

B13

Derivatives of 3-hydroxy-4-(dihydroxooxophosphorio)butanoic acid, process for their preparation, their application as medicament and the compositions which contain them

Publication number: FR2596393
Publication date: 1987-10-02
Inventor: COURREGELONGUE JEAN; FREHEL DANIEL;
MAFFRAND JEAN-PIERRE; PAUL RAYMOND; RICO
ISABELLE
Applicant: SANOFI SA (FR)
Classification:
- **international:** C07F9/38; C07F9/40; C07F9/00; (IPC1-7): C07F9/38;
A61K31/66; C07F9/40
- **European:** C07F9/38A1; C07F9/40A1
Application number: FR19860005022 19860401
Priority number(s): FR19860005022 19860401

Report a data error here

Abstract of FR2596393

Derivatives of 3-hydroxy-4-(dihydroxooxophosphorio)butanoic acid, a process for preparing them, their application as medicaments and the compositions which contain them. These derivatives correspond to the general formula: in which: - R1 can be hydrogen, a saturated or unsaturated, linear or branched, lower alkyl group, or an optionally substituted aralkyl group. - R2 can be hydrogen, a saturated or unsaturated, linear or branched, lower alkyl group, or an optionally substituted aralkyl group. - R3 and R4 can be, together or independently of each other, hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, lower alkyl group, or an optionally substituted aryl or aralkyl group or one of its stereoisomeric forms as well as the addition salts with pharmaceutically acceptable inorganic or organic bases. The invention also relates to their application as medicaments and to the compositions which contain them.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

18 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2 596 393
à utiliser que pour les
commandes de reproduction

21 N° d'enregistrement national : 86 05022

51 Int Cl⁴ : C 07 F 9/38, 9/40; A 61 K 31/86.

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

22 Date de dépôt : 1^{er} avril 1986.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 40 du 2 octobre 1987.

50 Références à d'autres documents nationaux appa-
reusés :

71 Demandeur(s) : SANOFI, société anonyme. — FR.

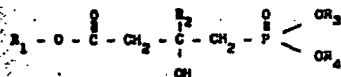
72 Inventeur(s) : Jean Courregelongue, Daniel Frehel, Jean-
Pierre Maffrand, Raymond Paul et Isabelle Rico.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Amend Amselem, Sanofi.

54 Dérivés de l'acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque, leur procédé de préparation, leur application
comme médicament et les compositions les renfermant.

57 L'invention est relative à des dérivés de l'acide hydroxy-3
dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque, à un procédé pour les
préparer, à leur application comme médicaments et aux com-
positions les renfermant. Ces dérivés répondent à la formule
générale :



dans laquelle :

— R₁ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur,
linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuel-
lement substitué.

— R₂ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur
linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuel-
lement substitué.

— R₃ et R₄ peuvent être ensemble ou indépendamment l'un
de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur linéaire ou
ramifié, saturé ou non, un groupe aryyle ou aralcoyle éventuelle-
ment substitué ou l'une de ses formes stéréoisomères ainsi
que les sels d'addition avec les bases minérales ou organiques

pharmaceutiquement acceptables.

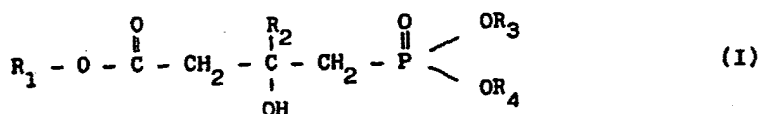
L'invention est également relative à leur application à titre
de médicaments et aux compositions les renfermant.

FR 2 596 393 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

L'invention est relative à des dérivés de l'acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque, à un procédé pour les préparer, à leur application comme médicament et aux compositions les renfermant. Ces dérivés repondent à la formule générale :

5



10

dans laquelle :

- R₁ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.
- R₂ peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.
- R₃ et R₄ peuvent être ensemble ou indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué.

20

Dans le cas où R₁, R₃ et R₄ sont l'hydrogène, l'invention comprend aussi des sels d'addition avec des bases minérales telles que des hydroxydes alcalins notamment les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium ou des bases organiques pharmaceutiquement acceptables.

25

Par groupe alcoyle inférieur on entend une chaîne hydrocarbonée saturée en C₁ à C₆ telle que méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle, tertibutyle, n-hexyle, butyryle-2, ou insaturée en C₂ à C₆ telle que vinyle, allyle, éthynyle, propargyle, crotyle, méthyl-2 crotyle, méthyl-2 allyle.

Par groupe aralcoyle on entend un groupe benzyle, phénéthyle.

Par groupe aryle on entend phényle alpha-naphthyle, bêta-naphthyle.

30

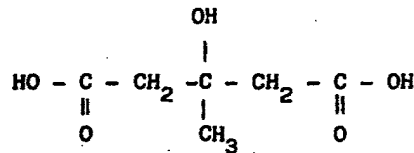
Les composés de formule (I) ci-dessus, comportant au moins un centre asymétrique peuvent exister sous forme de plusieurs stéréoisomères (énantiomères, diastéréoisomères). L'invention concerne aussi bien chaque stéréoisomère que leur mélange.

35

L'athérosclérose et ses complications constituent un problème grandissant dans le domaine de la santé publique. La découverte de cholestérol dans les artères atteintes et l'observation expérimentale de l'induction de l'athérosclérose par le cholestérol ont été les premières indications sur le rôle de ce stéroïde dans ce type de pathologie. Le contrôle ou l'inhibition de la synthèse endogène du cholestérol peut être atteint par l'inhibition de la HMG-CoA réductase, enzyme-clé catalysant l'étape principale, limitant la vitesse, dans la biosynthèse du cholestérol

40

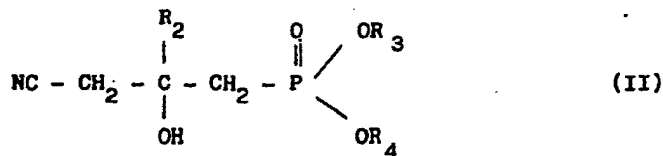
chez les mammifères (V.W. RODWELL et al. Adv. Lipid. Res. 1976, 14, 1). L'inhibition de la HMG-CoA réductase entraîne une diminution du pool de cholestérol intracellulaire et donc une augmentation des besoins cellulaires en cholestérol. Pour satisfaire à ces besoins, les cellules synthétisent des récepteurs LDL pour capter le cholestérol exogène ; il en résulte une augmentation importante du catabolisme des LDL et une réduction des taux de cholestérol plasmatique. C'est ainsi que le méglutol ou acide hydroxy-3 méthyl-3 glutarique de formule :



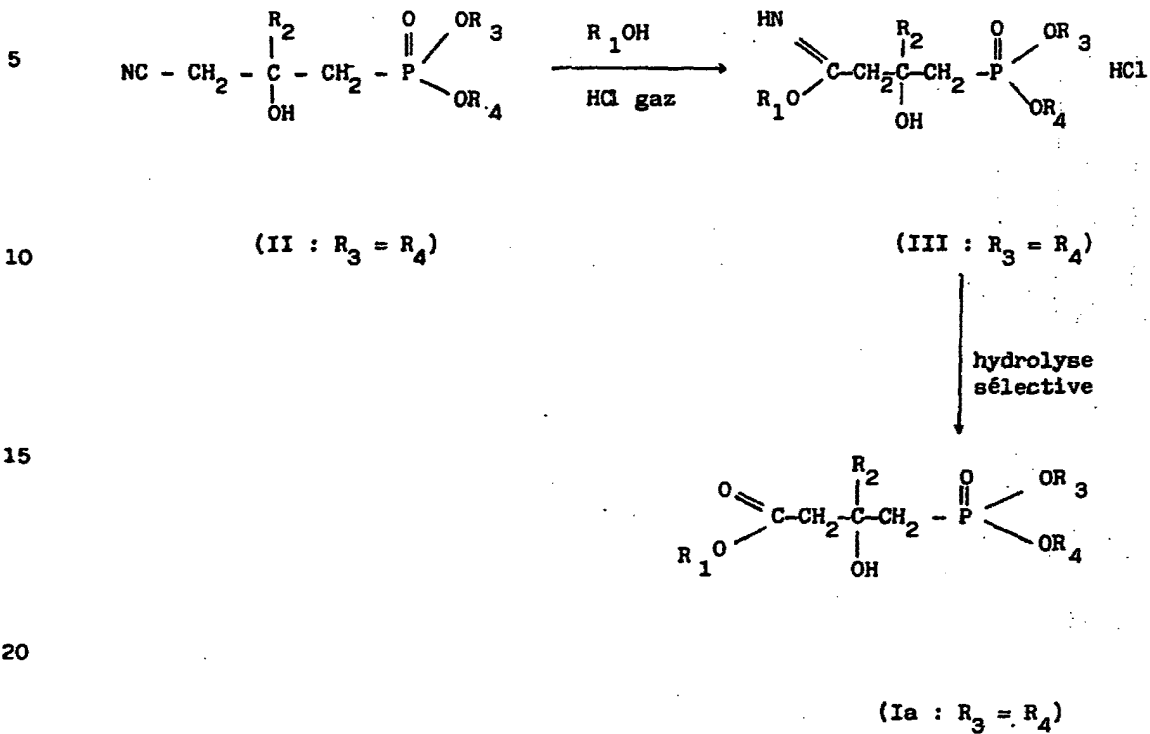
analogue non phosphonique des dérivés de l'invention, possède une activité hypocholestérolémiante (Z. BEG, P. LUPIEN, Biochem. Biophys. Acta 1972, 260, 439 ; Z. BEG, M. SIDDIQI, Experientia 1967, 23, 380 ; 1968, 24, 15), qui serait liée à l'inhibition de la HMG-CoA réductase.

Les composés de l'invention de formule (I) apparaissent comme de bien meilleurs hypocholestérolémiants que le méglutol au niveau plasmatique et tissulaire.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) ci-dessus caractérisé en ce que l'on prépare les esters de formule (Ia) dans lesquels R₁ représente un radical alcoyle, R₂ représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou aralcoyle, R₃ et R₄ ont la même valeur et représentent un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, par transformation des nitriles de formule générale (II) dans laquelle R₂ représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou aralcoyle, R₃ et R₄ ont la même valeur et représentent un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle :



en imidoesters de formule (III) que l'on hydrolyse sélectivement en esters de formule (Ia) selon le schéma réactionnel :



25

Cette transformation du nitrile (II) en imidoester (III) s'effectue en présence d'un grand excès d'une solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'alcool R₁OH à des températures comprises entre 0° et 5°C pendant 5 à 18 heures. L'hydrolyse de l'imidoester (III) s'opère en versant le milieu réactionnel sur de l'eau glacée et conduit aux esters de l'invention (Ia).

30

Le clivage sélectif de la fonction phosphonate des esters de formule (Ia) conduit aux acides phosphoniques de formule (Ib) dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations décrites ci-dessus, selon le schéma réactionnel ci-après.

35

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.