

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

① N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 525 607

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 83 06179

⑤④ Phosphinylméthylaminocarbonyl imino acides à action anti-hypertensive.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.⁹). C 07 F 9/30; A 61 K 31/675.

②② Date de dépôt..... 15 avril 1983.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *US, 22 avril 1982, n° 371.033.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 43 du 28-10-1983.

⑦① Déposant : E. R. SQUIBB & SONS, INC., société constituée sous les lois de l'Etat de
Delaware. — US.

⑦② Invention de : Donald S. Karanewsky.

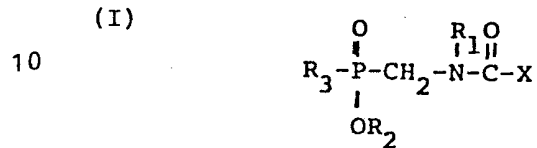
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-D.-Roosevelt, 75008 Paris.

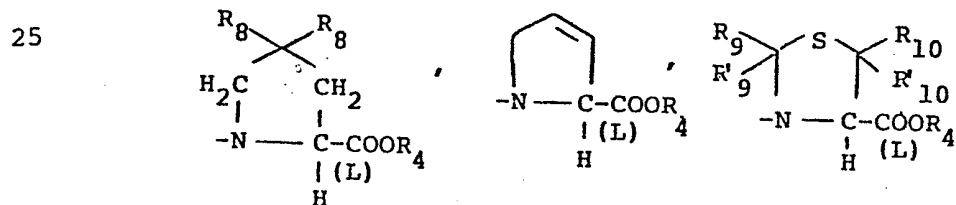
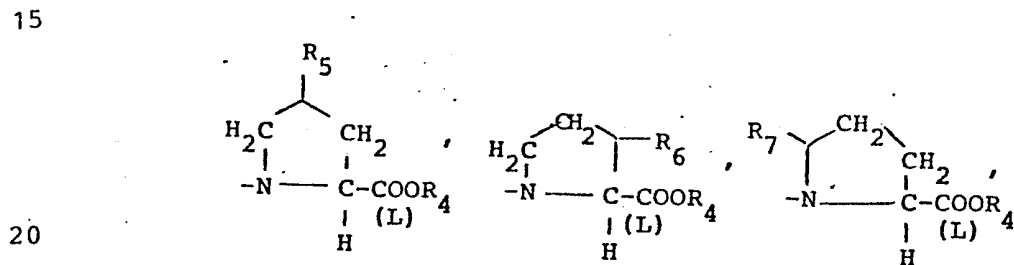
PHOSPHINYMETHYLAMINOCARBONYL IMINO ACIDESA ACTION ANTI-HYPERTENSIVE

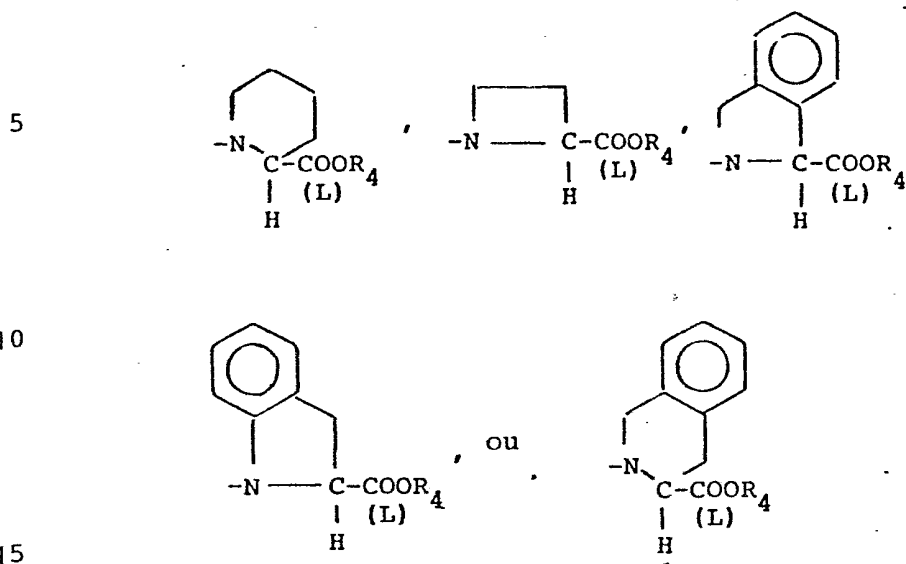
La présente invention concerne de nouveaux
5 phosphinylméthylaminocarbonyl imino acides de formule I,
ainsi que leurs sels.

Dans la formule I

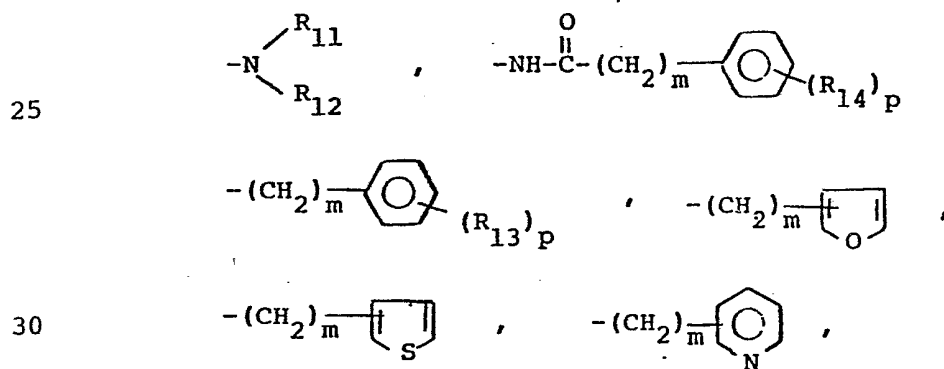


X est un imino-acide de formule

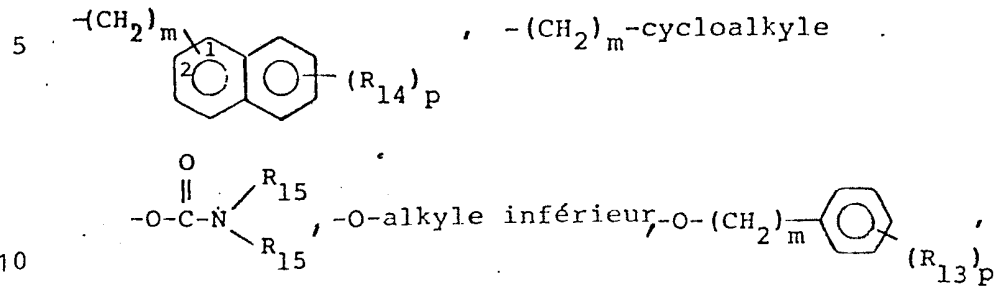




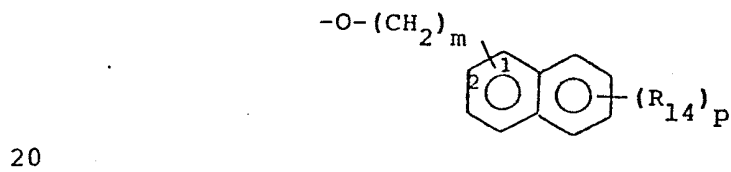
R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur; un atome d'halogène, une fonction cétone, un
 20 groupement hydroxy, un radical -NH-C(=O)-alkyle inférieur, azide, amine,



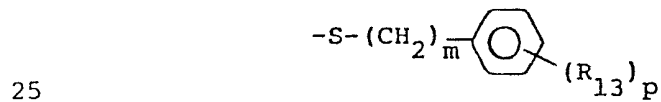
un radical 1- ou 2-naphtyle de formule



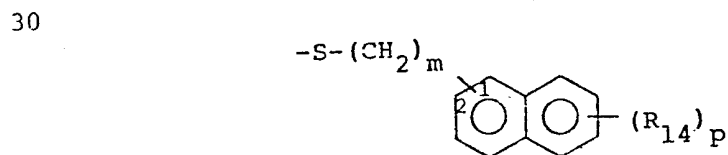
15 un radical 1- ou 2-naphtyloxy de formule



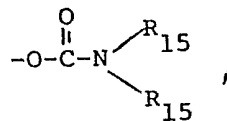
un radical -S-alkyle inférieur,

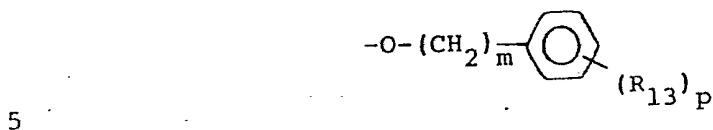


ou un radical 1- ou 2-naphtylthio de formule

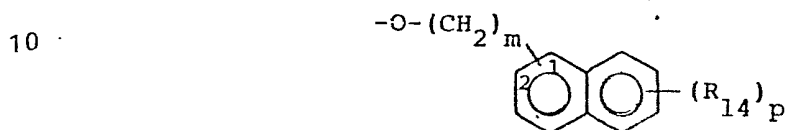


35 R_6 est une fonction cétone, un atome d'halogène, un radical de formule

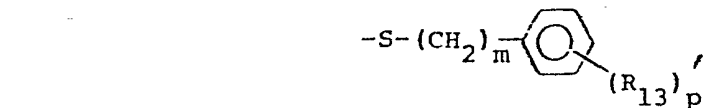




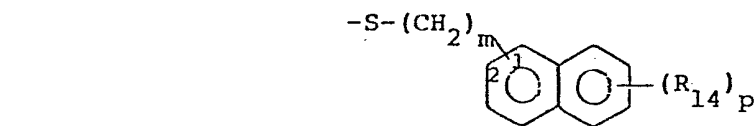
un radical -O-alkyle inférieur,
un radical 1- ou 2-naphtyloxy de formule



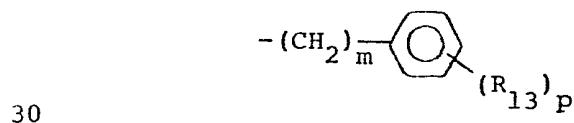
un radical -S-alkyle inférieur, un radical de formule



20 ou un radical 1- ou 2-naphtylthio de formule

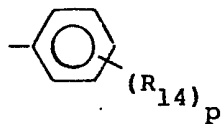


R_7 est une fonction cétone ou un radical de formule



R_8 est un atome d'halogène ou un radical de formule
-Y- R_{16} .

35 R_9 , R'_9 , R_{10} et R'_{10} sont choisis indépendamment
entre des atomes d'hydrogène et des radicaux alkyle inférieur,
ou bien R'_9 , R_{10} et R'_{10} sont des atomes d'hydrogène et R_9 est
un radical de formule



5

R_{11} est un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle.

R_{12} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle.

10 R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, un radical trifluorométhyle, hydroxy, 15 phényle, phénoxy, phénylthio ou benzyle.

R_{14} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de 20 brome ou de fluor, ou un radical trifluorométhyle ou hydroxy.

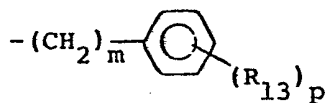
m est égal à zéro, un, deux, trois ou quatre.

p est égal à un, deux ou trois, à la condition que p ne soit plus grand que un que si R_{13} ou R_{14} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou méthoxy ou un atome de 25 chlore ou de fluor.

R_{15} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone.

Y est un atome d'oxygène ou de soufre.

R_{16} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes 30 de carbone ou un radical de formule



35

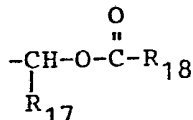
ou bien les groupements R_{16} forment ensemble un noyau pentagonal ou hexagonal dont un ou plusieurs des atomes de carbone sont éventuellement substitués par un radical alkyle

inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical di-
(alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone).

R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
5 inférieur, alkyle inférieur halo-substitué, alkyle inférieur
amino-substitué, benzyle ou phénéthyle.

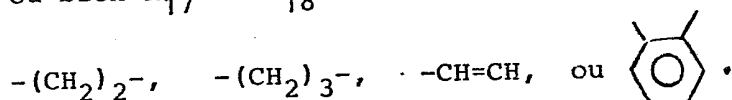
R_2 et R_4 sont choisis indépendamment entre des
atomes d'hydrogène et des radicaux alkyle inférieur, benzyle,
benzhydryle ou

10



où R_{17} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyclo-
15 alkyle ou phényle, et R_{18} est un atome d'hydrogène ou un
radical cycloalkyle, alkyle, phényle, benzyle ou phénéthyle,
ou bien R_{17} et R_{18} forment ensemble un radical de formule

20

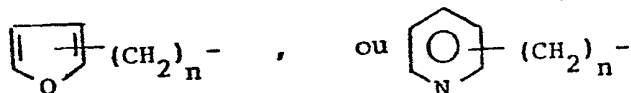


R_3 est un radical alkyle, alkyle inférieur halo-
substitué, alkyle inférieur amino-substitué, cycloalkyl-
 $(\text{CH}_2)_n^-$,

25



30



R_{14} , m et p ayant les mêmes définitions que ci-
35 dessus et n étant égal à zéro ou bien étant un nombre entier
de 1 à 7.

La présente invention concerne les phosphinylméthyl-


aminocarbonylimino acides de formule I ci-dessus, des compositions contenant ces composés, et l'utilisation de ces composés comme agents anti-hypertenseurs.

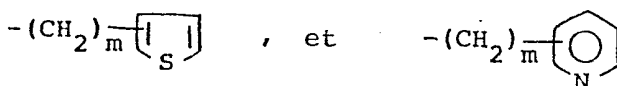
- 5 Le terme "alkyle" utilisé dans la définition de R_3 désigne un radical hydrocarboné à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 10 atomes de carbone, par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, heptyle, octyle, 10 décyle, etc. Le terme "alkyle inférieur" utilisé pour définir divers symboles désigne un radical à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 7 atomes de carbone. Les radicaux alkyle inférieur préférés ont jusqu'à 4 atomes de carbone, les radicaux méthyle et éthyle constituant le meilleur choix.
- 15 De même, les termes "alcoxy inférieur" et "alkylthio inférieur" désignent de tels radicaux alkyle inférieur fixés à un atome d'oxygène ou de soufre.

Le terme "cycloalkyle" désigne des cycles saturés de 3 à 7 atomes de carbone, les radicaux cyclopentyle et 20 cyclohexyle constituant le meilleur choix.

Le terme "halogène" ou "halo" désigne un atome de chlore, de brome ou de fluor.

Le terme "alkyle inférieur halo-substitué" désigne des radicaux alkyle inférieur tels que ceux décrits ci-dessus 25 dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de chlore, de brome ou de fluor, par exemple le radical trifluorométhyle, qui a la préférence, les radicaux pentafluoréthyle, 2,2,2-trichloréthyle, chlorométhyle, bromométhyle, etc. De même, le terme "alkyle inférieur amino- 30 substitué" désigne des radicaux alkyle inférieur tels que ceux décrits ci-dessus dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par des fonctions amine, c'est-à-dire les radicaux aminométhyle, 2-aminoéthyle, etc.

35 Les symboles $-(CH_2)_m$ ,

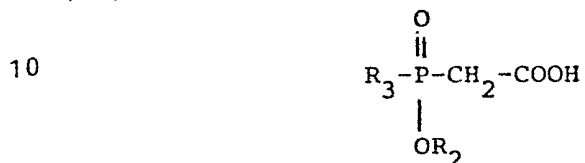


représentent que le pont alkylène est fixé à un atome de carbone disponible.

Les composés de formule I dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène peuvent être préparés comme suit.

On traite un monoester d'acide phosphinyl acétique substitué, de formule

(II)



par de l'azidotriméthylsilane, en présence d'un agent de combinaison tel que le carbonyldiimidazole, pour obtenir un acylazide que l'on transpose en un isocyanate en le mettant au reflux dans du toluène, puis que l'on condense avec un ester d'iminoacide de formule

(III)

HX .

20

Dans ces réactions, la variable R_2 est de préférence un radical alkyle inférieur tel que le radical éthyle, un radical benzyle ou benzhydryle, et R_4 est de préférence un radical ester tel que le radical benzyle. Après l'achèvement de la réaction ci-dessus, on peut éliminer les radicaux ester R_2 et R_4 pour obtenir les diacides correspondants, c'est-à-dire les produits dans lesquels R_2 et R_4 sont tous deux des atomes d'hydrogène, selon la formule I.

Lorsque dans le produit de départ de formule II R_3 est un radical alkyle inférieur amino-substitué, on protège le groupement amine par un radical phtaloyle. Après l'achèvement de la réaction de combinaison, on élimine ce groupement protecteur par traitement à l'hydrazine en tant que dernière étape de la séquence réactionnelle.

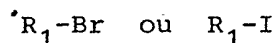
35 On peut préparer les composés de formule I dans laquelle R_1 est autre que l'hydrogène en faisant réagir un diester de formule

(IV)



dans laquelle R_2 et R_4 sont des groupements ester tels que ceux décrits ci-dessus, avec un agent d'alkylation de formule

10 (V)

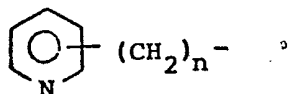


dans lesquelles R_1 est autre que l'hydrogène, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le t-butylate de potassium. L'élimination des groupements ester R_2 et R_4 permet d'obtenir les diacides correspondants.

Si R_1 est un radical alkyle inférieur amino-substitué, on protège la fonction amine pendant cette réaction, par exemple à l'aide d'un groupement phtalimide, que l'on élimine ensuite en tant que dernière étape de la séquence réactionnelle, par traitement à l'hydrazine.

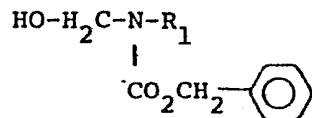
On peut préparer les composés dans la formule desquels R_3 est autre qu'un radical alkyle inférieur amino-substitué ou

25



30 en faisant réagir une amine de formule

(VI)

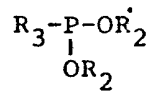


35

avec du pentachlorure de phosphore, puis avec un diester phosphoneux de formule

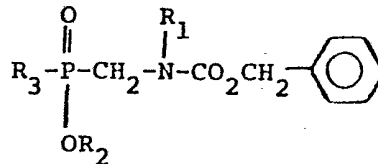
10

(VII)



5 pour obtenir un composé de formule

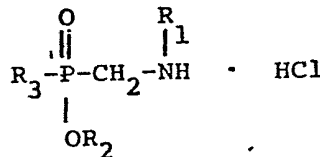
(VIII)



10

L'hydrogénation de cet intermédiaire de formule VIII en présence d'acide chlorhydrique concentré fournit le chlorhydrate de formule

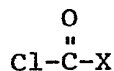
15 (IX)



20

que l'on combine ensuite avec l'ester de chlorure d'imino-acide de formule

(X)



25 R_4 étant de préférence, dans la définition de X, le radical benzyle. L'élimination des groupements ester R_2 et R_4 après l'achèvement de la réaction fournit les diacides correspondants.

On peut hydrogéner les produits de formule I dans, 30 laquelle au moins l'un de R_2 et R_4 est un radical alkyle inférieur, benzyle ou benzhydryle, en les traitant par exemple par de l'hydrogène en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon, ou bien en les traitant chimiquement, par exemple à l'aide de soude dans du dioxanne aqueux ou 35 avec du bromure de triméthylsilyle dans du dichlorométhane, pour obtenir les produits de formule I dans laquelle R_2 et R_4 sont des atomes d'hydrogène.

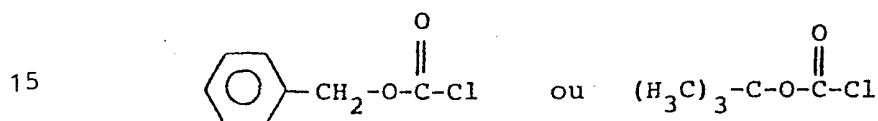
On peut obtenir comme produits les esters de

11

formule I dans laquelle R_4 est un radical de formule



en employant l'imino-acide de formule III ou X dans la
10 réaction ci-dessus, avec le groupement ester déjà en place.
On peut préparer de tels esters intermédiaires en traitant
l'imino-acide par un chlorure d'acide tel que



de manière à protéger l'atome d'azote. On fait ensuite réagir
20 l'acide protégé, en présence d'une base, avec un composé de
formule



25

dans laquelle L est un groupement labile tel qu'un atome de
chlore ou de brome, un radical tolylsulfonyloxy, etc., puis
on élimine le groupement protecteur de l'azote, par exemple
par traitement avec un acide ou par hydrogénation.

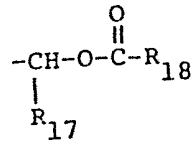
30 On peut également obtenir comme produits les esters
de formule I dans laquelle R_4 est



en traitant le produit de formule I dans laquelle R_4 est un
atome d'hydrogène, par un équivalent molaire du composé de

formule XI.

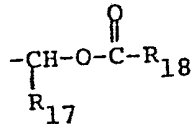
On peut obtenir comme produits les diesters dans la formule desquels R_2 et R_4 sont identiques et sont des 5 radicaux



10

en traitant le produit de formule I dans laquelle R_2 et R_4 sont tous deux des atomes d'hydrogène, un sel de métal alcalin ou de tétraalkyl ammonium, par au moins deux 15 équivalents du composé de formule XI.

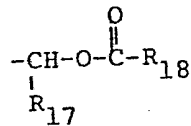
On peut obtenir comme produits les esters de formule I dans laquelle R_2 est



20

en traitant le produit de formule I dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène, un sel de métal alcalin ou de tétra- 25 alkyl ammonium et R_4 est un radical benzyle ou benzhydryle, par le composé de formule XI en présence d'une base. L'élimination du groupement ester R_4 , par hydrogénation par exemple, fournit les produits de formule I dans laquelle R_2 est

30

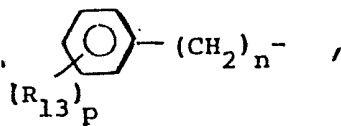


35 et R_4 est un atome d'hydrogène.

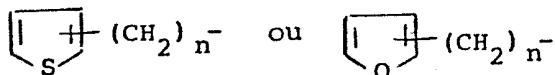
On peut obtenir les produits de formule I dans laquelle R_5 est une fonction amine en réduisant les produits correspondants de formule I dans laquelle R_5 est une fonction

azide.

On prépare les monoesters d'acide phosphinyl acétique de formule II dans laquelle R_3 est un radical alkyle, alkyle inférieur halo-substitué, ou un radical de formule



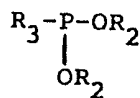
10



15

en faisant réagir un diester phosphoneux de formule

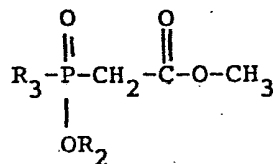
(XII)



20

avec du bromacétate de méthyle, pour obtenir un composé de formule

(XIII)

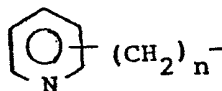


25

puis en traitant le produit résultant avec de la soude.

30

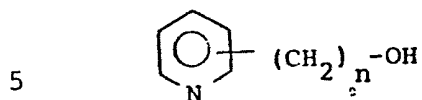
On prépare les monoesters d'acide phosphinyl-acétique de formule II dans laquelle R_3 est un radical de formule



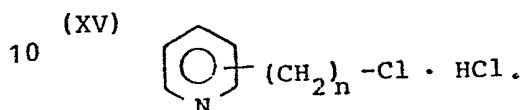
35

en faisant réagir un alcool pyridylique de formule

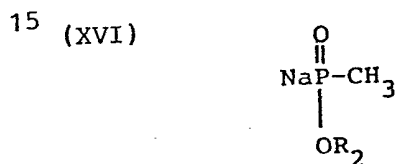
(XIV)



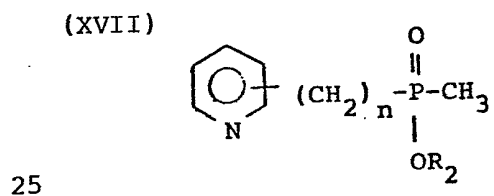
avec du chlorure de thionyle pour obtenir le chlorhydrate d'alkylchlorure correspondant, de formule



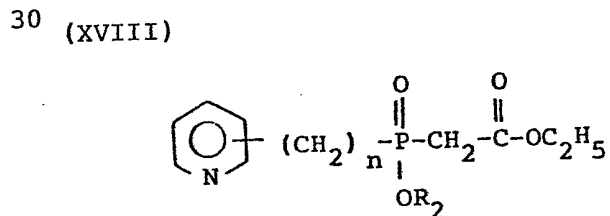
On fait ensuite réagir cet intermédiaire de formule XV avec un méthylphosphinate de formule



20 pour obtenir l'intermédiaire de formule



On traite cet intermédiaire de formule XVII par de la lithium diisopropylamine, du gaz carbonique et de l'acide chlorhydrique éthanolique, pour obtenir un composé de formule

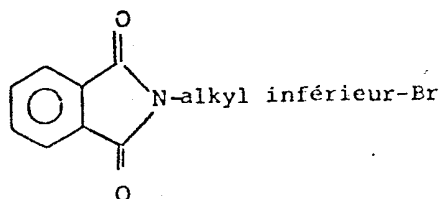


Un traitement à la soude fournit comme produit de départ le monoester de formule II.

On prépare le monoester de départ de formule II

dans laquelle R_3 est un radical alkyle inférieur amino-substitué en faisant réagir un bromo-alcane inférieur amino-substitué phtalimido-protégé, de formule

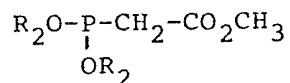
5 (XIX)



10

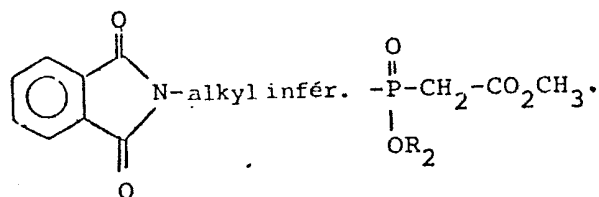
avec le diester phosphoneux de formule

(XX)



15 pour obtenir l'intermédiaire de formule

(XXI)



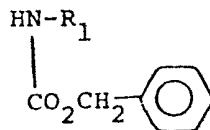
20

Le traitement de l'intermédiaire XXI par de l'acide chlorhydrique dans du tétrahydrofurane aqueux fournit le
25 monoester recherché de formule II.

On prépare les produits de départ de formule VI en faisant réagir un carbamate substitué de formule

(XXII)

30



avec du formaldéhyde aqueux et du carbonate de potassium.

Les divers imino acides et esters de formule III
35 sont décrits dans la littérature. Diverses prolines substituées sont également décrites par Mauger et al., Chem. Review, Vol. 66, p. 47-86 (1966).

Quand on connaît l'imino-acide, on peut facilement le transformer en ester par des moyens classiques. Par exemple, on peut obtenir les esters dans la formule desquels R_4 est un radical t-butyle en traitant le N-carbobenzyloxy-imino-acide correspondant par de l'isobutylène en milieu acide, puis en éliminant le groupement protecteur N-carbobenzyloxy par hydrogénation catalytique, et on peut obtenir les esters dans la formule desquels R_4 est un radical benzyle en traitant l'imino-acide par de l'alcool benzylique et du chlorure de thionyle.

On prépare les esters de chlorures d'imino-acides de formule X en traitant l'ester d'imino-acide correspondant de formule III par du phosgène en présence de N-méthylmorpholine.

On peut préparer les prolines substituées dans la formule desquelles R_5 est le radical amine substitué de formule



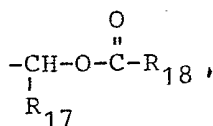
en faisant réagir une 4-céto-N-benzyloxycarbonyl proline avec l'amine de formule



en présence d'hydrogène et d'un catalyseur ou bien en présence de cyanotrihydridoborate de sodium, puis en éliminant le groupement protecteur de l'azote.

Les composés préférés selon cette invention en ce qui concerne la partie imino-acide ou ester de la formule développée I sont ceux dans la formule desquels :

35 R_4 est un atome d'hydrogène, un sel de métal alcalin ou un radical de formule



R_{17} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cyclohexyle, et R_{18} est un radical alkyle inférieur 5 à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle.

R_5 est un atome d'hydrogène.

R_5 est un groupement hydroxy.

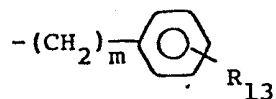
R_5 est un atome de chlore ou de fluor.

10 R_5 est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle.

R_5 est une fonction amine.

R_5 est un radical -O-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur est une chaîne droite ou ramifiée de 15 1 à 4 atomes de carbone.

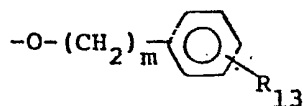
R_5 est un radical de formule



20

dans laquelle m est égal à zéro, un ou deux, R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement 25 hydroxy.

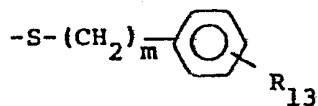
R_5 est un radical de formule



30 ou un radical 1-naphtyloxy ou 2-naphtyloxy, m étant égal à zéro, un ou deux, et R_{13} étant un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

R_5 est un radical -S-alkyle inférieur dont le 35 radical alkyle inférieur est une chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone.

R_5 est un radical de formule

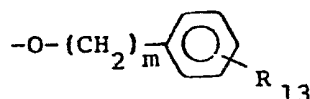


ou un radical 1-naphtylthio ou 2-naphtylthio, m étant égal à zéro, un ou deux, et R_{13} étant un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

R_6 est un radical -O-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur est une chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone.

R_6 est un radical de formule

10

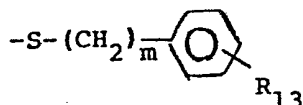


dans laquelle m est égal à zéro, un ou deux, et R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

R_6 est un radical -S-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur est une chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone.

20

R_6 est un radical de formule



dans laquelle m est égal à zéro, un ou deux, et R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

R_7 est un radical phényle, 2-hydroxyphényle ou 4-hydroxyphényle.

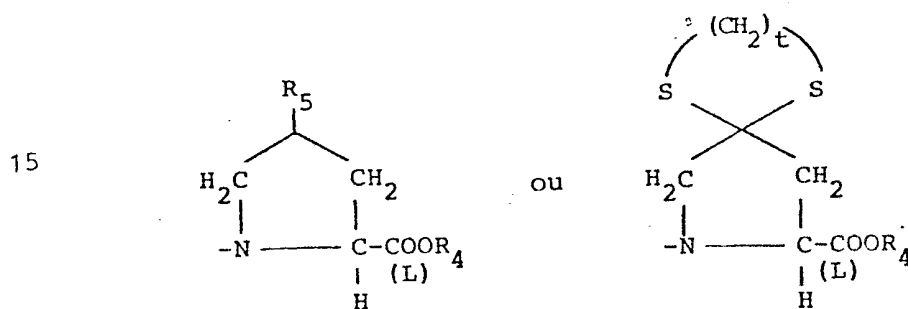
R_8 est dans les deux cas un atome de fluor ou de chlore.

R_8 est dans les deux cas un radical de formule $-\text{Y}-\text{R}_{16}$ dans laquelle Y est un atome d'oxygène ou de soufre, R_{16} est un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien les radicaux R_{16} forment ensemble un cycle pentagonal ou hexagonal dont un ou plusieurs des atomes de carbone sont éventuellement substitués par un radical méthyle ou diméthyle.

R_9 , R'_9 , R_{10} et R'_{10} sont tous des atomes d'hydrogène, ou bien R_9 est un radical phényle, 2-hydroxyphényle ou 4-hydroxyphényle et R'_9 , R_{10} et R'_{10} sont des atomes d'hydrogène.

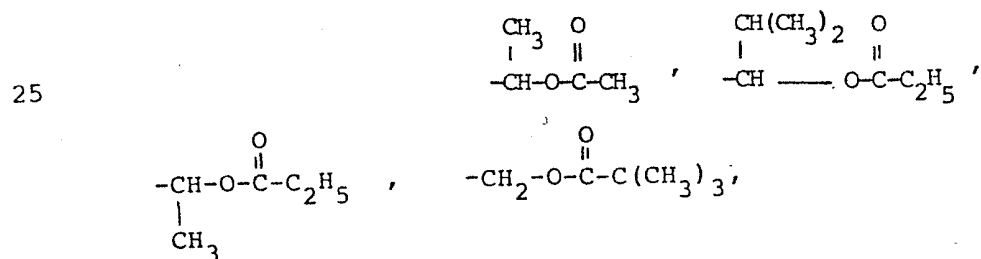
Constituent les meilleurs choix de composés selon la présente invention, en ce qui concerne la partie imino-acide ou ester de la formule développée I, les composés dans la formule desquels :

10 X est un radical de formule



20

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical de formule



ou un sel de métal alcalin.

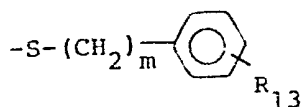
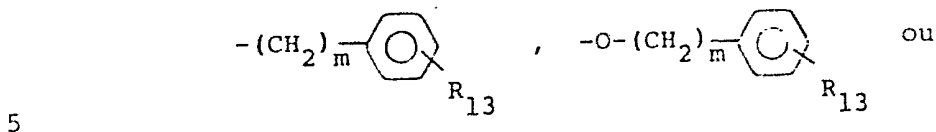
R_5 est un atome d'hydrogène.

R_5 est un radical cyclohexyle.

R_5 est un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes

35 de carbone.

R_5 est un radical de formule

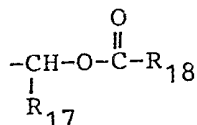


10 dans lesquelles m est égal à zéro, un ou deux et R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

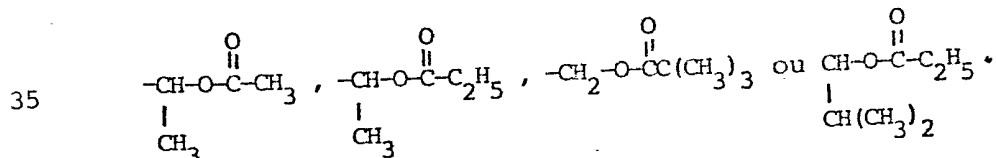
15 t est égal à deux ou à trois, en particulier égal à deux.

Les composés préférés selon cette invention en ce qui concerne la chaîne latérale phosphinylméthylamino-carbonyle sont ceux dans la formule desquels :

20 R_2 est un atome d'hydrogène, un sel de métal alcalin, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical benzyle ou un radical de formule

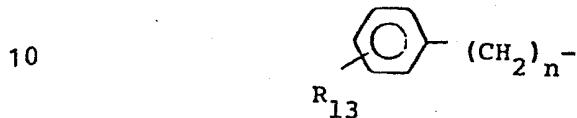


25 dans laquelle R_{17} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cyclohexyle, et R_{18} est un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes
30 de carbone ou un radical phényle,
en particulier R_2 est un atome d'hydrogène, un sel de métal alcalin, un radical éthyle ou un radical de formule

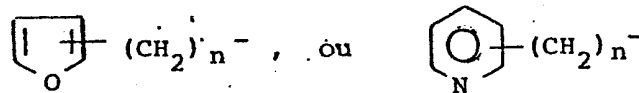


R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical alkyle inférieur amino-substitué de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier un atome d'hydrogène ou un radical éthyle.

R_3 est un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, un radical de formule



ou un radical $-(CH_2)_n-$ -cycloalkyle dans lequel le radical cycloalkyle a 5 ou 6 atomes de carbone, un radical alkyle inférieur amino-substitué, ou un radical de formule

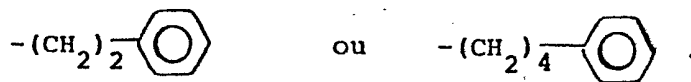


25

n étant égal à zéro ou bien étant un nombre entier de 1 à 4, R_{13} étant un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy,

30

en particulier R_3 est un radical de formule



35

Les composés selon cette invention dans la formule desquels au moins un de R_2 et R_4 est un atome d'hydrogène forment des sels basiques avec diverses bases minérales et organiques,

qui entrent également dans le champ d'application de l'invention. Ces sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins comme les sels de lithium, de sodium 5 et de potassium (lesquels ont la préférence), les sels de métaux alcalino-terreux comme les sels de calcium et de magnésium, les sels formés avec des bases organiques, par exemple le sel de dicyclohexylamine, les sels de benzathine, de N-méthyl-D-glucamine et d'hydrabamine, les sels formés 10 avec des acides aminés comme l'arginine, la lysine et les acides aminés similaires. Les acides non toxiques et physiologiquement acceptables ont la préférence, encore que d'autres sels soient également utilisables, par exemple pour isoler ou purifier le produit. Ces sels sont formés à l'aide 15 de techniques classiques.

Comme indiqué ci-dessus, la partie imino-acide ou ester de la molécule des produits de formule I qui est représentée par X se trouve dans la configuration lévogyre (L). Les produits de formule I dont le noyau imino-acide est 20 monosubstitué donnent lieu à une isomérisation cis-trans. La configuration du produit final dépendra de la configuration des substituants R_5 , R_6 et R_7 du produit de départ de formule III ou X.

Les composés de formule I, ainsi que leurs sels 25 physiologiquement acceptables, sont des agents anti-hypertenseurs. Ils inhibent la transformation d'un décapeptide, l'angiotensine I, en angiotensine II, et ils sont par conséquent utilisables pour réduire ou soulager l'hypertension due à l'angiotensine. L'action d'une enzyme, la rénine, sur 30 l'angiotensinogène, pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de transformation de l'angiotensine (ETA) en angiotensine II. Cette dernière est un produit presseur actif qui a été rendu responsable de diverses formes 35 d'hypertension chez diverses espèces de mammifères, chez l'homme par exemple. Les composés selon la présente invention interviennent dans la séquence angiotensinogène \rightarrow (rénine) \rightarrow angiotensine I \rightarrow angiotensine II en inhibant l'enzyme de

transformation de l'angiotensine et en réduisant ou supprimant la formation du produit presseur, l'angiotensine II. Ainsi, en administrant une composition qui contient un ou plusieurs des composés selon la présente invention, on atténue l'hypertension due à l'angiotensine chez une espèce de mammifère (chez l'homme par exemple) qui en souffre. Une dose unique, ou de préférence deux à quatre doses quotidiennes fractionnées, administrées à raison d'environ 10 0,1 à environ 100 mg par kilogramme de poids corporel et par jour; convient pour réduire la pression sanguine. La substance est de préférence administrée par voie orale, mais on peut également employer des voies parentérales telles que les voies sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou 15 intrapéritonéale.

Les composés selon la présente invention peuvent également être mis sous forme d'associations avec un diurétique pour le traitement de l'hypertension. Une association comprenant un composé selon l'invention et un 20 diurétique peut être administrée à une dose efficace qui comprend une posologie quotidienne totale d'environ 30 à 600 mg, de préférence d'environ 30 à 330 mg, d'un composé selon l'invention, et d'environ 15 à 300 mg, de préférence d'environ 15 à 200 mg, du diurétique, à une espèce mammifère 25 atteinte d'hypertension. Sont exemplaires des diurétiques dont l'utilisation est envisagée en association avec un composé selon l'invention les thiazides, par exemple le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, le fluméthiazide, l'hydrofluméthiazide, le bendrofluméthiazide, le metchlorothiazide, le trichlorméthiazide, le polythiazide ou le benzthiazide, ainsi que l'acide étacrynique, le ticrynafène, la chlorthalidone, le furosémide, la muzolimine, le bumétanide, le triamtérène, l'amiloride et la spironolactone, ainsi que 30 les sels de ces mêmes composés.

35 En vue de leur utilisation pour la diminution de la pression sanguine, les composés de formule I peuvent être mis sous forme de compositions telles que comprimés, capsules ou élixirs en vue de l'administration orale, ou

bien sous forme de solutions ou de suspensions stériles en vue de l'administration parentérale. On formule d'environ 10 à 500 mg d'un composé de formule I avec un véhicule, un porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc., physiologiquement acceptables, sous une forme posologique unitaire telle que l'exige la pratique pharmaceutique reconnue. La quantité de principe actif contenue dans ces compositions ou préparations est telle que l'on obtient une posologie appropriée dans l'intervalle sus-indiqué.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention. Les températures sont données en degrés Celsius.

"AG-50W-X8" désigne une résine d'échange de cations à base de polystyrène et d'acide divinylbenzène sulfonique réticulé.

"HP-20" désigne une résine poreuse à base de polymère réticulé de polystyrène et de divinylbenzène.

EXEMPLE 1

Sel de dilithium de la 1-[[[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]-méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

a) Ester diéthylique de l'acide (4-phénylbutyl)phosphoneux

On a délayé du magnésium métal (4,8 g ; 0,2 mole) dans 50 ml d'éther diéthylique, et on lui a ajouté goutte à goutte, à un débit propre à entretenir un léger reflux, une solution de 1-chloro-4-phénylbutane (36,4 g ; 0,22 mole) dans 100 ml d'éther diéthylique, puis on a agité au reflux pendant une heure. Après refroidissement, et filtration sous argon, on a ajouté goutte à goutte la solution de Grignard préparée ci-dessus (0,147 mole d'après le titrage) à une solution refroidie (0°) de diéthylchlorophosphite (25,7 g ; 0,16 mole) dans 100 ml d'éther, à une cadence propre à maintenir la température interne entre 0 et 10°. Après cette addition, on a chauffé le mélange au reflux pendant une heure et demie. Après filtration et concentration sous la pression atmosphérique, sous argon, on a fractionné le résidu sous pression réduite pour obtenir 29,7 g d'ester diéthylique d'acide (4-phénylbutyl)phosphoneux, p.e. 110-113° sous 0,09-0,1 mm.

b) Ester méthylique de l'acide [éthoxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]acétique

- On a chauffé sur un bain d'huile à 140 - 150° un mélange de 16,9 g (0,11 mole) de bromacétate de méthyle et de 5,0 g (0,019 mole) d'ester diéthylique d'acide (4-phénylbutyl)phosphoneux, jusqu'à ce que l'on détecte la distillation de bromure d'éthyle. On a ensuite ajouté progressivement au mélange réactionnel 16 g supplémentaires (0,063 mole) d'ester diéthylique d'acide (4-phénylbutyl)phosphoneux. On a poursuivi ensuite le chauffage pendant 45 minutes. Après avoir refroidi à 100°, on a chassé sous vide l'excès de réactif pour obtenir 25 g de produit brut ($R_f = 0,25$ par chromatographie sur gel de silice avec de l'acétate d'éthyle).
- On a séparé les impuretés ayant des valeurs de R_f plus élevées par chromatographie éclair en utilisant de l'acétate d'éthyle. On a obtenu comme résultat 18,3 g d'ester méthylique d'acide [éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]acétique.

c) Acide [éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]acétique

- On a agité pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 15 g (0,05 mole) d'ester méthylique d'acide [éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]acétique dans 51 ml de soude 0,99 N (0,05 mole).

Après extraction à

- l'éther, on a traité la solution par 8,5 ml d'acide chlorhydrique 5 N. On a extrait le produit à l'acétate d'éthyle, on l'a séché, et on a fait évaporer le solvant sous vide pour obtenir 13,6 g d'acide [éthoxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl] acétique sous la forme d'un produit huileux.
- $R_f = 0,75$ sur gel de silice en utilisant un mélange 8:1:1 de dichlorométhane, d'acide acétique et de méthanol.

Anal. calc. pour $C_{14}H_{21}O_4P$:

C, 59,14 ; H, 7,44

Trouvé : C, 57,85 ; H, 7,46.

- d) Ester phénylméthylique de la 1-[[[éthoxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On a traité par du carbonyldiimidazole (1,15 g ; 7,10 mmoles) une solution d'acide [éthoxy(4-phénylbutyl)-

phosphinylacétique (1,94 g ; 6,83 mmoles) dans 15 ml de toluène sec, et on a agité à 0° (bain de glace) pendant une heure. On a traité la solution résultante par de l'azido-
 5 triméthylsilane (1,5 ml ; 11,3 mmoles) et on l'a laissée se réchauffer à la température ambiante. Au bout de 30 minutes, on a dilué le mélange avec du toluène (30 ml environ) et on l'a lavé successivement avec une solution de bisulfate de
 10 potassium à 5 % (deux fois) et avec une solution saturée de chlorure de sodium, on l'a séché sur sulfate de sodium et on l'a fait évaporer pour obtenir 2,1 g d'acylazide brut. CCM (mélange 1:2 d'acétone et de dichlorométhane) : tache majeure à $R_f = 0,57$, IR (film) 2150 cm^{-1} (N_3).

On a repris l'acylazide brut (2,1 g) dans 15 ml de
 15 toluène sec et on l'a chauffé à 90° (température du bain) jusqu'à ce que le dégagement d'azote s'arrête (30 minutes environ). IR (film) 2250 cm^{-1} ($-\text{NCO}$). On a traité le mélange refroidi par du chlorhydrate d'ester phénylméthyle de L-proline (1,75 g ; 7,25 mmoles) et de la triéthylamine
 20 (1,0 ml ; 7,23 mmoles) et on a agité pendant une nuit à la température ambiante. On a partagé le mélange entre de l'acétate d'éthyle et du bisulfate de potassium à 5 %. On a lavé la couche acétate d'éthyle successivement avec du bisulfate de potassium à 5 %, une solution saturée de
 25 bicarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée sur sulfate de sodium et on l'a fait évaporer. On a purifié le résidu (3,0 g) par chromatographie éclair sur gel de silice (115 g) en éluant d'abord avec un
 30 mélange 3:2 de dichlorométhane et d'acétone, puis avec de l'acétone pure, pour obtenir 2,44 g d'ester phénylméthyle de 1-[[[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, sous la forme d'une huile visqueuse incolore. R_f (mélange 1:2 d'acétone et de dichlorométhane) = 0,21.

35 e) Ester phénylméthyle de la 1-[[[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On a traité une solution d'ester phénylméthyle de 1-[[[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline (2,3 g ; 4,73 mmoles) dans du

phosphinylméthylamino]carbonyl]-L-proline

On a fait passer une solution du diacide obtenu dans la partie f) (1,1 g ; 2,99 mmoles) dans de l'hydroxyde de lithium 1 N (4,0 ml ; 4,0 mmoles) dans une colonne de AG-50W-X8 (Li⁺, volume décanté 50 ml). On a filtré l'éluat ("Millipore") et on l'a lyophilisé pour obtenir 980 mg de sel de dilithium de 1-[[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, sous la forme d'un lyophilisat incolore.

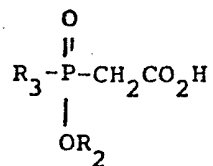
Anal. calc. pour C₁₇H₂₃N₂O₅PLi₂ · H₂O :

C, 51,27 ; H, 6,33 ; N, 7,03 ; P, 7,8

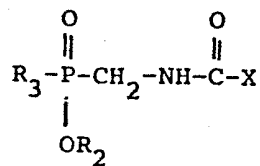
Trouvé : C, 51,35 ; H, 6,37 ; N, 6,84 ; P, 7,7

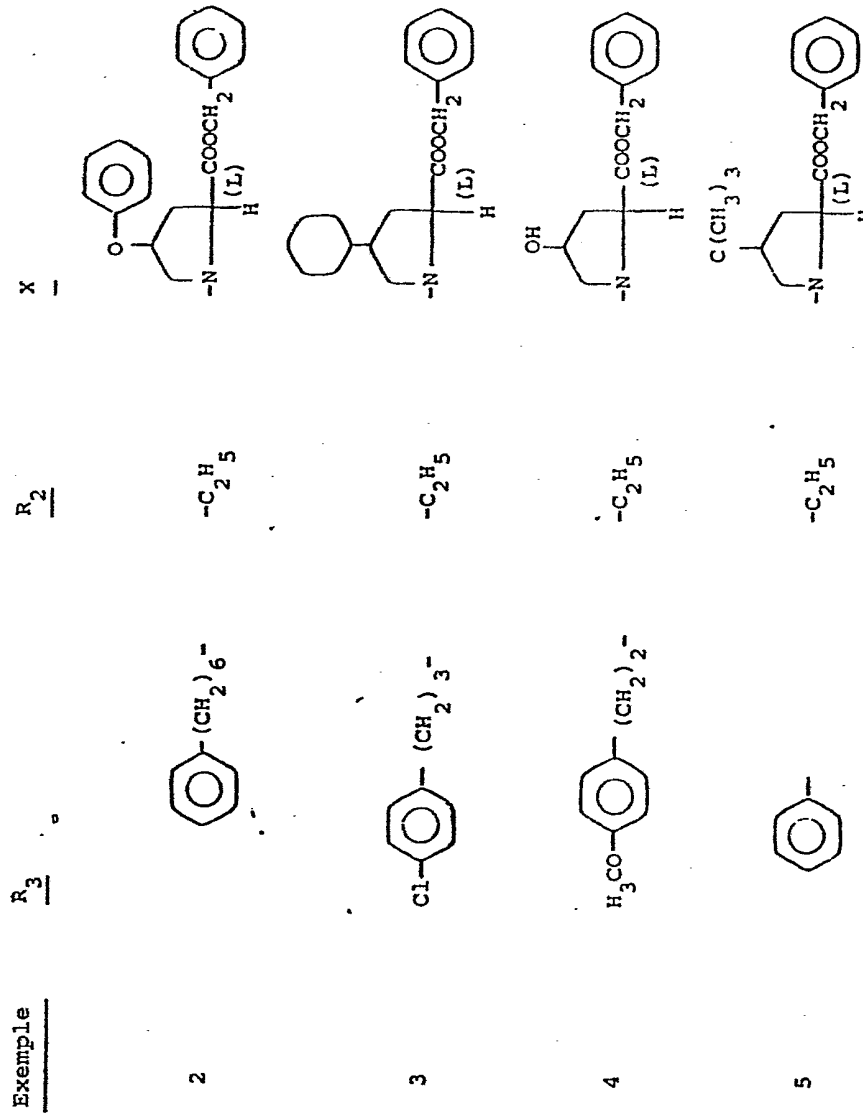
EXEMPLES 2 à 47

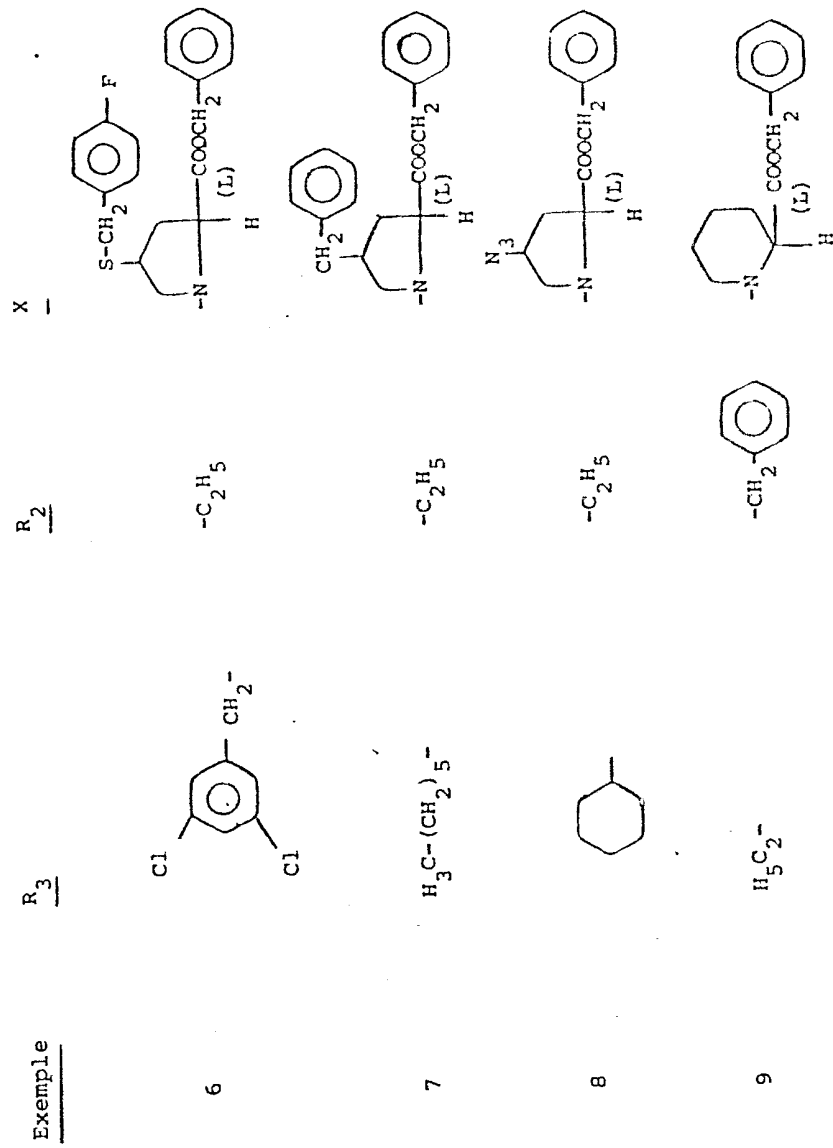
En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en utilisant l'acide acétique substitué de la Colonne I ci-dessous et l'imino-acide de la Colonne II ci-dessous, on obtient le composé de la Colonne III ci-dessous. L'élimination des groupements ester R₂ et R₄ fournit les diacides correspondants (R₂ et R₄ sont tous deux des atomes d'hydrogène).

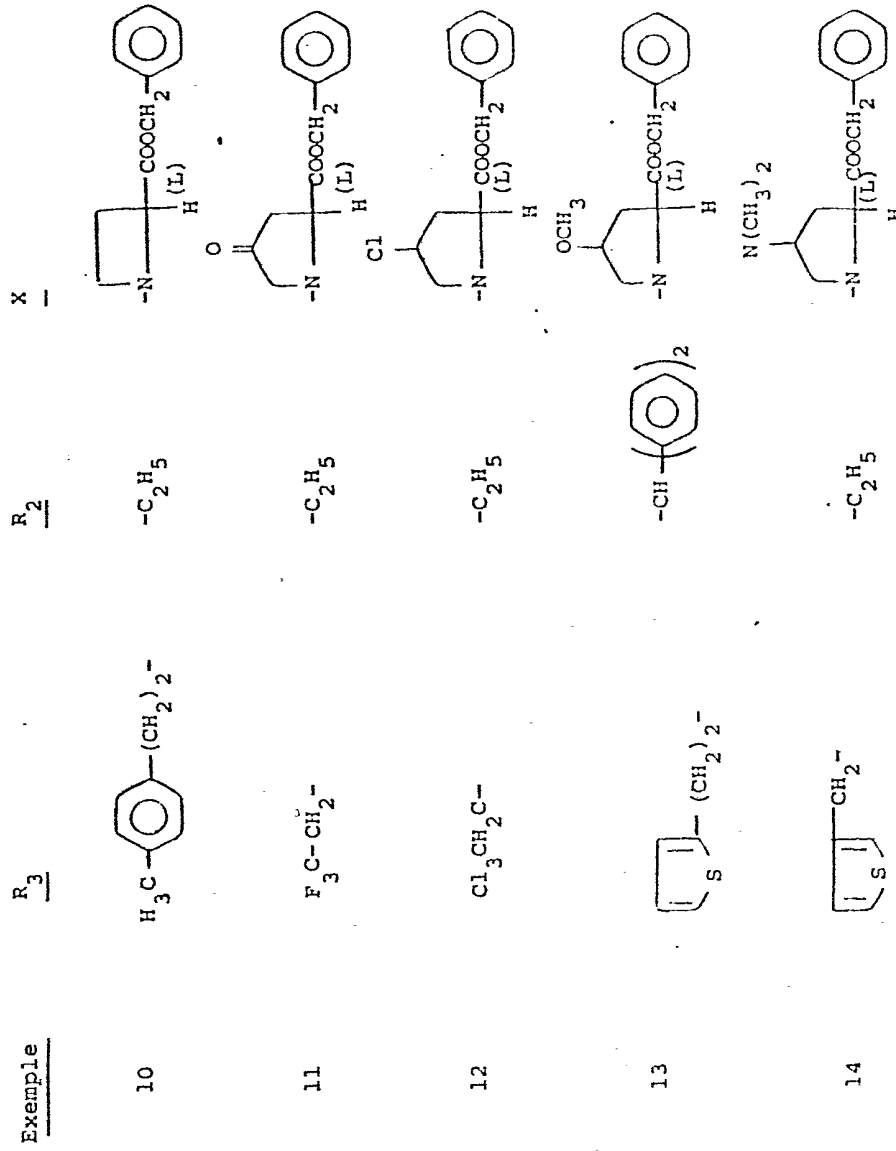
Col. ICol. II

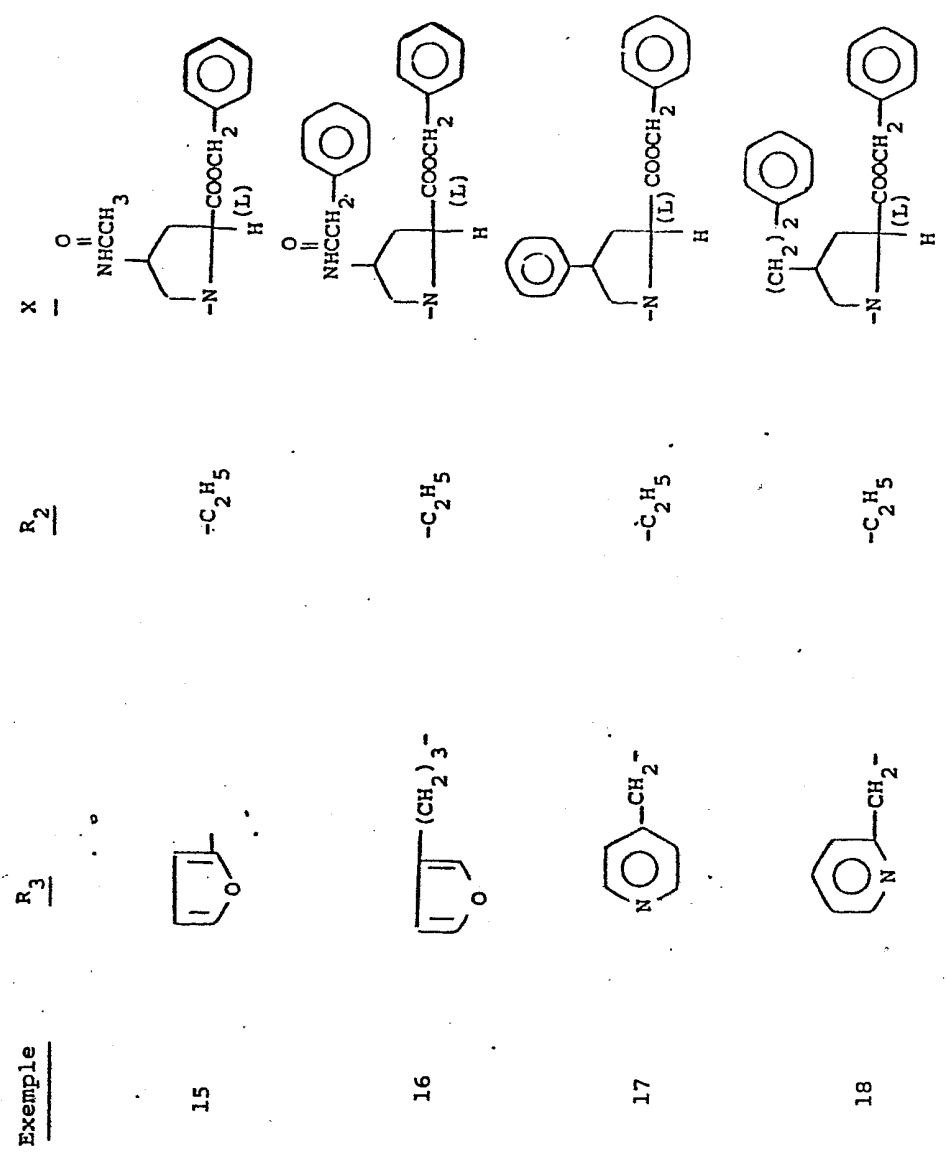
HX

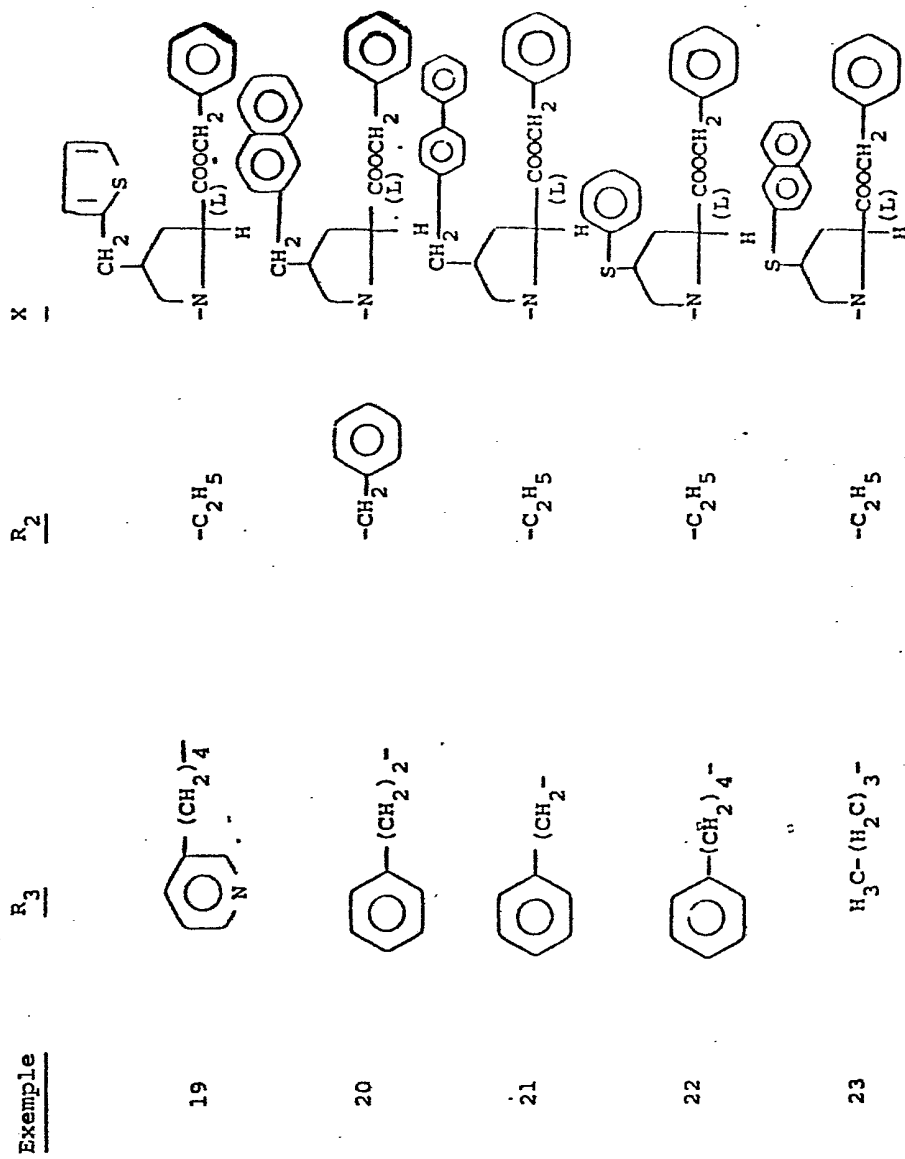
Col. III

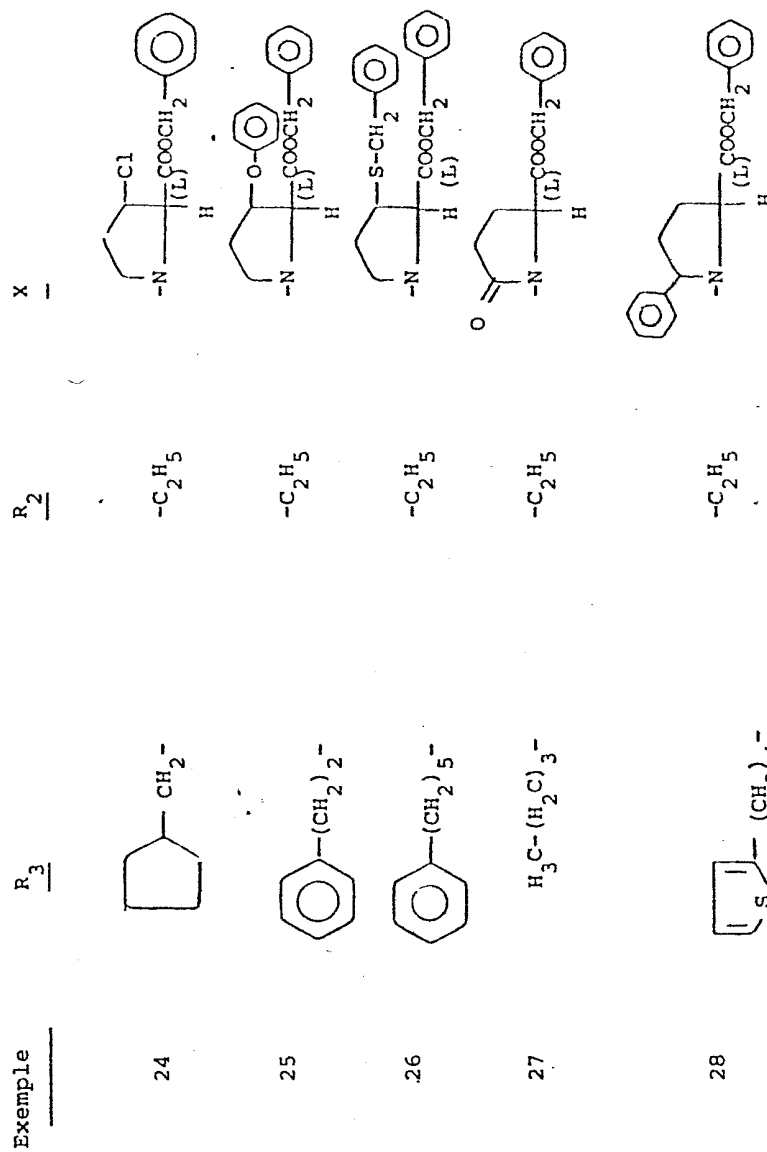


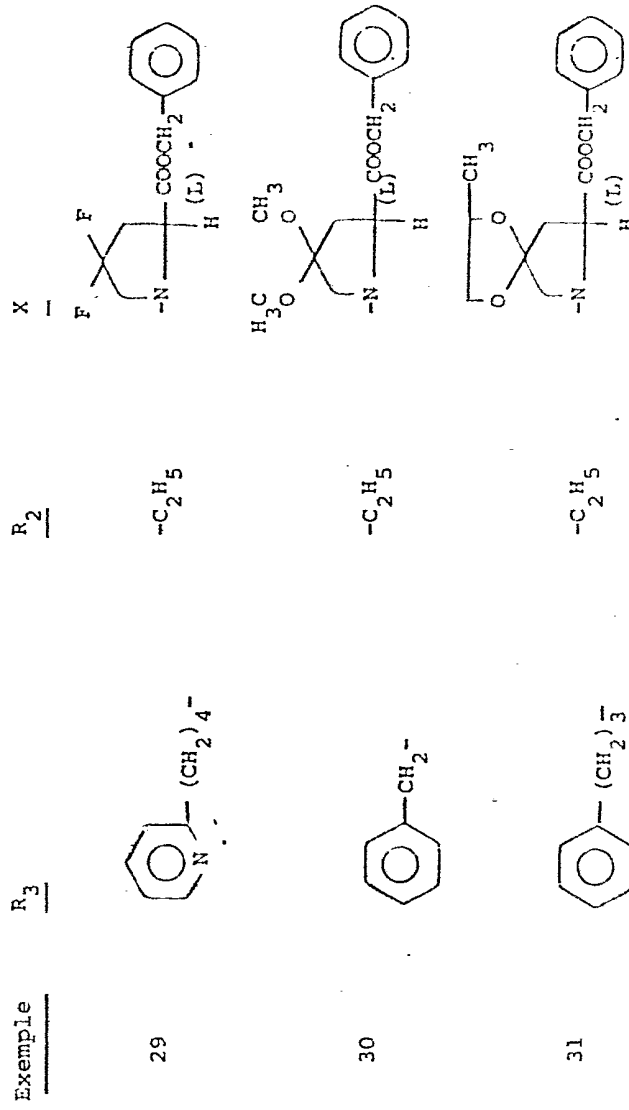


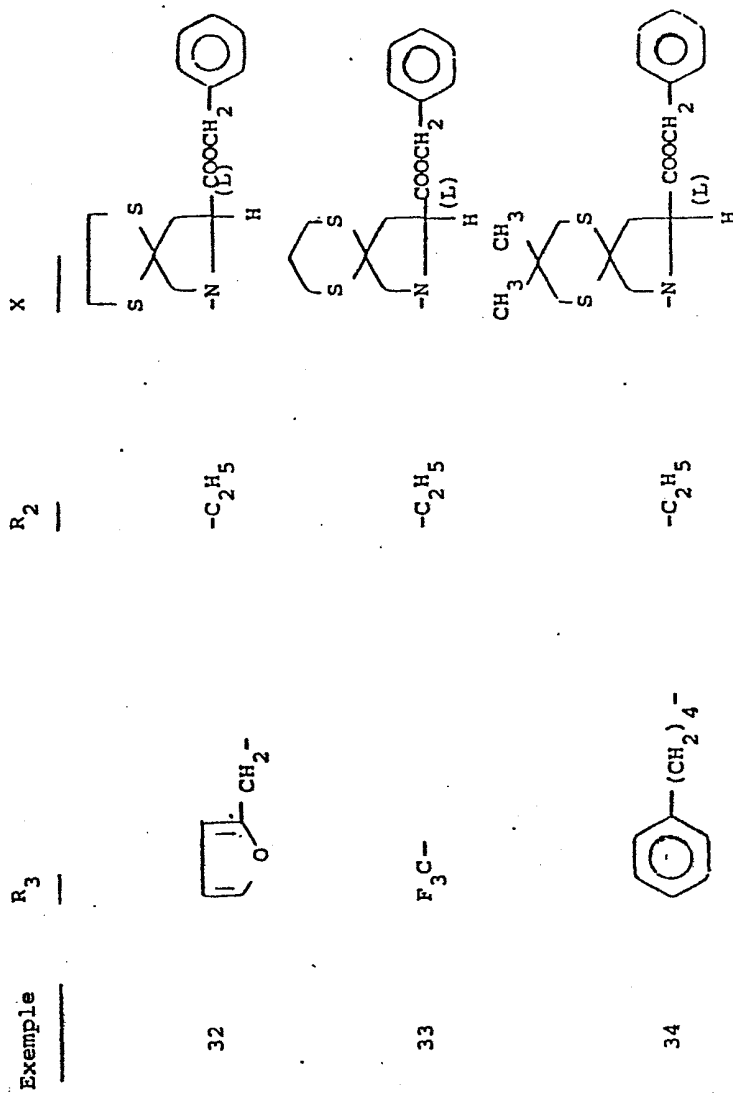


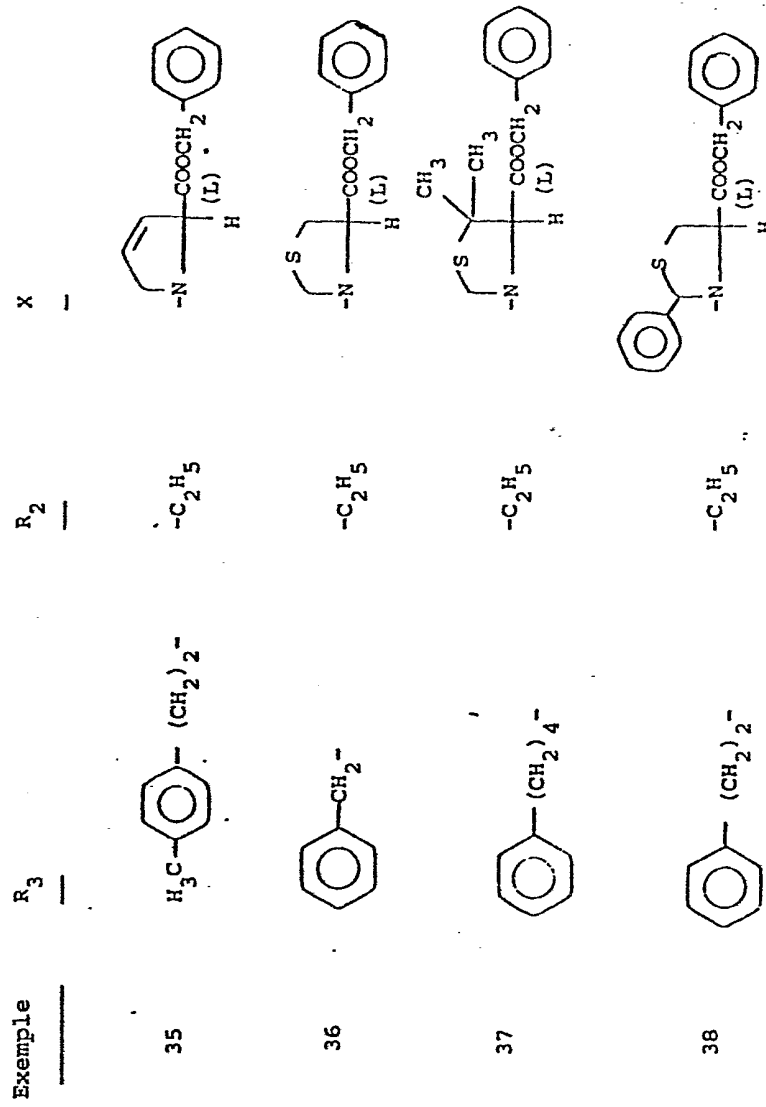


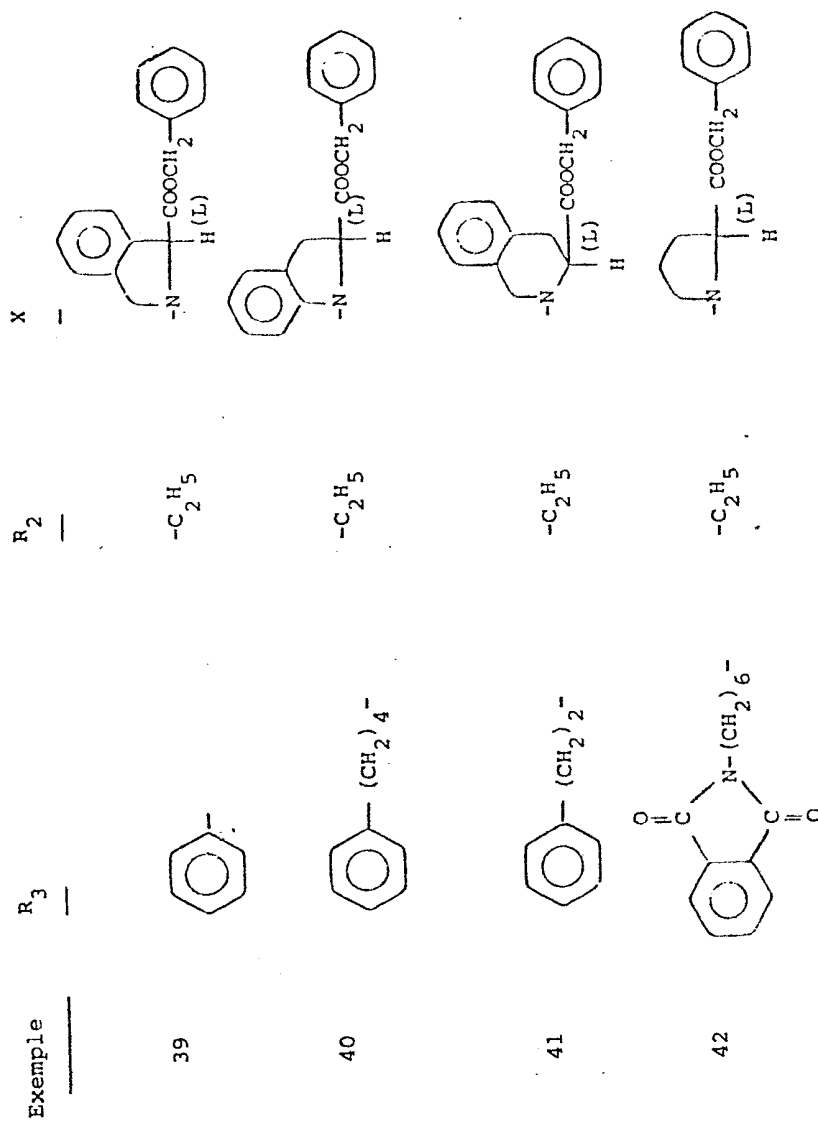


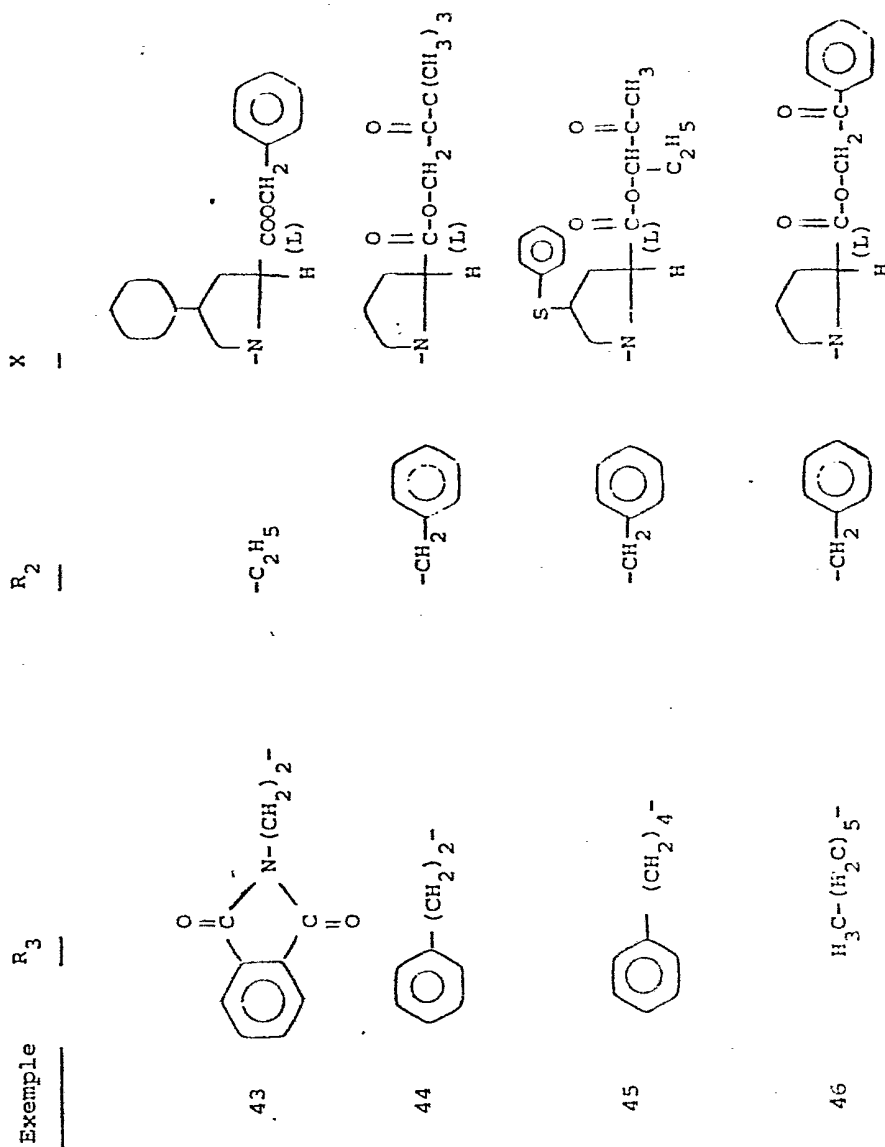


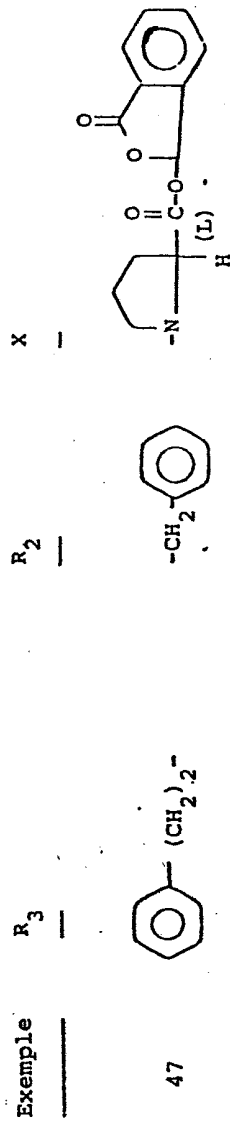












La réduction du produit de l'Exemple 8 fournit le produit 4-aminé correspondant. De même, on peut faire réagir le produit 4-cétonique de l'Exemple 11 pour obtenir divers produits 4-amino-substitués. Les groupements protecteurs indiqués dans les Exemples 42 et 43 sont éliminés après l'achèvement de la réaction de combinaison. Les groupements ester R₄ indiqués dans les Exemples 44 à 47 ne seraient pas éliminés.

EXEMPLE 48

Sel de dilithium de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]méthyllamino]carbonyl]-L-proline

5 a) Ester phénylméthylrique de l'acide éthylcarbamique

On a fait barboter de l'éthylamine gazeuse à travers une solution de chloroformiate de benzyle (9,0 ml ; 60 mmoles) dans 200 ml de tétrahydrofurane sec, pendant une heure. On a traité le mélange hétérogène obtenu par de la triéthylamine (10 ml ; 72 mmoles) et on a agité à la température ambiante pendant 20 minutes. On a dilué le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle et on l'a lavé avec du bisulfate de potassium à 5 %, avec de l'eau, avec de la saumure, puis on l'a séché sur sulfate de magnésium et on l'a fait évaporer. Le résidu (10,2 g) a cristallisé par repos à 0°. On a trituré le solide blanc avec de l'hexane froid puis on l'a recueilli par filtration pour obtenir 9,3 g d'ester phénymméthylrique d'acide éthylcarbamique sous la forme d'un solide blanc ; point de fusion situé à peu près à la température ambiante. CCM (acétate d'éthyle) : tache unique à $R_f = 0,9$.

b) Ester phénylméthylrique de l'acide éthyl(hydroxyméthyl)-carbamique

On a mis au reflux sous argon pendant 3 heures et demie un mélange d'ester phénylméthylrique d'acide éthylcarbamique (8,5 g ; 47,4 mmoles), de formaldéhyde aqueux (38,0 ml ; 0,47 mole), de carbonate de potassium (6,6 g) et de dioxanne (40 ml). On a dilué le mélange réactionnel refroidi avec de l'acétate d'éthyle et on l'a lavé avec de l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, avec de la saumure, puis on l'a séché sur sulfate de magnésium et on l'a fait évaporer. On a fait subir au résidu (13,5 g) une chromatographie sur gel de silice (300 g), en éluant avec un mélange 5:2 d'hexane et d'acétate d'éthyle, pour obtenir 7,6 g (36,3 mmoles) d'ester phénylméthylrique d'acide éthyl(hydroxyméthyl)carbamique, sous la forme d'un liquide. CCM (mélange 2:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle) : tache unique à $R_f = 0,3$.

c) Ester phénylméthylrique de l'acide [[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]éthylcarbamique

On a traité par du pentachlorure de phosphore
5 (4,2 g ; 21 mmoles) un mélange d'ester phénylméthylrique
d'acide éthyl(hydroxyméthyl)carbamique (4,0 g ; 19,1
mmoles) et de dichlorométhane sec (10 ml) sous argon à la
température ambiante. On a observé un dégagement de chaleur.
Au bout d'une heure, on a chassé sous vide le dichloro-
10 méthane et l'oxychlorure de phosphore. On a dilué le résidu
avec du toluène, puis on l'a fait évaporer pour éliminer tout
oxychlorure de phosphore résiduel. On a repris le résidu dans
du toluène sec (10 ml) et on l'a traité par de la diéthyl-
(4-phénylbutyl)phosphonite (5,8 g ; 1,2 éq.) à 25° sous une
15 atmosphère d'argon. On a mis le mélange réactionnel au
reflux pendant une heure puis on l'a fait évaporer à siccité.
On a fait subir au résidu (11 g environ) une chromatographie
sur gel de silice (30 g), en éluant avec un mélange 5:2
d'hexane et d'acétone, pour obtenir 5,2 g (12,4 mmoles)
20 d'ester phénylméthylrique d'acide [[éthoxy(4-phénylbutyl)-
phosphinyl]méthyl]éthylcarbamique, sous la forme d'une huile.
CCM (mélange 5:2 d'hexane et d'acétone) : tache unique à
 $R_f = 0,3$.

d) Chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide [(éthylamino)méthyl](4-phénylbutyl)phosphinique

On a secoué dans un appareil d'hydrogénation de
Parr, sous 3,5 kg/cm² d'hydrogène pendant 16 heures, un
mélange d'ester phénylméthylrique d'acide [[éthoxy(4-phényl-
butyl)phosphinyl]méthyl]éthylcarbamique (4,6 g ; 11 mmoles),
30 de catalyseur constitué par du palladium à 10 % sur charbon
(1,5 g), de méthanol (60 ml), et d'acide chlorhydrique 1 N
(20 ml ; 20 mmoles). On a séparé le catalyseur par filtration
sur de la "Celite" et on a distillé le méthanol, l'eau et
l'excès d'acide chlorhydrique. On a procédé à une séparation
35 azéotropique de l'eau et de l'acide chlorhydrique en
utilisant du toluène pour obtenir 3,2 g (10,0 mmoles) de
chlorhydrate d'ester éthylique d'acide [(éthylamino)méthyl](4-
phénylbutyl)phosphinique, sous la forme d'une huile qui s'est

solidifiée par repos prolongé. CCM (mélange 7:2:1 d'isopropanol, d'ammoniaque concentrée et d'eau) : tache unique à $R_f = 0,95$.

5 e) Ester phénylméthylrique de la 1-[[éthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

A une solution à 12,5 % de phosgène dans du benzène (12,0 ml ; 15 mmoles environ) et à du dichlorométhane sec (20 ml) sous une atmosphère d'argon à -20° (bain de tétrachlorure de carbone et de glace sèche), on a ajouté goutte à goutte, en 10 minutes, un mélange de N-méthylmorpholine (1,8 ml ; 16,6 mmoles), de chlorhydrate d'ester phénylméthylrique de L-proline (2,0 g ; 8,3 mmoles) et de dichlorométhane (10 ml). Après avoir agité à -20° pendant 15 30 minutes, on a retiré le bain et on a agité le mélange réactionnel pendant encore 15 minutes. On a chassé sous vide le benzène, le dichlorométhane et l'excès de phosgène, ce qui a laissé un solide blanc. On a repris ce résidu dans du dichlorométhane sec (15 ml) et on l'a traité par de la N-20 méthylmorpholine (2,6 ml ; 25 mmoles) et du chlorhydrate d'ester éthylique d'acide [(éthylamino)méthyl](4-phénylbutyl)-phosphinique (2,6 g ; 8,3 mmoles) à la température ambiante sous argon. Au bout de 16 heures, on a dilué le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle, on l'a lavé avec une 25 solution saturée de bicarbonate de sodium, avec du bisulfate de potassium à 5 %, avec de la saumure, puis on l'a séché sur sulfate de magnésium et on l'a fait évaporer. On a fait subir au résidu (2,2 g) une chromatographie sur gel de silice (100 g), en éluant avec un mélange 12:1 d'hexane et 30 d'acétone, puis avec un mélange 1:1 d'hexane et d'acétone. L'évaporation a fourni 800 mg (1,56 mmole) d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, sous la forme d'une huile. CCM (mélange 1:1 d'hexane et d'acétone) : tache unique à $R_f = 0,4$.

f) 1-[[[Ethyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On a hydrogéné dans un appareil de Parr, sous

3,5 kg/cm² pendant une heure et demie, un mélange d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline (800 mg ;
5 1,56 mmole), de méthanol (50 ml), et de palladium à 10 % sur charbon comme catalyseur (150 mg). On a séparé le catalyseur par filtration (lit de "Celite") et on a fait distiller le méthanol pour obtenir 600 mg de résidu. On a fait passer ce résidu à travers une couche de silice en
10 éluant avec un mélange 100:5:5 de dichlorométhane, de méthanol et d'acide acétique pour éliminer une impureté polaire. Après évaporation et séparation azéotropique (toluène) de l'acide acétique résiduel, on a obtenu 550 mg de 1-[[éthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthylamino]-
15 carbonyl]-L-proline, sous la forme d'une huile. CCM (mélange 100:5:5 de dichlorométhane, de méthanol et d'acide acétique) : tache unique à $R_f = 0,6$.

g) Sel de dilithium de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

20 On a traité une solution de 550 mg (1,18 mmole) de 1-[[éthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline dans du dichlorométhane sec (4 ml), par du bromure de triméthylsilyle (0,36 ml ; 2,0 équivalents) à l'aide d'une seringue étanche aux gaz, sous une atmosphère
25 d'argon, à la température ambiante. Au bout de 2 heures et demie, on a chassé sous vide le dichlorométhane et l'excès de bromure de triméthylsilyle. On a repris le résidu dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On a séparé les couches et on a lavé la fraction acétate d'éthyle avec de l'eau
30 (deux fois), avec de la saumure, puis on l'a séchée sur sulfate de magnésium et on l'a fait évaporer. On a fait passer le résidu (450 mg) dans une colonne de 30 ml de AG-50W-X2 (Li⁺), en éluant avec de l'eau. On a réuni et lyophilisé les fractions recherchées. On a fait subir au
35 lyophilisat blanc (400 mg) une chromatographie dans une colonne de 200 ml de HP-20, en éluant avec un gradient d'eau et d'acétonitrile (0 → 90 %). On a fait distiller l'eau et l'acétonitrile et on a repris le résidu dans de l'eau, on

l'a filtré ("Millipore"), et on l'a lyophilisé pour obtenir 340 mg (0,83 mmole) de sel de dilithium de 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl] L-proline, 5 sous la forme d'un solide blanc. CCM (mélange 7:2:1 d'isopropanol, d'ammoniaque concentrée et d'eau) : tache unique à $R_f = 0,7$.

Anal. calc. pour $C_{19}H_{27}N_2O_5P \cdot 1,25 H_2O$:

C, 52,97 ; H, 6,90 ; N, 6,50 ; P, 7,2

10 Trouvé : C, 52,97 ; H, 6,74 ; N, 6,60 ; P, 7,1.

EXEMPLE 49

Sel de dilithium de la 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

15 a) Ester phénylméthylrique de l'acide [[éthoxy(2-phényléthyl)-phosphinyl]méthyl]éthylcarbamique

On a traité par du pentachlorure de phosphore (5,7 g ; 27,5 mmoles) un mélange d'ester phénylméthylrique d'acide éthyl(hydroxyméthyl)carbamique (5,2 g ; 25 mmoles) dans du dichlorométhane sec (20 ml) sous argon et à la 20 température ambiante. On a observé un dégagement de chaleur. Au bout d'une heure, on a chassé sous vide le dichlorométhane et l'oxychlorure de phosphore. On a dilué le résidu avec du toluène, puis on l'a fait évaporer pour éliminer tout oxychlorure de phosphore résiduel. On a repris le résidu 25 dans du toluène sec (20 ml) et on l'a traité par de la diéthyl (2-phényléthyl) phosphonite (6,2 g ; 1,1 éq.) à 25° dans une atmosphère d'argon. On a mis le mélange réactionnel au reflux pendant 3 heures, puis on l'a fait évaporer à siccité. On a fait subir au résidu (10,2 g) une chromatogra- 30 phie sur gel de silice (350 g), en éluant avec de l'acétate d'éthyle, pour obtenir 6,9 g (17,7 mmoles) d'ester phénylméthylrique d'acide [[éthoxy(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]éthylcarbamique. CCM (acétate d'éthyle) : tache unique à $R_f = 0,3$.

35 b) Chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide [(éthyl-amino)méthyl](2-phényléthyl)phosphinique

On a hydrogéné dans un appareil de Parr, à 3,5 kg/cm² pendant 16 heures, un mélange d'ester phényl-

méthyl]éthylcarbamique (6,6 g ; 16,9 mmoles), de méthanol (75 ml), d'acide chlorhydrique 1 N (20 ml ; 20 mmoles) et
 5 d'un catalyseur constitué par du palladium à 10 % sur charbon (2,0 g). On a séparé le catalyseur par filtration (lit de "Celite") et on a fait distiller le solvant. On a trituré le résidu avec de l'éther et on a recueilli par
 filtration le solide résultant, on l'a lavé à l'éther (trois
 10 fois) et on l'a séché sous vide pour obtenir 4,1 g (14 mmoles) de chlorhydrate d'ester éthylique d'acide [éthylamino)méthyl](2-phényléthyl)phosphinique, sous la forme d'un solide blanc ; p.f. 139-141,5°.

Anal. calc. pour $C_{13}H_{23}NO_2PCl \cdot 0,3 H_2O$:
 15 C, 52,54 ; H, 8,01 ; N, 4,71 ; P, 10,4 ;
 Cl, 11,93

Trouvé : C, 52,54 ; H, 7,86 ; N, 4,61 ; P, 10,5 ;
 Cl, 12,35.

20 c) Ester phénylméthylrique de la 1-[[éthyl[[éthoxy(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

A un mélange de phosgène à 12,5 % dans du benzène (20 ml ; 25 mmoles) et de dichlorométhane sec (25 ml) dans une atmosphère d'argon à - 20° (glace sèche et tétrachlorure de carbone), on a ajouté goutte à goutte, en 10 minutes, un
 25 mélange de N-méthylmorpholine (4,4 ml ; 39 mmoles), de chlorhydrate d'ester phénylméthylrique de L-proline (4,7 g ; 20 mmoles) et de dichlorométhane (10 ml). On a retiré le bain de glace et on agité le mélange pendant 30 minutes. On a chassé sous vide le dichlorométhane, le benzène et l'excès
 30 de phosgène. On a repris le résidu dans du dichlorométhane et on l'a traité par du chlorhydrate d'ester éthylique d'acide [(éthylamino)méthyl](2-phényléthyl)phosphinique (3,8 g ; 13 mmoles) et par de la N-méthylmorpholine (4,4 ml ; 39 mmoles) dans une atmosphère d'argon à 25°. Après avoir agité
 35 à la température ambiante pendant 16 heures et au reflux pendant 4 heures, on a dilué le mélange avec de l'acétate d'éthyle et on l'a lavé successivement avec de l'eau, avec du bisulfate de potassium à 5 % (deux fois) et avec de la

saumure, puis on l'a séché sur sulfate de magnésium et on l'a fait évaporer. On a fait subir au résidu (4,0 g) une chromatographie sur gel de silice (130 g), en éluant avec un 5 mélange 1:1 de toluène et d'acétone, pour obtenir 2,6 g (5,3 mmoles) d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[éthoxy-(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, sous la forme d'une huile. CCM (5 % de méthanol et dichlorométhane) : tache majeure à $R_f = 0,5$.

10 d) Ester phénylméthylrique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On a agité sous argon à 25° pendant 3 heures un mélange de 2,5 g (5,1 mmoles) d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[éthoxy(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]amino]- 15 carbonyl]-L-proline, de dichlorométhane sec (8 ml) et de bromure de triméthylsilyle (1,5 ml ; 10 mmoles). On a chassé sous vide le dichlorométhane et l'excès de bromure de triméthylsilyle et on a partagé le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On a lavé la phase organique avec de 20 la saumure, on l'a séchée sur sulfate de magnésium, et on l'a fait évaporer pour obtenir 2,3 g (5,1 mmoles) d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, sous la forme d'une huile qui cristallisait au repos ; p.f. 110-111°.

25 CCM (mélange 7:2:1 d'isopropanol, d'ammoniaque concentrée et d'eau) : tache unique à $R_f = 0,8$.

e) Sel de dilithium de la 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On a hydrogéné dans un appareil de Parr à 30 3,5 kg/cm² pendant une heure et demie un mélange d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline (1,15 g ; 2,5 mmoles), de méthanol (40 ml) et de catalyseur constitué par du palladium à 10 % sur charbon (400 mg). On a séparé le 35 catalyseur par filtration sur un lit de "Celite" et on a fait évaporer le solvant. On a repris le résidu dans de l'hydroxyde de lithium 1 N (5,1 ml ; 5,1 mmoles) et on lui a fait subir une chromatographie dans une colonne de HP-20 (volume du lit

220 ml), en éluant avec un gradient linéaire d'eau et d'acétonitrile (0 + 90 %). On a réuni les fractions recherchées, on les a fait évaporer à siccité, on les a
5 reprises dans de l'eau, on les a filtrées ("Millipore"), et on les a lyophilisées pour obtenir 690 mg (1,8 mmole) de sel de dilithium de 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, sous la forme
10 (mélange 7:2:1 d'isopropanol, d'ammoniaque concentrée et d'eau) : tache unique à $R_f = 0,6$.

Anal. calc. pour $C_{17}H_{23}N_2O_5PLi \cdot 0,5 H_2O$:




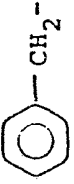

C, 52,45 ; H, 6,21 ; N, 7,20 ; P, 7,9

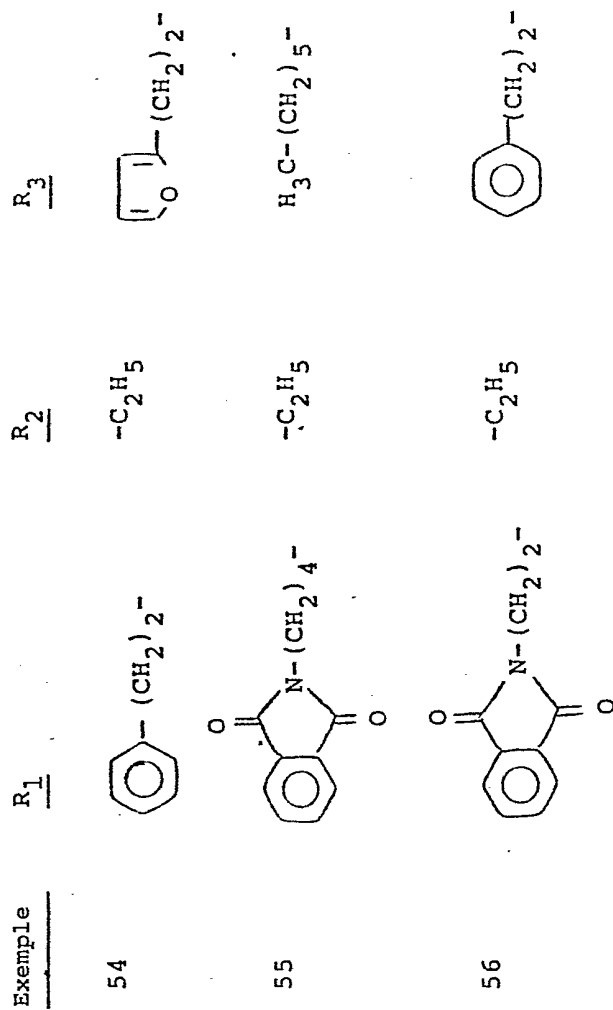
Trouvé : C, 52,71 ; H, 6,43 ; N, 7,07 ; P, 7,9

15

EXEMPLES 50 à 56

En suivant le mode opératoire des Exemples 48 et 49 mais en utilisant l'amine de la Colonne I ci-dessous et la phosphonite de la Colonne II ci-dessous, on obtient l'acide phosphinique de la Colonne III ci-dessous. La
20 combinaison de cet intermédiaire avec le chlorure d'acide d'ester phénylméthylque de L-proline de la Colonne IV ci-dessous fournit les produits de la Colonne V ci-dessous. Les groupements ester R_2 et R_4 peuvent ensuite être éliminés pour donner les diacides correspondants.

<u>Example</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
50	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-C ₂ H ₅	
51	F ₃ C-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	
52	Cl ₃ C-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	Cl- 
53		-C ₂ H ₅	



On élimine le groupement protecteur phtalimide R₁ qui apparaît dans les Exemples 55 et 56, après l'achèvement de la réaction de combinaison, par traitement à l'hydrazine.

5 Les divers esters d'imino-acides qui sont représentés dans la Colonne II des Exemples 2 à 47 pourraient être utilisés à la place de l'ester phénylméthylrique de L-proline dans le mode opératoire des Exemples 48 à 56 pour donner d'autres produits entrant dans le champ d'application
10 de l'invention.

EXEMPLE 57

Sel de dilithium de la 1-[[méthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]L-proline

a) Ester phénylméthylrique de la 1-[[méthyl[[éthoxy(4-phényl-
15 butyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On traite une solution d'ester phénylméthylrique de 1-[[[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline (2,43 g ; 5 mmoles) dans du tétrahydrofurane sec (15 ml), par une dispersion à 50 % d'hydrure de sodium dans
20 de l'huile (0,24 g ; 5 mmoles), et on agite à la température ambiante pendant une heure. On traite ensuite le mélange par de l'iodure de méthyle (0,34 ml ; 5,5 mmoles) et on agite à la température ambiante pendant encore 3 heures. On partage ensuite le mélange entre de l'acétate d'éthyle et du
25 bisulfate de potassium à 5 %. On lave la phase organique successivement avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on la fait évaporer. On purifie le résidu par chromatographie éclair sur gel de
30 silice, en éluant avec un mélange 2:3 d'acétone et de dichlorométhane, pour obtenir l'ester phénylméthylrique de la 1-[[méthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline.

b) Ester phénylméthylrique de la 1-[[méthyl[[hydroxy(4-
35 phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On agite sous argon à la température ambiante pendant plusieurs heures un mélange d'ester phénylméthylrique de 1-[[méthyl[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline, de dichlorométhane sec et de bromure de

triméthylsilyle. On chasse sous vide le dichlorométhane et l'excès de bromure de triméthylsilyle et on partage le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On lave la phase
 5 organique avec de la saumure, on la sèche, et on la fait évaporer pour obtenir l'ester phénylméthylque de la 1-[[méthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline.

c) Sel de dilithium de la 1-[[méthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline
 10

On hydrogène dans un appareil de Parr, à 3,5 kg/cm², pendant plusieurs heures, un mélange d'ester phénylméthylque de 1-[[méthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline, de méthanol, et de catalyseur constitué
 15 par du palladium à 10 % sur charbon. On sépare le catalyseur par filtration et on fait évaporer le solvant. On reprend le résidu dans de l'hydroxyde de lithium 1 N et on lui fait subir une chromatographie dans une colonne de HP-20, en éluant avec un gradient linéaire d'eau et d'acétonitrile (0 + 90 %). On
 20 réunit les fractions recherchées, on les fait évaporer à siccité, on les reprend dans de l'eau, on les filtre, et on les lyophilise pour obtenir le sel de dilithium de la 1-[[méthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline.

25 EXEMPLES 58 à 64

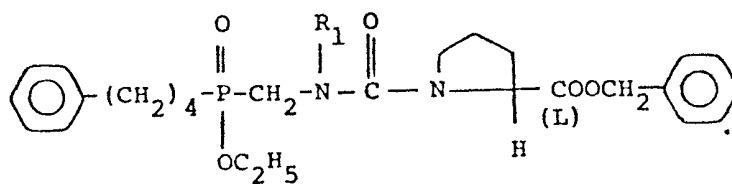
En suivant le mode opératoire de l'Exemple 57 mais en remplaçant l'iodure de méthyle par le réactif de la Colonne I ci-dessous, on obtient le diester de la Colonne II ci-dessous. L'élimination des groupements ester R₂ et
 30 R₄ fournit le diacide correspondant.

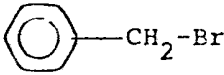
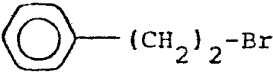
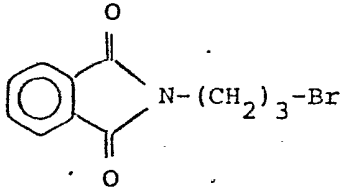
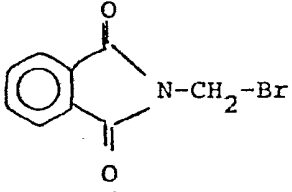
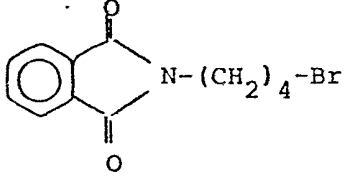
Col. I

R₁-hal

Col. II

5



<u>Exemple</u>	<u>R₁-hal</u>
58	
59	
60	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-I}$
61	
62	
63	
64	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{-I}$

Dans le cas des Exemples 61 à 63, on élimine le groupement protecteur phtalimide dans la dernière étape de la synthèse.

5 D'autre part, en remplaçant dans le mode opératoire des Exemples 57 à 64 l'ester phénylméthylrique de la 1-
 [[[[éthoxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-
 L-proline par les diesters représentés dans la Colonne III des
 Exemples 2 à 47, on obtient d'autres composés entrant dans le
 10 champ d'application de l'invention.

EXEMPLE 65

1-[[Ethyl[[[(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)méthoxy](4-phényl-
 butyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

a) Ester phénylméthylrique de la 1-[[éthyl[[[(2,2-diméthyl-1-
 15 oxopropoxy)méthoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-
 carbonyl]-L-proline

On ajoute un mélange équimolaire de triéthylamine et de pivalate de chlorométhyle à une solution d'ester phénylméthylrique de 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)-
 20 phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline dans du diméthyl-
 formamide, sous argon. On agite le mélange pendant plusieurs heures à la température ambiante, on le dilue avec de l'acétate d'éthyle, on le lave avec de l'eau et de la saumure, on le sèche sur sulfate de magnésium et on le fait évaporer.
 25 On fait subir au produit brut une chromatographie pour obtenir l'ester phénylméthylrique de la 1-[[éthyl[[[(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)méthoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline.

b) 1-[[Ethyl[[[(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)méthoxy](4-
 30 phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

On ajoute une solution du diester obtenu dans la partie (a) dans du méthanol à un catalyseur constitué par du palladium à 10 % sur charbon, et on secoue le mélange résultant dans un appareil d'hydrogénation de Parr pendant
 35 plusieurs heures. On sépare le catalyseur par filtration et on fait distiller le méthanol du filtrat. On fait subir au produit brut une chromatographie sur gel de silice pour obtenir la 1-[[éthyl[[[(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)méthoxy]-
 (4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline.

EXEMPLES 66 à 70

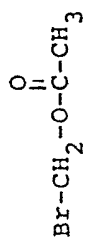
En suivant le mode opératoire de l'Exemple 65 mais en utilisant l'agent d'alkylation de la Colonne I ci-dessous à la place du pivalate de chlorométhyle, on obtient le produit de la Colonne II ci-dessous.

Col. II

Col. I

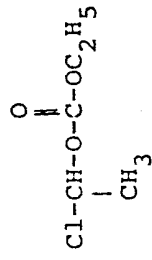
Exemple

1-[[éthyl[[[(acétyloxy)méthoxy]
(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]
amino]carbonyl]-L-proline



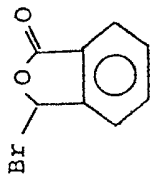
66

1-[[éthyl[[[1-(éthoxycarbonyloxy)
éthoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]
méthyl]amino]carbonyl]-L-proline



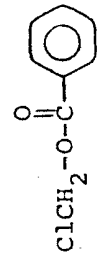
67

1-[[éthyl[[[3-oxo-1-
isobenzofuranyloxy](4-phényl-
butyl)phosphinyl]méthyl]amino]
carbonyl]-L-proline



68

1-[[éthyl[[[(benzoyloxy)méthoxy]
4-phénylbutyl]phosphinyl]méthyl]
amino]carbonyl]-L-proline



69

<u>Exemple</u>	<u>Col. I</u>	<u>Col. II</u>
70	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ (\text{CH}_3)_2 \end{array} $	1-[[éthyl[[[2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)-propoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]-méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

De même, on peut utiliser les agents d'alkylation des Exemples 65 à 70 avec les composés des Exemples 1 à 47 et 49 à 64 pour obtenir d'autres composés entrant dans le champ d'application de l'invention.

EXEMPLE 71

Sel disodique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 48 mais en remplaçant dans la partie (g) la résine au lithium par la résine AG-50W-X8 (Na⁺), on obtient le sel disodique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline.

On peut utiliser ce mode opératoire dans les Exemples 1 à 47 et 49 à 70 pour obtenir le sel monosodique ou disodique correspondant. De même, en utilisant une résine au potassium, on obtient le sel monopotassique ou dipotassique correspondant.

EXEMPLE 72

On prépare 1000 comprimés contenant chacun les ingrédients suivants :

	Sel disodique de 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline	100	mg
25	Amidon de maïs	50	mg
	Gélatine	7,5	mg
	"Avicel" (cellulose microcristalline)	25	mg
	Stéarate de magnésium	2,5	mg
		<hr/>	
		185	mg

à partir de quantités globales suffisantes, en mélangeant le sel disodique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline et l'amidon de maïs avec une solution aqueuse de la gélatine. On sèche le mélange et on le broie en une poudre fine. On mélange à cette poudre, avec granulation, l' "Avicel", puis le stéarate de magnésium. On comprime ensuite ce mélange dans une presse à comprimés pour former 1000 comprimés contenant chacun 100 mg

de principe actif.

D'une manière similaire, on peut préparer des comprimés contenant 100 mg du produit de l'un quelconque des 5 Exemples 1 à 70.

EXEMPLE 73

On prépare 1000 comprimés contenant chacun les ingrédients suivants :

10	Sel de sodium de la 1-[[éthyl[[[(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)méthoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline	50 mg
	Lactose	25 mg
	"Avicel"	38 mg
15	Amidon de maïs	15 mg
	Stéarate de magnésium	2 mg
		<hr/>
		130 mg

à partir de quantités globales suffisantes, en mélangeant le sel de sodium de la 1-[[éthyl[[[(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)méthoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, le lactose et l' "Avicel", puis en mélangeant avec l'amidon de maïs. On ajoute le stéarate de magnésium et on 25 forme 1000 comprimés contenant chacun 50 mg de principe actif. On revêt ces comprimés d'une solution de "Methocel E 15" (méthyl cellulose) comprenant comme colorant une laque contenant du jaune N° 6.

D'une manière similaire, on peut préparer des 30 comprimés contenant 50 mg du produit de l'un quelconque des Exemples 1 à 64 et 66 à 71.

EXEMPLE 74

On garnit des gélules N° 1 contenant chacune 100 mg de sel disodique de 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)- 35 phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, d'un mélange des ingrédients suivants :

	Sel disodique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)phosphinyl]méthyl]amino]-carbonyl]-L-proline	100 mg
5	Stéarate de magnésium	7 mg
	Lactose	193 mg
		<hr/>
		300 mg

D'une manière similaire, on peut préparer des
10 gélules contenant 100 mg du produit de l'un quelconque des
Exemples 1 à 48 et 50 à 71.

EXEMPLE 75

On prépare une solution injectable contenant les
ingrédients suivants :

15	Sel disodique de la 1-[[[[hydroxy(4-phényl-butyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline	500 g
	Méthyl parabène	5 g
	Propyl parabène	1 g
20	Chlorure de sodium	25 g
	Eau pour injection	5 l

On dissout le principe actif, les conservateurs et
le chlorure de sodium dans 3 l d'eau pour injection, puis on
porte le volume total à 5 l. On filtre la solution à travers
25 un filtre stérile et on en remplit aseptiquement des ampoules
préstérilisées que l'on ferme avec des fermetures en
caoutchouc préstérilisées. Chaque ampoule contient 5 ml de
solution à une concentration de 100 mg de principe actif par
ml de solution pour injection.

30 D'une manière similaire, on peut préparer une
solution injectable contenant 100 mg de principe actif par
ml de solution, avec le produit de l'un quelconque des
Exemples 2 à 71.

EXEMPLE 76

35 On prépare 1000 comprimés contenant chacun les
ingrédients suivants :

	Sel disodique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline	100	mg
5	"Avicel"	100	mg
	Hydrochlorothiazide	12,5	mg
	Lactose	113	mg
	Amidon de maïs	17,5	mg
	Acide stéarique	7	mg
10		<hr/>	
		350	mg

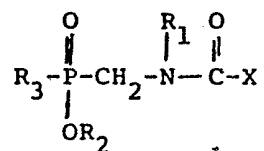
à partir de quantités globales suffisantes, en formant des disques du sel disodique de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline, de 15 "Avicel" et d'une partie de l'acide stéarique. On broie ces disques et on les fait passer à travers un tamis N° 2, puis on mélange la poudre obtenue avec l'hydrochlorothiazide, le lactose, l'amidon de maïs et le reste de l'acide stéarique. On comprime ce mélange en comprimés en forme de capsules de 20 350 mg, dans une presse à comprimés. On raine les comprimés pour qu'ils soient sécables.

D'une manière similaire, on peut préparer des comprimés contenant 100 mg du produit de l'un quelconque des Exemples 1 à 70.

REVENDICATIONS

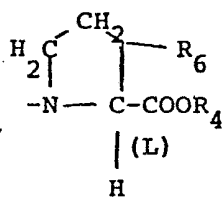
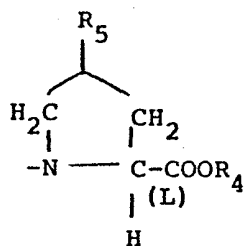
1. Composé de formule

5

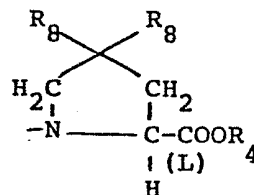
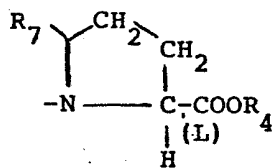


10 ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables,
formule dans laquelle :
X est un imino-acide de formule

15

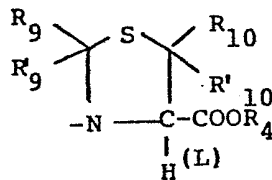
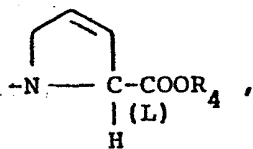


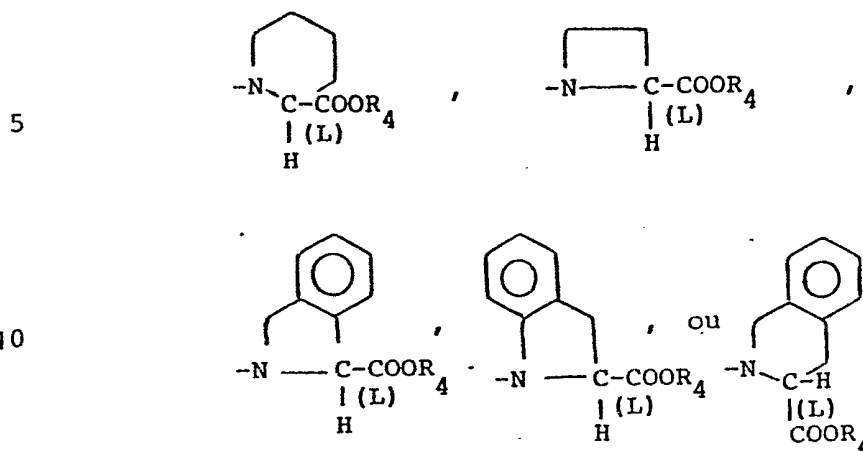
20



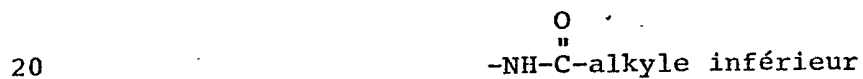
25

30

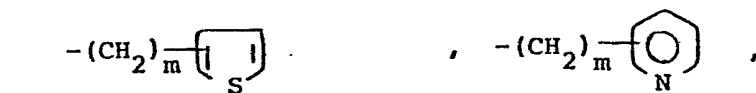
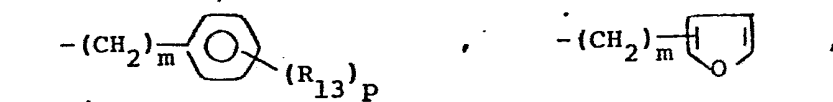
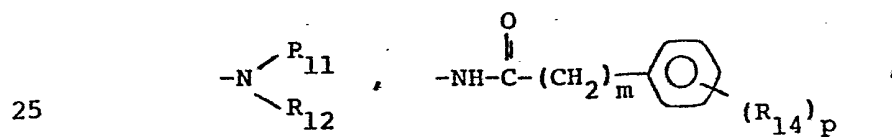




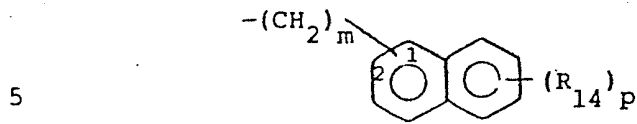
R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, une fonction cétone, un groupement hydroxy, un radical



une fonction azide ou amine, un radical de formule

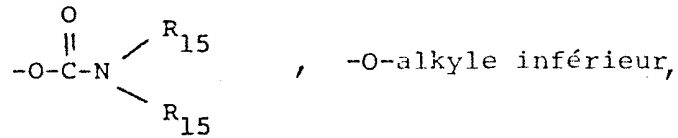


un radical 1- ou 2-naphtyle de formule

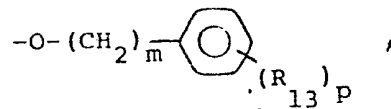


un radical $-(\text{CH}_2)_m$ -cycloalkyle,

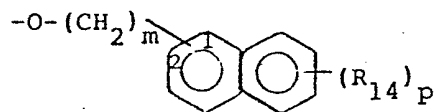
10



15

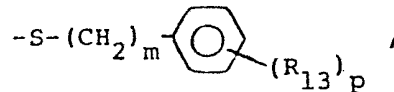


20 un radical 1- ou 2-naphtyloxy de formule



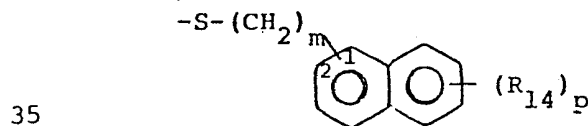
25

un radical -S-alkyle inférieur,

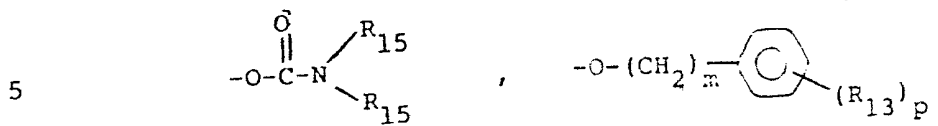


30 ou

un radical 1- ou 2-naphtylthio de formule

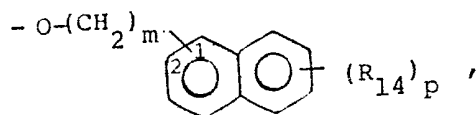


R_6 est une fonction cétone, un atome d'halogène, un radical de formule



un radical -O-alkyle inférieur,
un radical 1- ou 2-naphtyloxy de formule

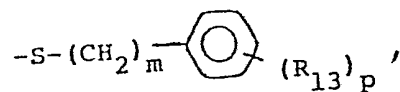
10



15

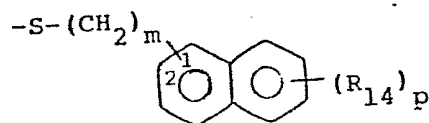
un radical -S-alkyle inférieur,

20



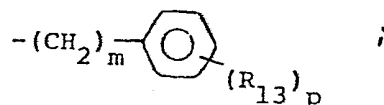
ou un radical 1- ou 2-naphtylthio de formule

25



30

R_7 est une fonction cétone ou un radical de formule



35

R_8 est un atome d'halogène ou un radical de
formule $-Y-R_{16}$;

R_9, R'_9, R_{10} et R'_{10} sont choisis indépendamment

entre des atomes d'hydrogène et des radicaux alkyle inférieur, ou bien R_9' , R_{10} et R_{10}' sont des atomes d'hydrogène et R_9 est un radical de formule

5



10

R_{11} est un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle ;

R_{12} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle ;

R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, un radical trifluorométhyle, hydroxy, phényle, phénoxy, phénylthio ou benzyle ;

20

R_{14} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un radical trifluorométhyle ou hydroxy ;

25

m est égal à zéro, un, deux, trois ou quatre ;

p est égal à un, deux ou trois, à la condition que p ne soit plus grand que un que si R_{13} ou R_{14} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou méthoxy, ou un atome de chlore ou de fluor ;

30

R_{15} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ;

Y est un atome d'oxygène ou de soufre ;

R_{16} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical de formule

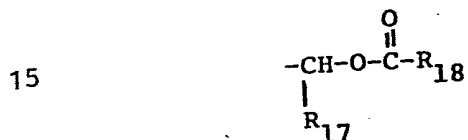
35

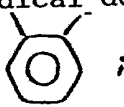


ou bien les radicaux R_{16} forment ensemble un cycle pentagonal ou hexagonal dont un ou plusieurs des atomes de carbone sont éventuellement substitués par un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical di(alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone) ;

R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alkyle inférieur halo-substitué, alkyle inférieur amino-substitué, benzyle ou phénéthyle ;

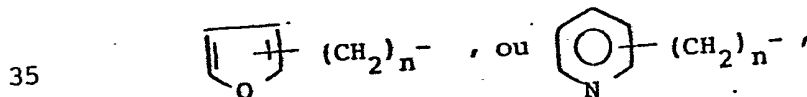
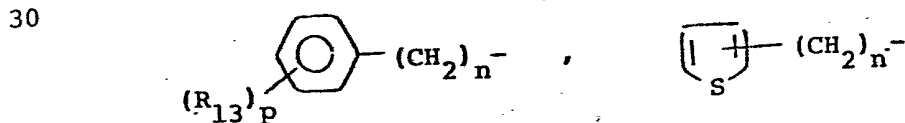
R_2 et R_4 sont choisis indépendamment entre des atomes d'hydrogène et des radicaux alkyle inférieur, benzyle, benzhydryle, et des radicaux de formule



dans laquelle R_{17} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle, et R_{18} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alcoxy inférieur, phényle, benzyle ou phénéthyle, ou bien R_{17} et R_{18} forment ensemble un radical de formule $-(\text{CH}_2)_2^-$, $-(\text{CH}_2)_3^-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou  ;

25
et

R_3 est un radical alkyle, alkyle inférieur halo-substitué, alkyle inférieur amino-substitué, cycloalkyl - $(\text{CH}_2)_n^-$,

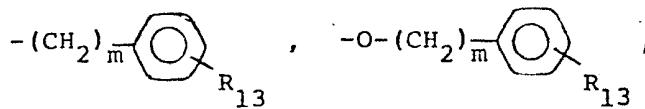


R_{13} , m et p ayant les mêmes définitions que ci-

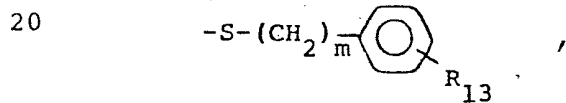
dessus et n étant égal à zéro ou bien étant un nombre entier de 1 à 7.

2. Composé selon la revendication 1, dans la
5 formule duquel :

R_5 est un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, un atome de chlore ou de fluor, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, amine, -O-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur a de 1
10 à 4 atomes de carbone,

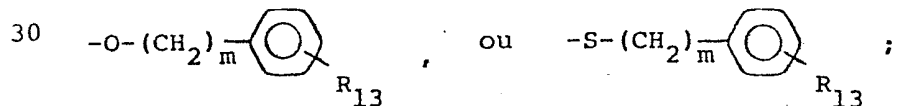


un radical 1- ou 2-naphtyloxy, -S-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur a de 1 à 4 atomes de carbone,



ou un radical 1- ou 2-naphtylthio ;

25 R_6 est un radical -O-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur a de 1 à 4 atomes de carbone, un radical -S-alkyle inférieur dont le radical alkyle inférieur a de 1 à 4 atomes de carbone,



R_7 est un radical phényle, 2-hydroxyphényle ou 4-
35 hydroxyphényle ;

les deux substituants R_8 sont des atomes de fluor, des atomes de chlore, ou des radicaux $-Y-R_{16}$;

Y est un atome d'oxygène ou de soufre ;

R_{16} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien les deux radicaux R_{16} forment ensemble un cycle pentagonal ou hexagonal dont un ou plusieurs des 5 atomes de carbone sont éventuellement substitués par un radical méthyle ou diméthyle ;

R_9 , R'_9 , R_{10} et R'_{10} sont tous des atomes d'hydrogène, ou bien R_9 est un radical phényle, 2-hydroxyphényle ou 4-hydroxyphényle et R'_9 , R_{10} et R'_{10} sont des atomes d'hydrogène ;

m est égal à zéro, un ou deux ;

R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy ;

R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical alkyle inférieur amino-substitué de 1 à 4 atomes de carbone ;

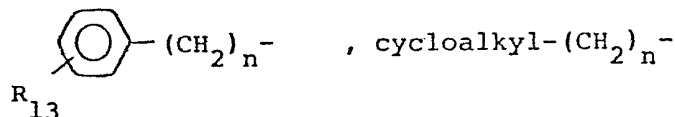
R_2 et R_4 sont choisis indépendamment entre des atomes d'hydrogène, des sels de métaux alcalins, des radicaux alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou des radicaux de formule



dans laquelle R_{17} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cyclohexyle, et R_{18} est un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ; et

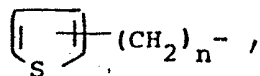
R_3 est un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, un radical de formule

35



dont le radical cycloalkyle a 5 ou 6 atomes de carbone, un radical alkyle inférieur amino-substitué, ou un radical de formule

5



10

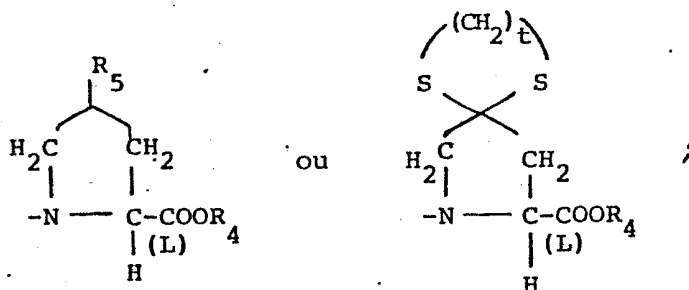


R_{13} et m ayant les mêmes définitions que ci-dessus et n étant égal à zéro ou bien étant un nombre entier de 1 à 4.

15

3. Composé selon la revendication 2, dans la formule duquel X est un radical de formule

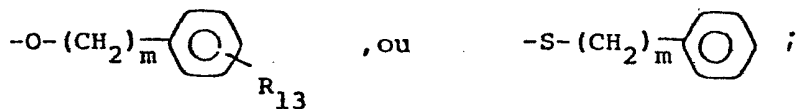
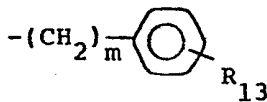
20



25

R_5 est un atome d'hydrogène, un radical cyclohexyle, alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical de formule

30



35

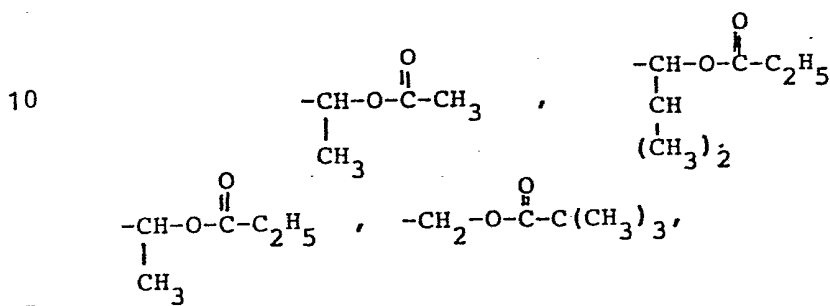
74.

m est égal à zéro, un ou deux ;

R_{13} est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de brome ou de fluor, ou un
5 groupement hydroxy ;

t est égal à deux ou à trois ; et

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical de formule



ou un sel de métal alcalin.

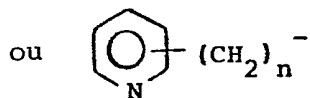
4. Composé selon la revendication 3, dans la
formule duquel R_3 est un radical alkyle de 1 à 10 atomes de
20 carbone.

5. Composé selon la revendication 3, dans la
formule duquel R_3 est un radical alkyle inférieur amino-
substitué.

6. Composé selon la revendication 3, dans la
25 formule duquel R_3 est un radical de formule

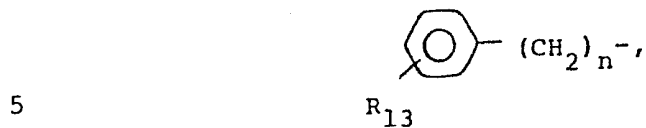


30



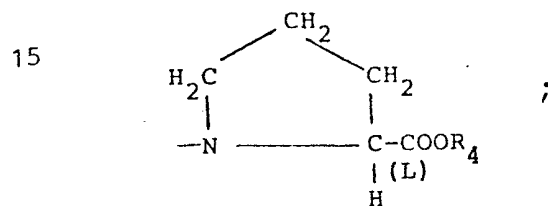
35 et n est égal à zéro ou bien est un nombre entier de 1 à 4.

7. Composé selon la revendication 3, dans la
formule duquel R_3 est un radical de formule

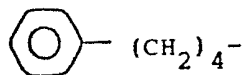


R_{13} étant un atome d'hydrogène, un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy, et n étant égal à zéro ou bien étant 10 un nombre entier de 1 à 4.

8. Composé selon la revendication 7, dans la formule duquel X est un radical de formule



20 R_1 est un atome d'hydrogène ; R_3 est un radical de formule

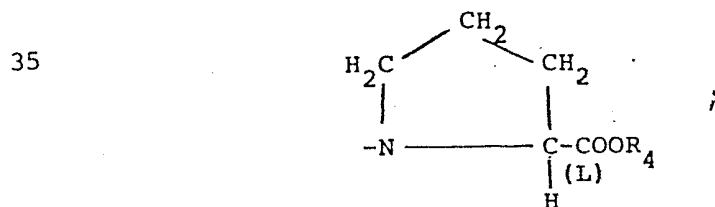


25

et R_2 et R_4 sont identiques et sont chacun un atome d'hydrogène, de sodium, de potassium ou de lithium.

9. Composé selon la revendication 8, qui est le sel de dilithium de la 1-[[[hydroxy(4-phénylbutyl)phosphinyl]-30 méthyl]amino]carbonyl]L-proline.

10. Composé selon la revendication 7, dans la formule duquel X est un radical de formule



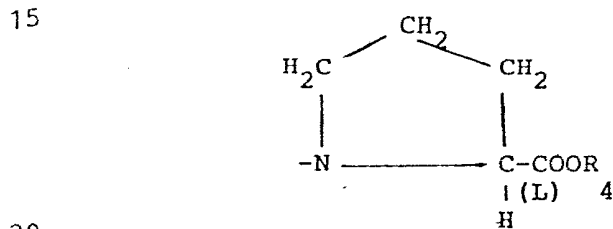
R_1 est un radical éthyle ; R_3 est un radical de formule



et R_2 et R_4 sont identiques et sont chacun un atome d'hydrogène, de sodium, de potassium ou de lithium.

11. Composé selon la revendication 10, qui est le sel de dilithium de la 1-[[éthyl[[hydroxy(4-phénylbutyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline.

12. Composé selon la revendication 7, dans la formule duquel X est un radical de formule



R_1 est un radical éthyle ; R_3 est un radical de formule



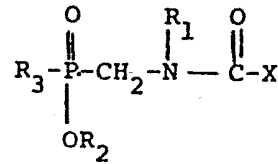
et R_2 et R_4 sont identiques et sont chacun un atome d'hydrogène, de sodium, de potassium ou de lithium.

30 13. Composé selon la revendication 12, qui est le sel de dilithium de la 1-[[éthyl[[hydroxy(2-phényléthyl)-phosphinyl]méthyl]amino]carbonyl]-L-proline.

14. Composition utilisable pour le traitement de l'hypertension, comprenant un porteur pharmaceutiquement acceptable et un agent anti-hypertenseur de formule

35

5



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et X ont la même définition que dans 10 la revendication 1, ou bien un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15. Composition selon la revendication 14, contenant également un diurétique.