- 12 -

2) soit aux mêmes conditions que le composé de formule (R,S-IX), pour conduire au composé de formule (R-XI) :

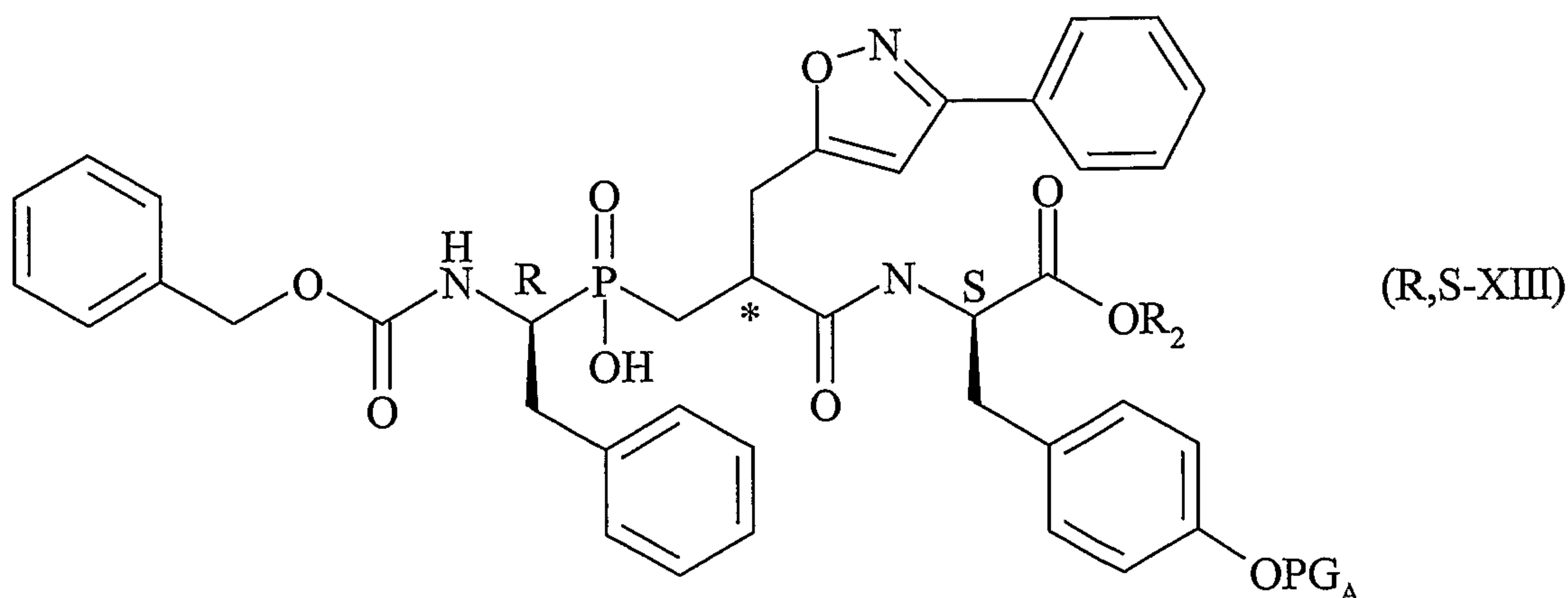


composé de formule (R-XI) qui est soumis :

5 A/ soit à l'action d'un composé de formule (XII), en présence de diisopropyléthylamine, de 1-hydroxybenzotriazole et de chlorure de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl] carbodiimide :



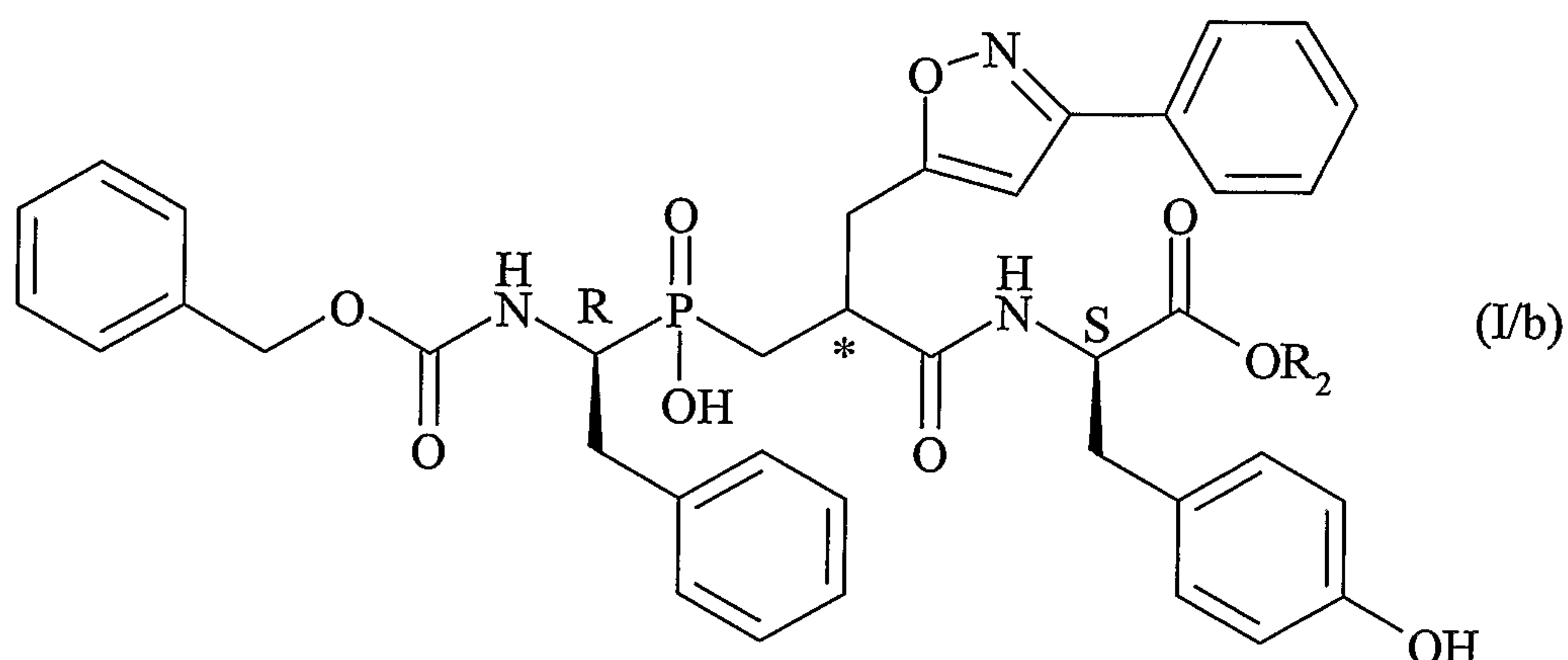
10 dans laquelle R₂ est tel que défini précédemment et PG_A représente un groupement protecteur de la fonction phénol (T. W. Greene, "Protective Group in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New-York, 1981) bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (R,S-XIII) :



dans laquelle R₂ et PG_A sont tels que définis précédemment,

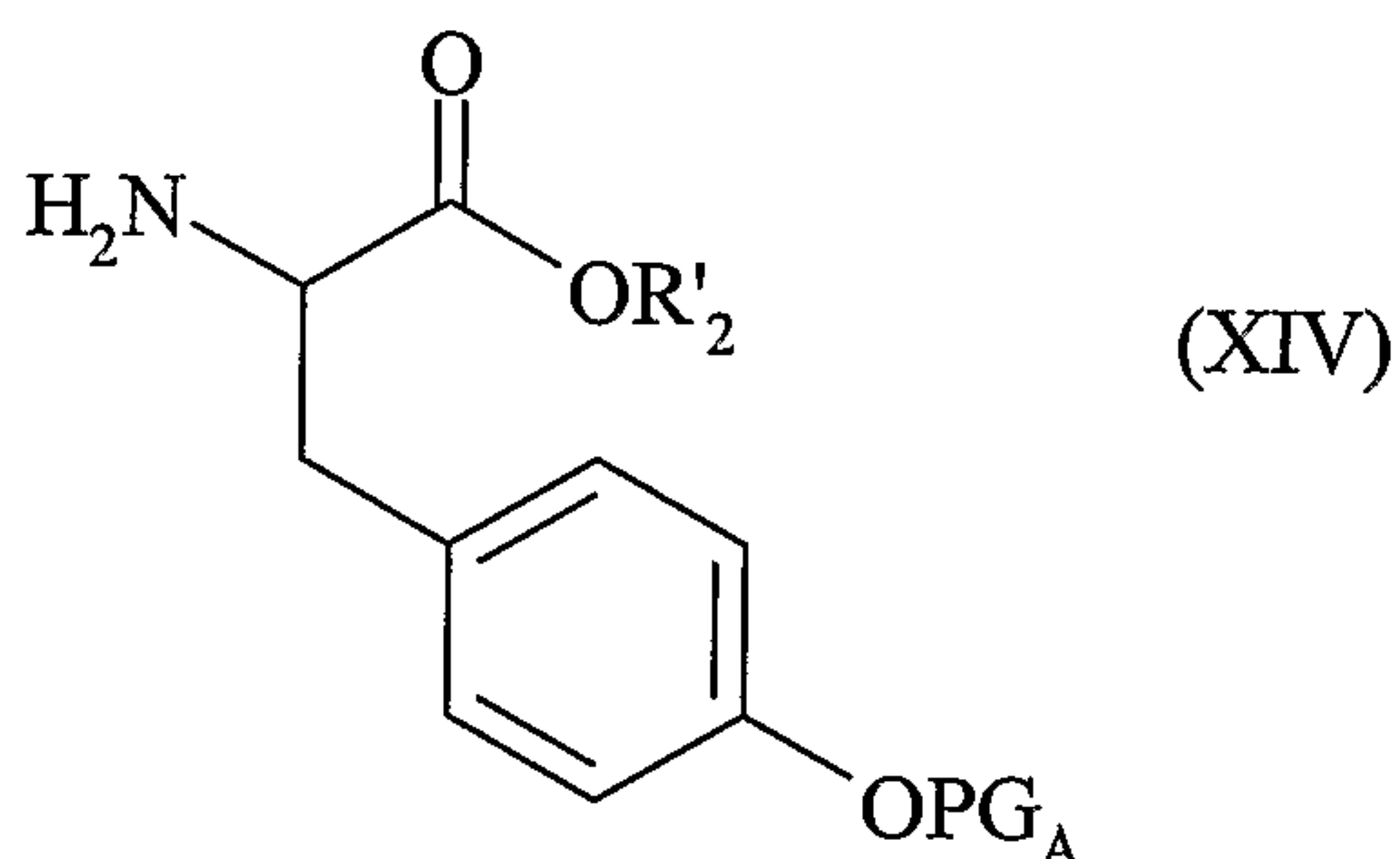
- 13 -

composé de formule (R,S-XIII) dont la fonction phénol est déprotégée par des techniques usuelles de la chimie organique et bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

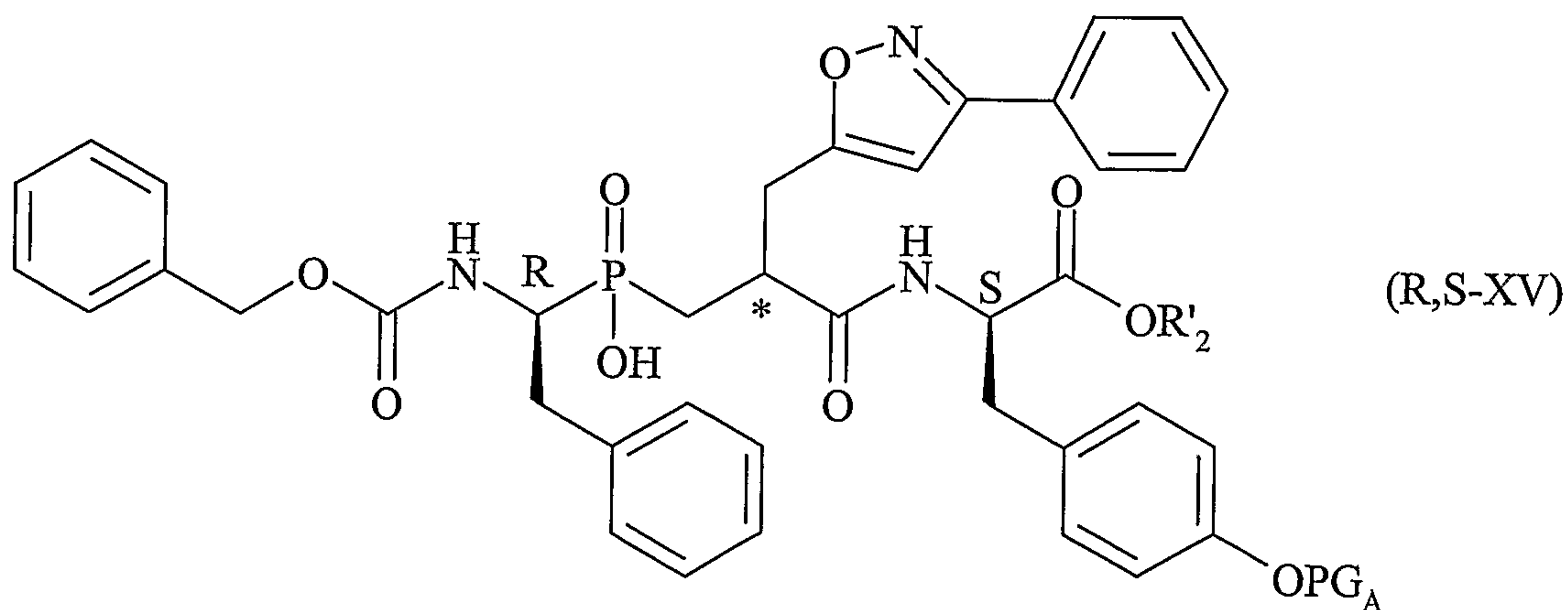


5 dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

B/ soit à l'action d'un composé de formule (XIV), dans les mêmes conditions que précédemment :



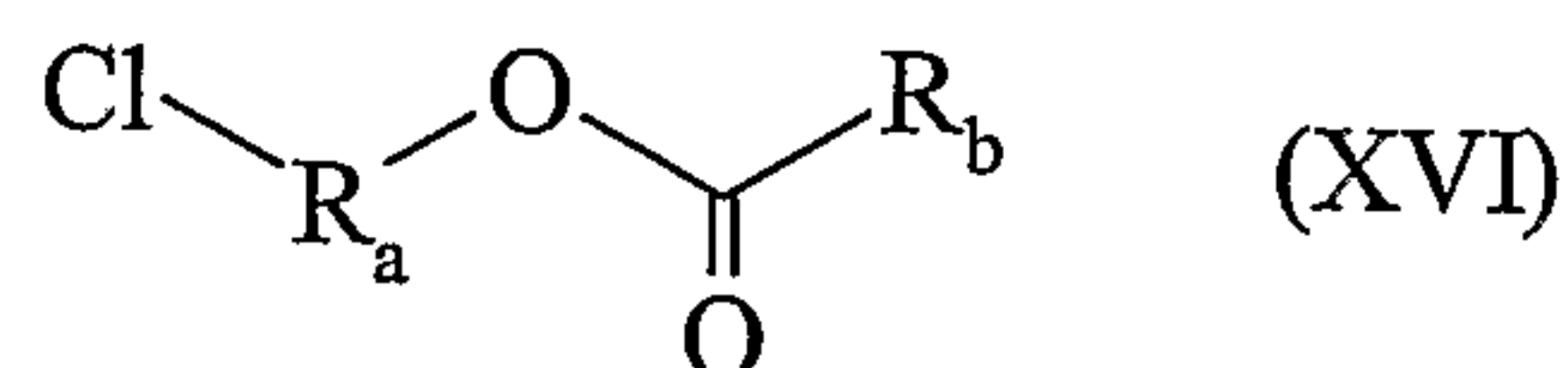
dans laquelle R'_2 et PG_A sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (R,S-XV) :



dans laquelle R'_2 et PG_A sont tels que définis précédemment, composé de formule (R,S-XV) qui est soumis :

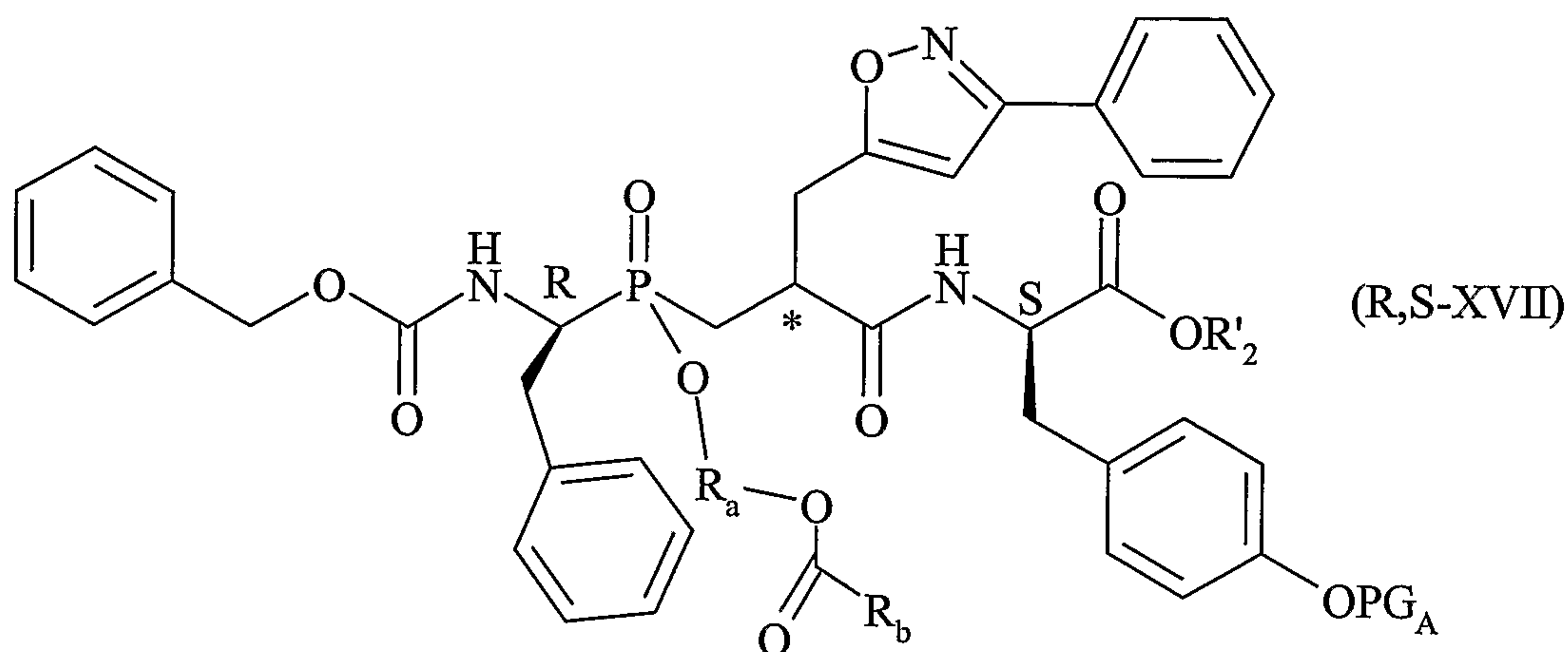
- 14 -

α) soit à l'action d'un composé de formule (XVI), en présence d'iodure de sodium, de $(n\text{Bu})_4\text{NHSO}_4$ et de triéthylamine :



5

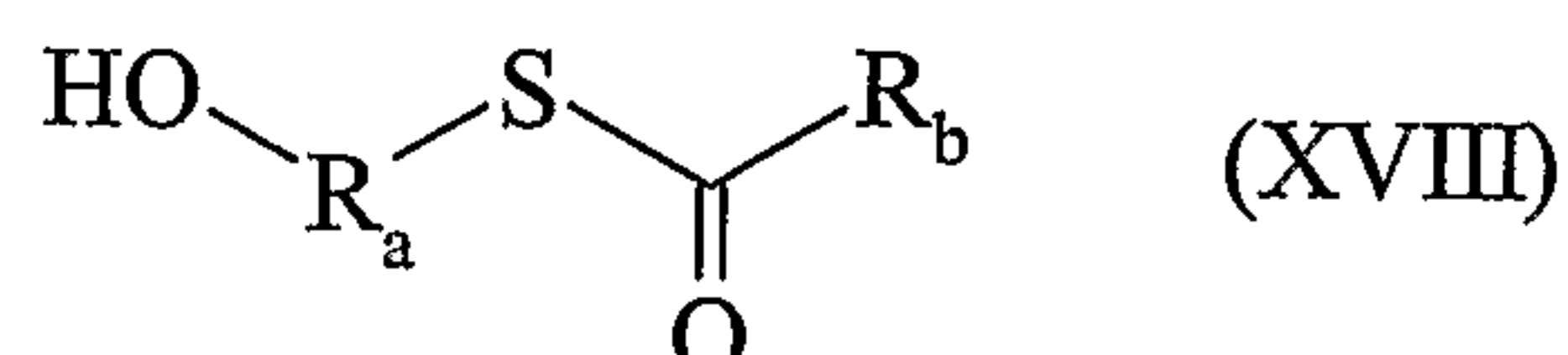
dans laquelle R_a et R_b , indépendamment les uns des autres, représentent un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (R,S-XVII) :



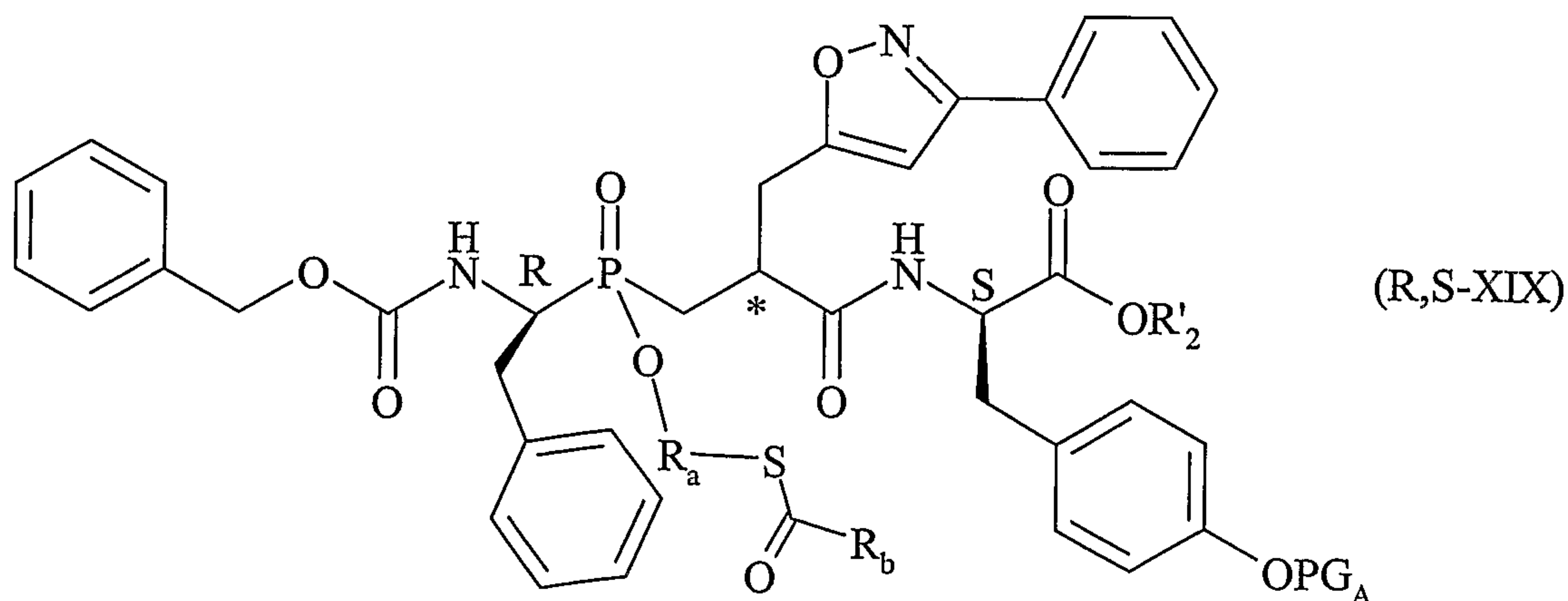
dans laquelle R_a , R_b , R'_2 et PG_A sont tels que définis précédemment,

β) soit à l'action d'un composé de formule (XVIII), en présence de PyBOP et de diisopropyléthylamine :

10

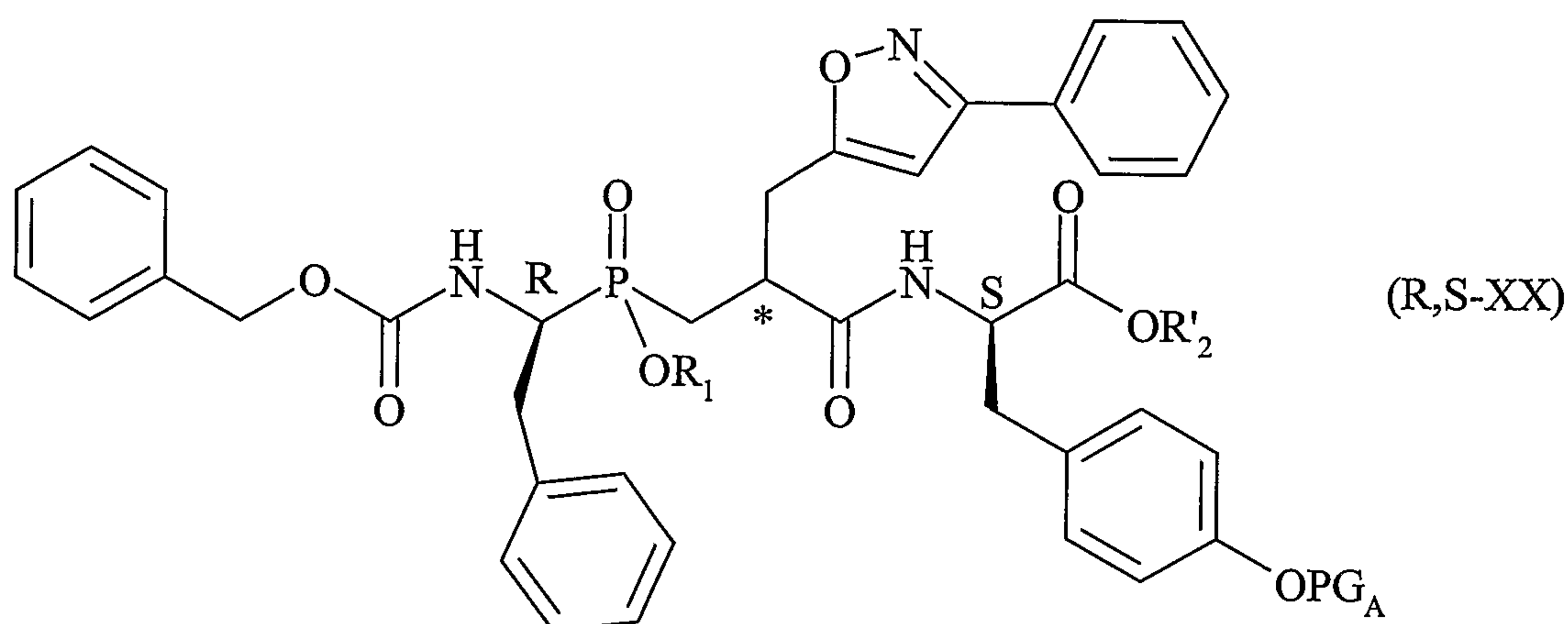


dans laquelle R_a et R_b sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (R,S-XIX) :

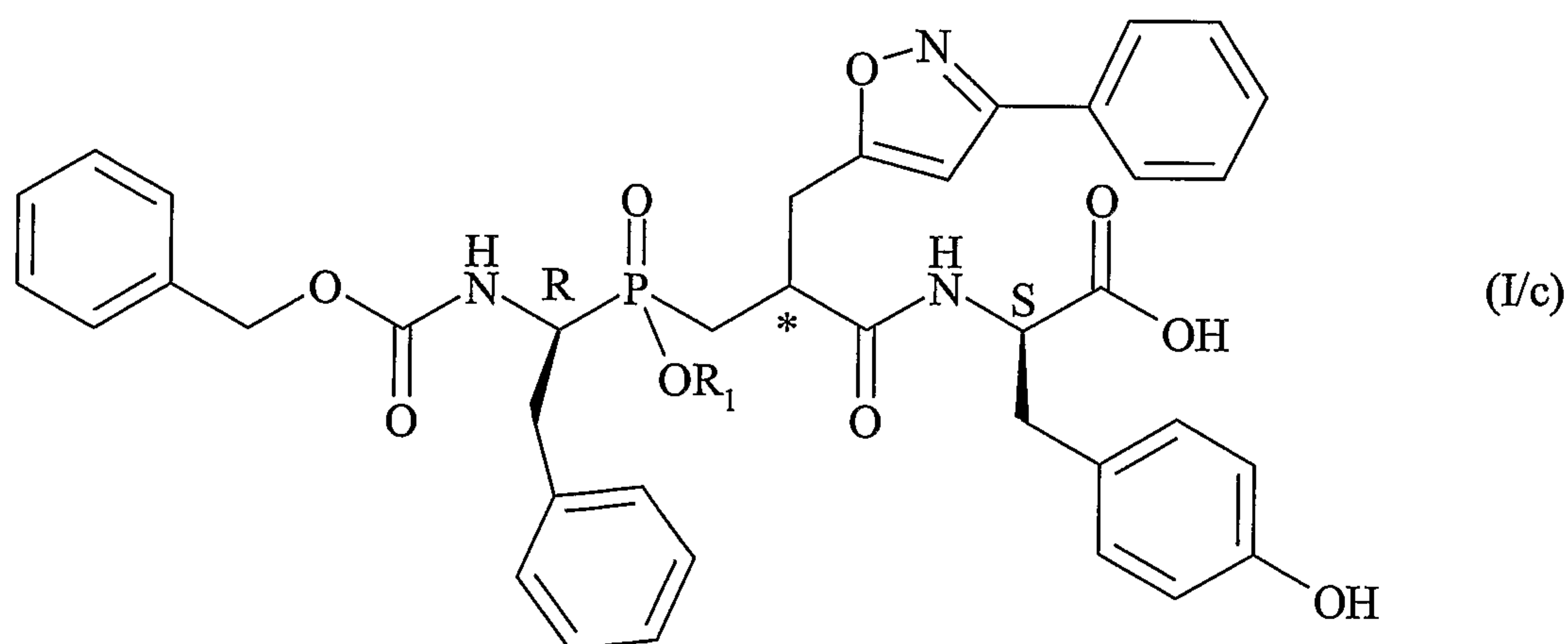


- 15 -

dans laquelle R_a , R_b , R'_2 et PG_A sont tels que définis précédemment,
 les composés de formules (R,S-XVII) et (R,S-XIX) formant le composé de formule
 (R,S-XX) :



5 dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I) et R'_2 et PG_A sont tels que
 définis précédemment,
 composé de formule (R,S-XX) dont la fonction phénol et la fonction acide
 carboxylique sont déprotégées par des techniques usuelles de la chimie organique et
 bien connu de l'homme du métier pour conduire au composé de formule (I/c), cas
 10 particulier des composés de formule (I) :

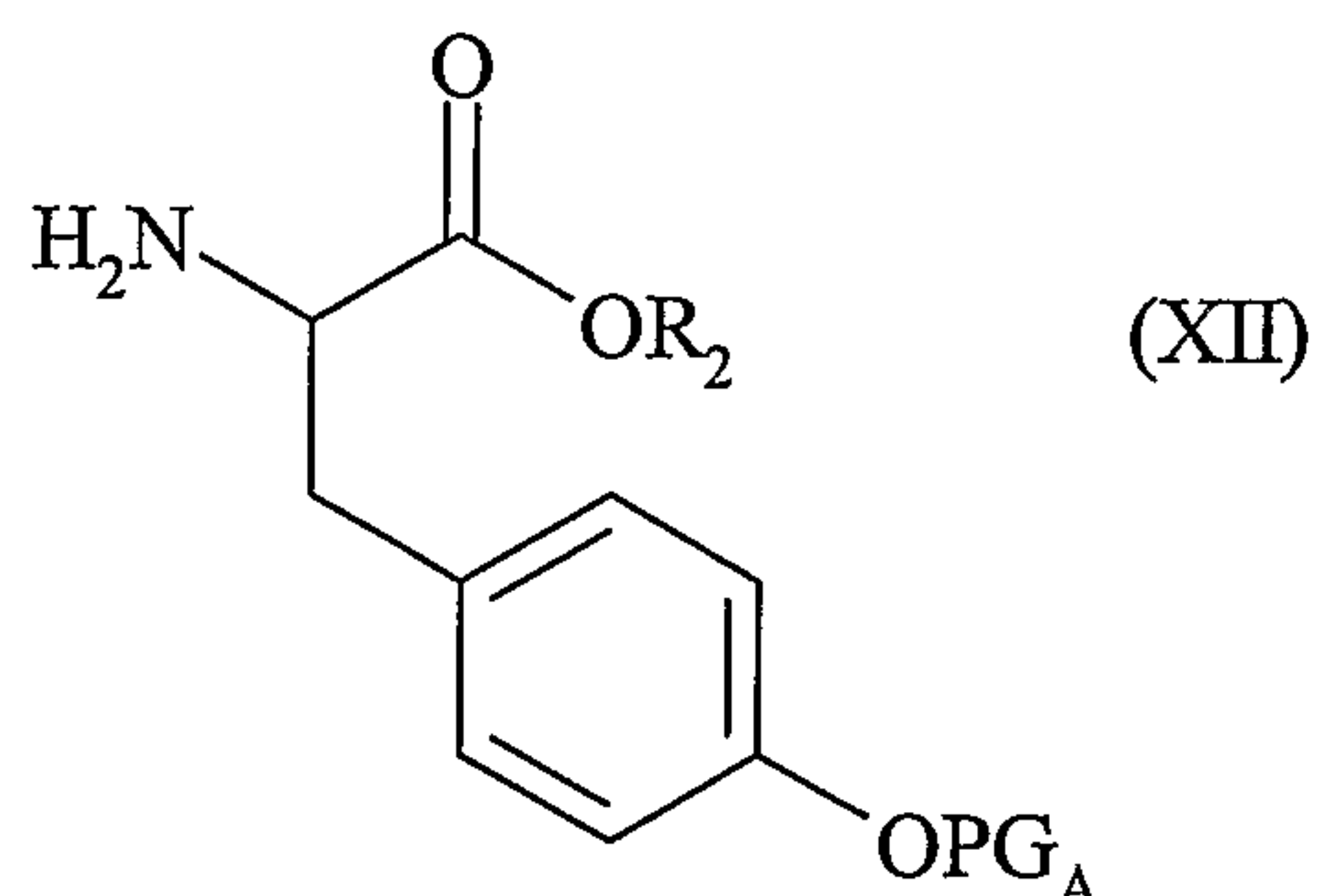


dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,

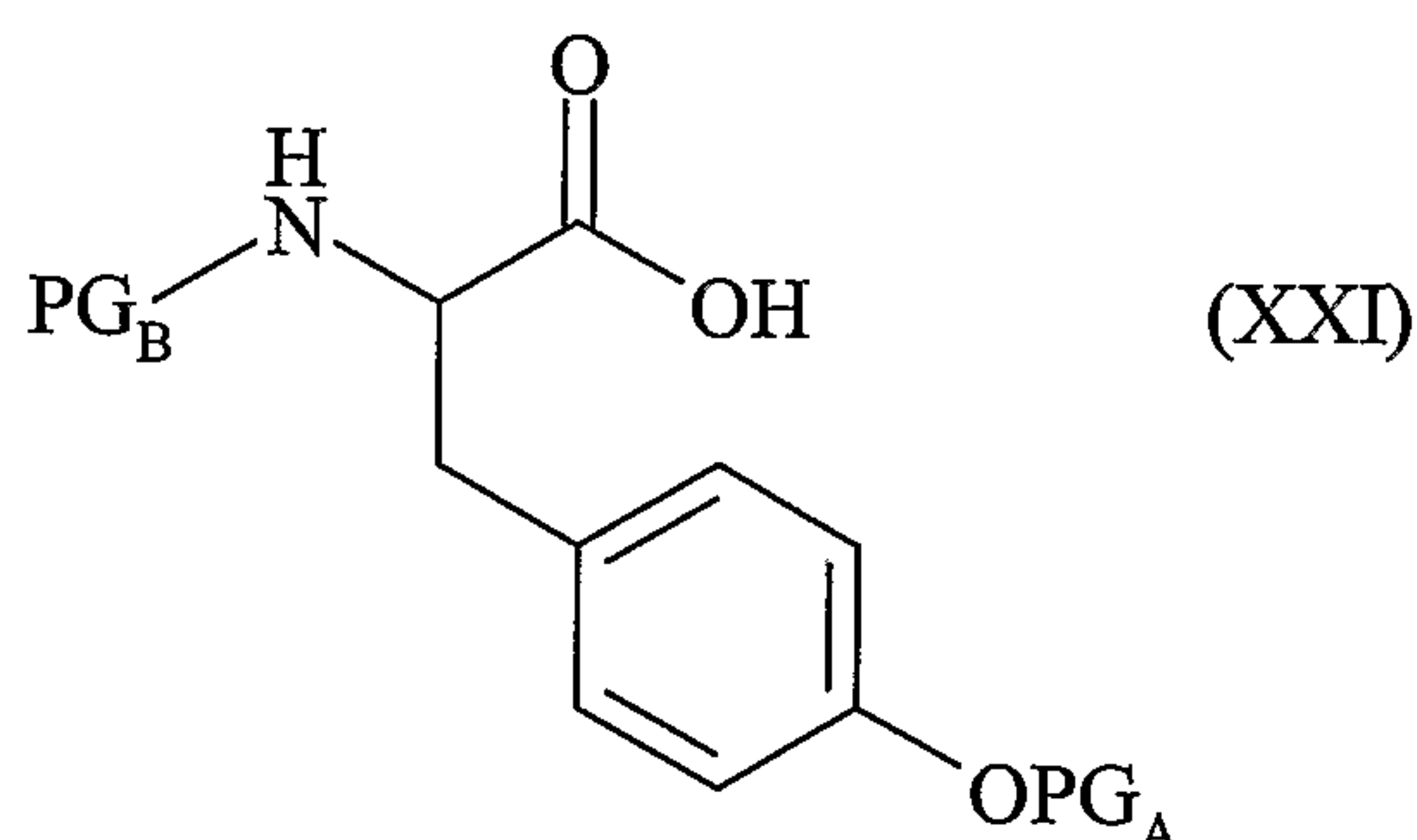
composés de formule (I/a), (I/b) et (I/c) dont on sépare les stéréoisomères, lorsqu'on le
 souhaite par des techniques classiques de séparation, que l'on purifie le cas échéant, par des
 15 méthodes classiques de purification, et que l'on transforme, lorsqu'on le souhaite, en leurs
 sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 16 -

Le composé de formule (XII) :



peut être obtenu à partir d'un composé de formule de (XXI) :



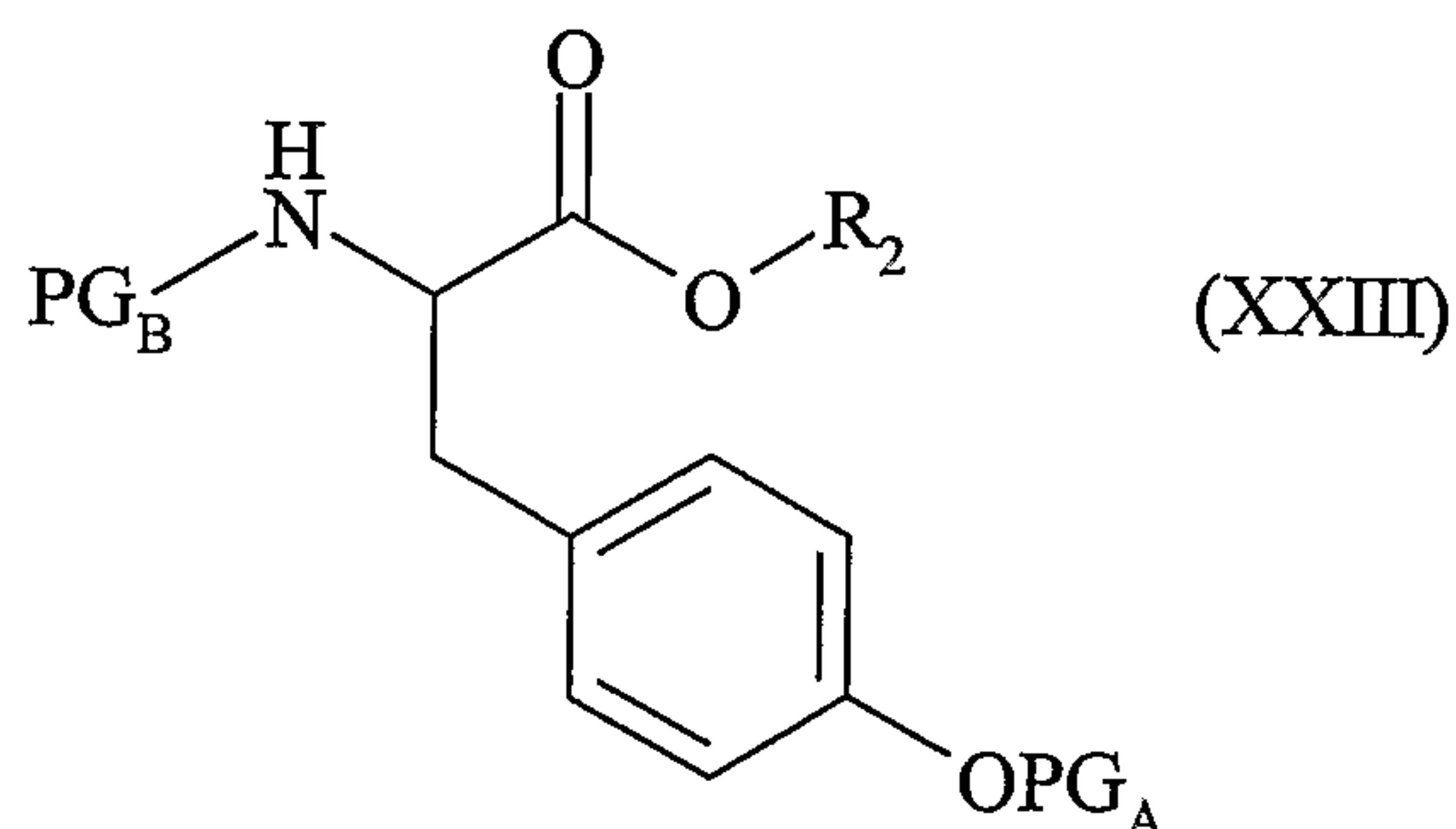
- 5 dans laquelle PG_A est tel que défini précédemment et PG_B représente un groupement protecteur de la fonction amine (T. W. Greene, "*Protective Group in Organic Synthesis*", Wiley-Interscience, New-York, 1981), bien connu de l'homme du métier, composé de formule (XXI) qui est mis à réagir :

a) soit avec un composé de formule (XXII) en présence de NaI, $(nBu)_4NHSO_4$, NEt_3 :

10



dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (XXIII) :



dans laquelle PG_A , PG_B et R_2 sont tels que définis précédemment,

- 15 b) soit avec un composé de formule (XXIV) en présence de EDC.HCl et de 4-diméthylaminopyridine :



- 17 -

dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (XVIII) tel que défini précédemment, composé de formule (XXIII) dont la fonction amine est déprotégée selon des techniques classiques de la synthèse organique bien connus de l'homme de l'art.

- 5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques tel que définies dans la présente description, destinées à la préparation d'un médicament pour le traitement des hypertensions artérielles et leurs complications choisies parmi les hypertensions artérielles pulmonaires, des ischémies myocardiques, de l'angine de poitrine, des insuffisances cardiaques, des vasculopathies, néphropathies, rétinopathies diabétiques, de l'athérosclérose et de la resténose post-angioplastie, des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, des maladies cérébrovasculaires choisies parmi le stroke et les hémorragies sous
15 arachnoïdiennes ; ou des ischémies périphériques.

Un aspect vise également l'utilisation d'un composé de la présente invention pour le traitement des hypertensions artérielles et leurs complications choisies parmi les hypertensions artérielles pulmonaires, des ischémies myocardiques, de l'angine de poitrine, des insuffisances cardiaques, des vasculopathies, néphropathies, rétinopathies diabétiques,
20 de l'athérosclérose et de la resténose post-angioplastie, des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, des maladies cérébrovasculaires choisies parmi le stroke et les hémorragies sous arachnoïdiennes ; ou des ischémies périphériques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per
25 ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la
30 nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou plusieurs prises.

- 17a-

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des composés de l'invention ou à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation de l'invention.

5 Les produits de départ utilisés sont des produits commerciaux ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminés selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

Par composé (5R,8*,11S), on entend mélange racémique de 2 diastéréoisomères de configurations absolues (5R,8S,11S) et (5R,8R,11S).

Préparation 1 : 2-Méthylène-4-pentynoate d'éthyle

34,9 g de diéthyl malonate sont lentement ajoutés à une solution de EtONa préparée par dissolution de 5,0 g de sodium dans 280 ml d'éthanol absolue. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 1 heure puis 38,8 ml de 3-bromo-1-propyne dans 100 ml d'éthanol absolue sont ajoutés goutte à goutte au mélange. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures à cette température. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris dans du diéther et extrait avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise dans 100 ml d'éthanol absolue puis une solution de KOH (12,2 g dans 340 ml d'éthanol) est ajoutée goutte à goutte. Après agitation à température ambiante pendant 1,5 heures, l'éthanol est évaporée sous pression réduite et le résidu est dissous dans de l'eau et extrait avec du diéther. La phase aqueuse est refroidie à l'aide d'un bain de glace, acidifiée avec HCl 2M jusqu'à pH~1 extrait avec du diéther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. 35,0 ml de pyridine, 13,4 g de paraformaldéhyde et 1,85 ml de pipéridine sont ajoutés au résidu obtenu et le mélange réactionnel est agité à 100-105°C pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu est dilué avec 400 ml de diéther et la phase organique est successivement lavée avec de l'eau, HCl 2M, une solution de NaHCO₃ à 5% et une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole (40-60°C)/diéther : 9,5/0,5 à 8/12) permet d'isoler le produit attendu.

R_f = 0,31 (éther de pétrole (40-60°C)/diéther : 9,5/0,5)

Préparation 2 : Acide 2-[(1R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-phényléthyl)-(hydroxy)phosphoryl]méthyl]-4-pentynoïque**Stade A : Acide 1-(benzhydrylamino)-2-phényléthylphosphinique**

51,5 ml d'une solution aqueuse de H₃PO₂ 50% sont ajoutée à une suspension de 109,5 g de chlorure de diphenylméthanamine dans 750 ml d'éthanol à 90% puis le milieu réactionnel

- 19 -

est chauffé à 85-90°C. A cette température, 58,4 ml de phénylacétaldéhyde dans 175 ml d'éthanol sont additionnés sur une période de 3 heures et, le chauffage est poursuivi pendant 3 heures supplémentaires puis agité pendant 16 heures à température ambiante. Le précipité qui s'est formé est filtré, lavé avec de l'éthanol froid et du diéther puis séché

5 permettant ainsi d'isoler le produit attendu.

Stade B : Acide 1-amino-2-phényléthylphosphinique

181,1 g du composé du stade A précédent dans 500 ml d'acide bromhydrique sont chauffés à 110-120°C pendant 2 heures. Le mélange est alors concentré sous pression réduite et le résidu est dilué dans de l'eau et extrait avec du diéther. La phase aqueuse est

10 concentrée et 600 ml d'éthanol absolue sont ajoutés au résidu. 60 ml d'oxyde de propylène préalablement refroidi sont ajoutés lentement au mélange réactionnel maintenu à 0°C. Le produit attendu qui précipite lors du refroidissement est filtré, lavé au diéther puis séché.

Stade C : Acide 1-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-phényléthylphosphinique

110 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 4M sont ajoutées a une suspension de 49,4 g du composé du stade B précédent dans 120 ml d'eau. Le milieu réactionnel est amené à 0°C puis 45,5 ml de chloroformiate de benzyle sont additionnés sur une période de 1 heure. Le mélange est agité à 0°C pendant 1 heure et à température ambiante pendant 4 heures en ramenant le pH de la solution à 9-10 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium

15 2M. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis extrait avec du diéther. La phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 6M. Le produit attendu précipite, est filtré, lavé avec de l'eau, du diéther puis séché sur P₂O₅.

20

Stade D : Acide (1R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-phényléthylphosphinique

25 Une solution de 83,4 g du composé du stade C précédent dans 1000 ml d'éthanol absolue est chauffée sous reflux. Une solution de 34,4 ml de R-(+)-N,N-(phényl)(éthyl)amine dans

- 20 -

170 ml d'éthanol est lentement ajoutée au milieu réactionnel. Après 15 mn, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et refroidie à 4°C pendant la nuit. Le précipité formé est filtré, lavé avec de l'éthanol absolue et du diéther. Le solide est recristallisé dans 445 ml d'éthanol absolue. Le sel obtenu est mis en suspension dans
5 300 ml d'acide chlorhydrique 6M et agité pendant 2-3 heures. Le solide est filtré, lavé avec H₂O et Et₂O puis séchée sur P₂O₅.

Pouvoir rotatoire $[\alpha]_{20}^D = -46,7^\circ$ (1% dans éthanol absolue)

Stade E : Acide (1R)-1-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-phényléthyl[2-(éthoxy-carbonyl)-4-pentynyl]phosphinique

10 1,3 mmol du composé de la préparation 1 sont additionnés goutte à goutte à un mélange de 1 mmol du composé du stade D précédent et de 5 mmol de HMDS chauffé à 110°C pendant 1 heure sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est chauffé à 100-105°C pendant 3 heures supplémentaires. Il est alors refroidi à 70°C et de l'éthanol absolue est
15 ajouté par petites portions toujours sous atmosphère d'argon. L'agitation est poursuivie pendant encore 15 min. à cette température. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (chloroforme/méthanol/acide acétique : 7/0,3/0,3) permet d'isoler le produit attendu.

Stade F : Acide 2-[(1R)-1-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-phényléthyl](hydroxy)phosphoryl]méthyl-4-pentynoïque

20 Une solution de 1 mmol du composé du stade E précédent dans 9 ml d'éthanol est refroidie à 0°C. 5-6 mmol d'hydroxyde de sodium 1M sont additionnés par petites portions puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6-8 heures. Après acidification avec HCl 2M, l'éthanol est évaporé et le résidu est repris dans de l'eau et
25 extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu par précipitation dans un mélange diéther/éther de pétrole.

Préparation 3 : Acide 3-(((1R)-1-((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phényléthyl)
(hydroxy)phosphoryl]-2-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]propanoïque

Stade A : Acide 2-(((1R)-1-((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phényléthyl)
(hydroxy)phosphoryl]méthyl]-4-pentynoïque

5 Ce composé est obtenu selon un procédé décrit dans la littérature (A. Makaritis et al., Chem. Eur. J., 2003, 9, 2079-2094).

Stade B : Acide 3-(((1R)-1-((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phényléthyl)(hydroxy)
phosphoryl]-2-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]propanoïque

10 Une cycloaddition 1,3-dipolaire sur le composé du stade A précédent utilisant du benzaldéhyde oxime est effectuée selon un procédé décrit dans la littérature (A. Makaritis et al., Chem. Eur. J., 2003, 9, 2079-2094).

EXEMPLE 1 :

15 **Acide (5R,8R,11S)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(1H-indol-3-ylméthyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide**

Stade A : Acide (1R)-1-((benzyloxy)carbonyl)amino}-2-phényléthyl-[2-(((1S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino}carbonyl)-4-pentynyl]
phosphinique.

20 A une suspension de 1 mmol du composé de la préparation 2 dans 20 ml de dichlorométhane sont additionnés 3 mmol de diisopropyléthylamine, 1 mmol de chlorure de 1-tryptophane méthylester, 1 mmol de HOBt et 4 mmol de EDC.HCl. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante puis dilué avec du dichlorométhane. De l'acide chlorhydrique 1M est alors ajouté pour former deux phases. La phase organique est lavée avec HCl 1M, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée
 25 sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu par précipitation dans un mélange

diéthyléther/éther de pétrole.

Stade B: Acide (1R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-phényléthyl-3-[(1S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthoxy-2-oxoéthyl]amino-3-oxo-2-[(3-phényl-4-isoxazolyl)méthyl]propyl}phosphinique.

5 6 mmol de benzaldoxime sont dissout dans 5 ml de chloroforme et 2 gouttes de pyridine sont additionnés à la solution. Puis, 6 mmol de N-chlorosuccinimide sont ajoutés et après 10 mm d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est agité à 45°C pendant 3-4 heures. 1 mmol du composé du stade A précédent est alors ajouté ainsi que 7 mmoles de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à 45°C pendant 96 heures puis concentré
10 sous pression réduite et le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé avec HCl 1M et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu par précipitation dans un mélange diéthyléther/éther de pétrole.

15 **Stade C: Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(1H-indol-3-ylméthyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phenyl-4-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodecan-12-oïque-6-oxide.**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade F de la préparation 1 en utilisant le composé du stade B précédent à la place du composé du stade E.

20 **Stade D: Acide (5R,8R,11S)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(1H-indol-3-ylméthyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phenyl-4-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodecan-12-oïque-6-oxide.**

25 Le diastéréoisomère (R,R,S) a été obtenu par purification en mode isocratique avec un tampon composé de 40% d'acétonitrile et de 60% de formate d'ammonium 83,3 mM à pH 6,4 en utilisant une colonne AIT de 250 x 30 mm (phase stationnaire Kromasil C₁₈ billes de 5 µm, pores 100 Å) du composé du stade C précédent.

Spectrométrie de masse (ES/MS) = 733,2 Da

EXEMPLE 2 :

Acide (5R,8R,11S)-5,11-dibenzyl-6-hydroxy-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide

Stade A : Acide 2-({[(1S)-1-benzyl-2-tert-butoxy-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-4-pentynyl((1R)-1-{{(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-phényléthyl)-phosphinique.

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 en utilisant le chlorure de l'ester L-phénylalanine-O-di-tertbutyl à la place du chlorure de 1-tryptophane méthylester.

Stade B: Acide 3-({[(1S)-1-benzyl-2-tert-butoxy-2-oxoéthyl]amino}-3-oxo-2-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]propyl((1R)-1-{{(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-phényléthyl)-phosphinique.

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 en utilisant le composé du stade A précédent. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (chloroforme/méthanol/acide acétique : 7/0,3/0,3).

Stade C : Acide (5R,8*,11S)-5,11-dibenzyl-6-hydroxy-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide.

Le produit est obtenu en faisant réagir le composé du stade B précédent avec de l'acide trifluoroacétique, triisopropylamine, dichlorométhane et de l'eau dans les proportions 85/2,5/10/2,5.

Stade D : Acide (5R,8R,11S)-5,11-dibenzyl-6-hydroxy-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide.

Le diastéréoisomère (R,R,S) a été obtenu par purification en mode isocratique avec une colonne semi-préparative AIT de 250 x 10 mm (phase stationnaire Kromasil C₁₈ billes de

- 24 -

10 μm , pores 100 Å) du composé du stade C précédent. Elution isocratique en condition acide : 52% acétonitrile ; 0,1% acide trifluoroacétique.

Spectrométrie de masse (ES/MS) = 694,3 Da

EXEMPLE 3 :

5 **Acide (5R,8R,11S)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide**

10 **Stade A : Acide (1R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-phényléthyl[2-[(1S)-2-tert-butoxy-1-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-4-pentynyl]-phosphinique.**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 en utilisant le chlorure de l'ester L-tyrosine-O-di-tertbutyl à la place du chlorure de 1-tryptophane méthylester.

15 **Stade B : Acide (1R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-phényléthyl[3-[(1S)-2-tert-butoxy-1-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxoéthyl]amino}-3-oxo-2-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]propyl}phosphinique.**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 2 en utilisant le composé du stade A précédent.

20 **Stade C : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide.**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'exemple 3 en utilisant le composé du stade B précédent.

- 25 -

Stade D : Acide (5R,8R,11S)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide.

Le diastéréoisomère (R,R,S) a été obtenu par purification en mode isocratique avec une
 5 colonne semi-préparative AIT de 250 x 10 mm (phase stationnaire Kromasil C₁₈ billes de 10 µm, pores 100 Å) du composé du stade C précédent. Elution isocratique en condition acide : 43% acétonitrile ; 0,1% acide trifluoroacétique.

Spectrométrie de masse (ES/MS) = 711,3 Da

EXEMPLE 4 :

10 **Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9,12,16-tétraoxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13,15-trioxa-4,10-diaza-17,17-diméthyl-octadécan-6-phosphinique**

Stade A : N-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]phénylalanine

A une solution de 10 mmol de N-[(benzyloxy)carbonyl]-4-hydroxyphénylalanine sont
 15 ajoutés de l'hydroxyde de potassium jusqu'à pH 12. Le milieu réactionnel est refroidi dans un bain de glace et 1,5 équivalents de Boc₂O sont ajoutés, puis ramené à température ambiante tout en maintenant le pH de la solution à 12 par addition d'hydroxyde de potassium solide. Après 2 heures, 0,5 équivalent de Boc₂O sont rajoutés. Après 18 heures, le mélange est alors concentré sous pression réduite et, la phase aqueuse est extraite avec
 20 un mélange Et₂O/éther de pétrole (1/1). La phase aqueuse est acidifiée à froid avec HCl 2M jusqu'à pH 1 puis extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Une chromatographie (chloroforme/méthanol : 9,5/0,5) permet d'isoler le produit attendu.

Stade B : Pivalate de [(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]phényl}propanoyl)oxy]méthyle

25 A une solution de 2,5 mmol du composé du stade A précédent dans 15 ml de chloroforme sont ajoutés, (nBu)₄NHSO₄ (0,5 équivalents), triéthylamine (2 équivalents), iodure de

- 26 -

sodium (1 équivalent) et du pivalate de chlorométhyle (2 équivalents). Le milieu réactionnel est chauffé sous reflux pendant 18 heures puis concentré. Le résidu est dissout dans de l'éther diéthylique, extrait avec de l'eau, deux fois avec HCl 0,5 M, deux fois avec NaHCO₃ 5% et de l'eau. La phase organique est concentrée et une chromatographie
5 (dichlorométhane/méthanol : 9,9/0,1 à 9,5/0,5) permet d'isoler le produit attendu.

Stade C : Chlorhydrate de [(2-amino-3-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]phényl}propanoyl)oxy]méthyl 2,2-diméthylpropanoate

2 mmol du composé du stade B précédent sont dissout dans un mélange éthanol/eau (2/1) et quelques gouttes de HCl 0,5 M sont ajoutées jusqu'à pH 1. Le mélange réactionnel est
10 hydrogéné à l'aide d'un ballon à hydrogène en présence de Pd/C (300 mg) comme catalyseur. Après 2,5 heures, le mélange est filtré sur célite puis évaporé à sec pour obtenir le produit attendu.

Stade D : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]benzyl}-3,9,12,16-tétraoxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13,15-trioxa-4,10-diaza-17,17-diméthyl-octadécan-6-phosphinique

A une suspension de 1,3 mmol du composé de la préparation 3 dans 7 ml de dichlorométhane sont ajoutés 3 équivalents de diisopropyléthylamine, 1 équivalent du composé du stade C précédent, 1 équivalent de HOBt et 5 équivalents de EDC.HCl. Le mélange réactionnel est agité pendant 75 min puis concentré sous pression réduite. Le
20 résidu est dissout dans 50 ml d'un mélange acétate d'éthyle/éther diéthylique (9/1) puis extrait quatre fois avec HCl 1M, H₂O, trois fois avec NH₄HCO₃, 5 %, H₂O, deux fois avec NaHCO₃ 5 %, H₂O, HCl 1M puis de la saumure. La phase organique est concentrée et une chromatographie (chloroforme/méthanol/acide acétique : 9,5/0,4/0,1) permet d'isoler le produit attendu.

Stade E : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9,12,16-tétraoxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13,15-trioxa-4,10-diaza-17,17-diméthyl-octadécan-6-phosphinique

- 27 -

1 mmol du composé du stade D précédent est dissout dans 10 ml d'acide formique et 200 µl de triisopropylsilane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 50 min puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle et extrait deux fois avec la saumure, deux fois avec NaHCO₃ 5 %, saumure, HCl 1M et saumure. La phase organique est concentrée pour donner le produit attendu.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 826,3 (M+H)⁺

EXEMPLE 5 :

Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9,12-trioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-pentadécan-6-phosphinique

Stade A : Propanoate de 2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-3-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]phényl}éthyle

A une solution de 4 mmol du composé du stade A de l'exemple 4 dans 5 ml d'éthanol absolu sont ajoutés HOBt (1,1 équivalent), EDC.HCl (1,1 équivalent), DMAP (quantité catalytique) et DIPEA (1,1 équivalent). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré. Le résidu est dissout dans de l'éther diéthylique, extrait avec de l'eau, deux fois avec HCl 0,5 M, deux fois avec NaHCO₃ 5 % et de l'eau. La phase aqueuse est séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée pour donner le produit attendu.

Stade B : Chlorhydrate du propanoate de 2-amino-3-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]phényl}éthyle

Le produit est obtenu selon le procédé du stade C de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade A précédent.

Stade C : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]benzyl}-3,9,12-trioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-pentadécan-6-phosphinique

- 28 -

Le produit est obtenu selon le procédé du stade D de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade B précédent.

Stade D : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9,12-trioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-pentadécan-6-phosphinique

Le produit est obtenu selon le procédé du stade E de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade C précédent.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 740,2 (M+H)⁺

EXEMPLE 6 :

Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9,12,17-tétraoxo-1,17-diphényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-16-thiaheptadécan-6-phosphinique

Stade A : Propanoate de 2-(benzoylsulfanyl)-3-(4-tert-butoxyphényl)-2-[(9H-fluorèn-9-ylméthoxy)carbonyl]amino}éthyle

Le composé est obtenu selon le procédé du stade A de l'exemple 5 en utilisant FmocTyr (OBu^t)(OH) à la place du composé du stade A de l'exemple 4 et PhCOSCH₂CH₂OH (décrit dans la littérature I. Lefebvre et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 3941-3950) à la place d'éthanol absolu dans le dichlorométhane.

Stade B : Propanoate de 2-(benzoylsulfanyl)-2-amino-3-(4-tert-butoxyphényl)éthyle

1,5 mmol du composé du stade A précédent sont dissout dans 12 ml de diméthylformamide et 3 équivalents de diéthylamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle, extrait trois fois avec de l'eau et de la saumure. Une chromatographie (chloroforme/méthanol : 9,5/0,5) puis précipitation dans un mélange éther de pétrole/éther

- 29 -

diéthylique (2/1) permet d'isoler le produit attendu.

Stade C : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-tert-butoxybenzyl)-3,9,12,17-tétraoxo-1,17-diphényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-16-thiaheptadécane-6-phosphinique

- 5 Le produit est obtenu selon le procédé du stade D de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade B précédent.

Stade D : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9,12,17-tétraoxo-1,17-diphényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-16-thiaheptadécane-6-phosphinique

Le produit est obtenu selon le procédé du stade E de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade C précédent.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 874,3 (M-H)⁻

10 **EXEMPLE 7 :**

Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-4-(tert-butoxybenzyl)-6-[2(éthanethioate)éthoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécane-12-oïque-6-oxide

15 **Stade A : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-tert-butoxybenzyl)-3,9,12-trioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2,13-dioxa-4,10-diaza-14,14-diméthylpentadécane-6-phosphinique**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade D de l'exemple 4 en utilisant le composé de la préparation 3 et HCl.HTyr(OBu^t)OBu^t.

20 **Stade B : tert-butyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-4-(tert-butoxybenzyl)-6-[2(éthanethioate)éthoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécane-12-oate 6-oxide**

- 30 -

0,36 mmol de composé du stade A précédent sont dissouts dans 4 ml de diméthylformamide puis sont ajoutés 3 équivalents de DIPEA, 3 équivalents CH₃COSCH₂CH₂OH (I. Lefebvre et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 3941-3950) et 3 équivalents de PyPOB. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite quatre fois avec HCl 1M, H₂O, trois fois avec NH₄HCO₃ 5 %, deux fois avec HCl 1M puis de la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée. Une chromatographie (chloroforme/méthanol : 9,8/0,2) permet d'isoler le produit attendu.

Stade C : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-4-(tert-butoxybenzyl)-6-[2(éthanethioate)éthoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade E de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade B précédent.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 814,3 (M+H)⁺

EXEMPLE 8 :

Ethyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-6-éthoxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

Stade A : Ethyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]benzyl}-6-éthoxy-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade B de l'exemple 7 en utilisant le composé du stade C de l'exemple 5 et de l'éthanol.

Stade B : Ethyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-6-éthoxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

- 31 -

Le produit est obtenu selon le procédé du stade E de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade A précédent.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 768,3 (M+H)⁺ ; 790,3 (M+Na⁺)⁺

EXEMPLE 9 :

Ethyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-6-[2-méthyl-1-(propionyloxy)propoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

Stade A : Ethyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]benzyl}-6-[2-méthyl-1-(propionyloxy)propoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade B de l'exemple 7 en utilisant le composé du stade C de l'exemple 5 et BrCH(CH₃)₂OCOEt (M. Neuenschwander et al., Helv. Chim. acta, 1978, 61, 2047-2058).

Stade B : Ethyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-6-[2-méthyl-1-(propionyloxy)propoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade E de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade B précédent.

Spectrométrie de masse (MS-APCI) = 868,4 (M+H)⁺ ; 885,5 (M+NH₄⁺)⁺

EXEMPLE 10 :

Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-6-[2-méthyl-1-(propionyloxy)propoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide

- 32 -

Stade A : tert-butyle de (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-tert-butoxybenzyl)-6-[2-méthyl-1-(propionyloxy)propoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oate 6-oxide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade A de l'exemple 9 en utilisant le composé du stade A de l'exemple 7 à la place du composé du stade C de l'exemple 5.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 974,5 (M+Na⁺)⁺

Stade B : Acide (5R,8*,11S)-5-benzyl-11-(4-hydroxybenzyl)-6-[2-méthyl-1-(propionyloxy)propoxy]-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade E de l'exemple 4 en utilisant le composé du stade A précédent.

Spectrométrie de masse (MS-ESI) = 838,5 (M-H)⁻

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE A :

Effet inhibiteur in vitro sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)

Afin de comparer la spécificité, les composés des exemples ont été testés sur 2 enzymes : l'ECA (forme recombinante humaine) et l'ECE (forme recombinante humaine de l'isoforme ECE-1c).

Les tests ont été réalisés en duplicate dans des plaques à 96 puits. L'inhibiteur a été incubé avec l'enzyme pendant 45 minutes avant l'ajout d'un substrat à fluorescence éteinte. La fluorescence émise a été détectée et mesurée dans un lecteur de plaques Fluoroscan Ascent (Thermo-Labsystems).

Les substrats fluorogéniques utilisés sont : Mca-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-DpacoOH (5μM) avec l'ECA et Mca-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Ala-Phe-Lys(Dnp) COOH (5μM ;

- 33 -

R&D Systems) avec l'ECE.

Les composés de l'invention montrent une bonne capacité d'inhibition de l'ECA et de l'ECE avec des IC_{50} de 25 nM et 8 nM respectivement.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

<i>Composé</i>	<i>IC₅₀ (nM)</i>	
	<i>ECA</i>	<i>ECE</i>
Exemple 1	36	8
Exemple 2	3,8	7,7
Exemple 3	1,4	1,4

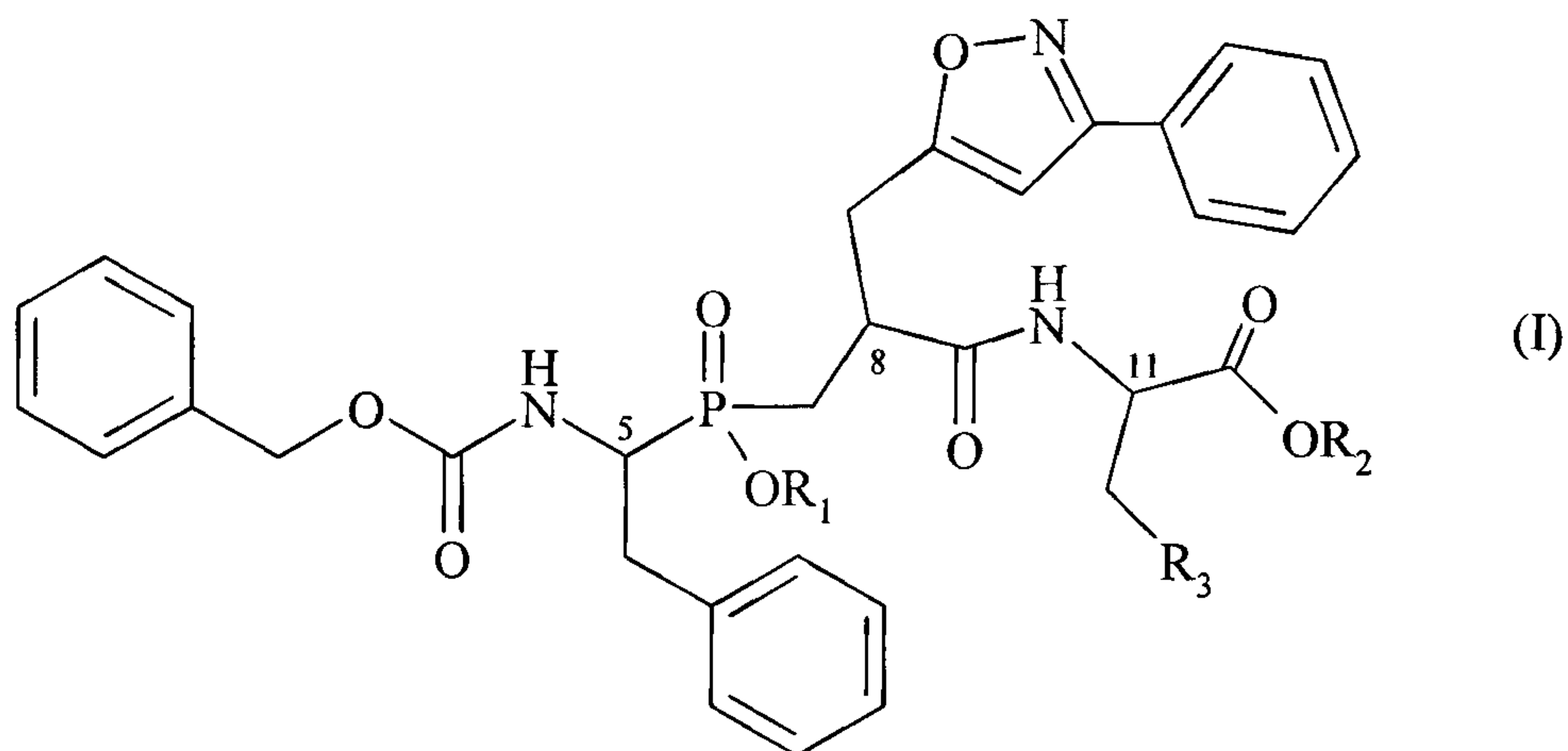
5

EXEMPLE B :

Composition pharmaceutique

1000 comprimé dosés à 5 mg du composé de l'exemple 1	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs.....	20 g
Lactose.....	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

10

REVENDICATIONS**1-** Composés de formule (I) :

dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyl(C₁-C₆)carbonyloxyalkyl(C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, la partie alkyle pouvant être linéaire ou ramifiée, ou alkyl(C₁-C₆)carbonylthioalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié, la partie alkyle pouvant être linéaire ou ramifiée,
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyl(C₁-C₆)carbonyloxyalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié, la partie alkyle pouvant être linéaire ou ramifiée, arylcarbonylthioalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié, arylalkyl(C₁-C₆)linéaire ou ramifié éventuellement substitué sur sa partie aryle par un groupement alkyl(C₁-C₆)carbonyloxy,
- R₃ représente un phényle éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou R₃ représente un groupement 3-indolyle,

ou

R₁ peut également représenter un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, R₂ représente un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, lorsque R₃ représente un phényle substitué par un groupement hydroxy,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisés en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement phényle substitué par un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats.

4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement phényle substitué par un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats.

5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

- acide (5*R*,8*R*,11*S*)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide,
- acide (5*R*,8*R*,11*S*)-5,11-dibenzyl-6-hydroxy-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide, ou
- acide (5*R*,8*R*,11*S*)-5-benzyl-6-hydroxy-11-(4-hydroxybenzyl)-3,9-dioxo-1-phényl-8-[(3-phényl-5-isoxazolyl)méthyl]-2-oxa-4,10-diaza-6-phosphadodécan-12-oïque-6-oxide,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats.

6- Compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs

solvats en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

7- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 6 destinées à la préparation d'un médicament pour le traitement des hypertensions artérielles et leurs complications choisies parmi les hypertensions artérielles pulmonaires, des ischémies myocardiques, de l'angine de poitrine, des insuffisances cardiaques, des vasculopathies, néphropathies, rétinopathies diabétiques, de l'athérosclérose et de la resténose post-angioplastie; des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, des maladies cérébrovasculaires choisies parmi le stroke et les hémorragies sous arachnoïdiennes ; ou des ischémies périphériques.

8. Utilisation d'au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi que leurs hydrates et leurs solvats, pour le traitement des hypertensions artérielles et leurs complications choisies parmi les hypertensions artérielles pulmonaires, des ischémies myocardiques, de l'angine de poitrine, des insuffisances cardiaques, des vasculopathies, néphropathies, rétinopathies diabétiques, de l'athérosclérose et de la resténose post-angioplastie; des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, des maladies cérébrovasculaires choisies parmi le stroke et les hémorragies sous arachnoïdiennes ; ou des ischémies périphériques.

