

## Évaluation de l'activité inhibitrice calcique d'une série de benzylphosphonates de diéthyle

G Tchani<sup>1</sup>, G Baziard-Mouysset<sup>1</sup>, S Younes<sup>1</sup>, J Bellan<sup>1</sup>, M Payard<sup>1\*</sup>, JL Stigliani<sup>1</sup>, G Grassy<sup>1</sup>,  
R Bonnafous<sup>2</sup>, J Tisne-Versailles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département de chimie pharmaceutique, 31, allée Jules-Guesde, 31000 Toulouse;

<sup>2</sup>Laboratoires Pierre-Fabre, 17, avenue Jean-Moulin, 81106 Castres, France

(Reçu le 5 mars 1991; accepté le 26 mai 1992)

**Résumé** — Les propriétés inhibitrices calciques d'une série de 39 benzylphosphonates de diéthyle diversement substitués, analogues du Fostédil, ont été évaluées. Seuls 6 composés présentent une certaine activité, celle-ci reste cependant beaucoup plus faible que celle du témoin. Le criblage sur l'aorte de lapin s'avère plus sélectif que celui pratiqué sur le muscle atrial gauche de cobaye. Une approche de relations structure-activité met en évidence une certaine influence de la lipophilie et de la présence de deux cycles aromatiques conjugués et séparés par une distance optimale. Aucun effet électronique dû aux substituants n'a pu être démontré.

**Summary** — **Evaluation of inhibitory calcic activity of a series of diethylbenzylphosphonates.** *Thirty-nine diethyl benzylphosphonates related to Fostedil were evaluated as calcium antagonists, using the inhibition test on aortic contraction in the rabbit, which was more selective than the negative inotropic activity test on guinea-pig left atrial muscle. Six compounds were found to have weak activity compared with Fostedil. Structure-activity relationships indicated a certain lipophilic influence; no correlation was found with electronic parameters. The prerequisite structure to obtain active products seems to require 2 conjugated aromatic rings separated by an optimal distance.*

fostedil / diethylbenzylphosphonate / calcium antagonist / QSAR / lipophilicity

### Introduction

Le Fostédil: 4-(2-benzothiazolyl) benzylphosphonate de diéthyle (fig 1) a été décrit en tant que nouvel inhibiteur calcique [1, 2].

Plusieurs études ont été effectuées pour déterminer l'influence de la structure sur l'activité inhibitrice calcique des analogues du fostédil.

Yoshino *et al* [2] ont constaté que la substitution du cycle benzothiazole n'augmente pas de manière significative l'activité vasodilatatrice sur les coronaires des cœurs isolés de cobaye. Plus récemment, ces auteurs ont montré, avec le même test pharmacologique, que le remplacement du cycle benzothiazole par d'autres hétérocycles, ainsi qu'une modification de la distance entre le cycle aromatique et l'atome de phosphore entraînaient une baisse de l'activité vasodilatatrice [3].

De plus, la présence du reste diéthyl phosphonométhyle s'avérait indispensable pour cette activité [2]. Ce que nous avons nous même vérifié [4].

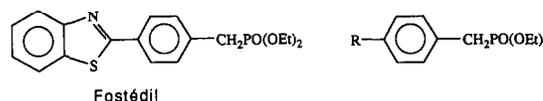


Fig 1. Fostédil et analogues structuraux.

Bellucci *et al* [5] ont mesuré sur le muscle atrial gauche isolé du cobaye, l'effet inotrope négatif de benzylphosphonates de diéthyle *para*-substitués (fig 1). Ils concluent que ces dérivés sont soit équipotents, soit légèrement plus actifs que le fostédil et que l'activité est liée à la lipophilie ainsi qu'aux effets électrodonneurs des substituants. Nous avons aussi constaté antérieurement, que les acides phosphoniques, contrairement aux esters, ne montraient aucune activité [6], ceci laissant entrevoir une influence possible de la lipophilie sur l'activité.

\*Correspondance et tirés à part

Dans ce travail précédent, nous avons mesuré la contraction de fragments d'aorte de lapin pour évaluer l'activité inhibitrice calcique d'analogues du fostédil portant des hétérocycles oxygénés [6]. Aucun de ces produits ne révélait d'effet inhibiteur calcique. Seul le benzylphosphonate de diéthyle, inclus dans cette étude, présentait une légère activité mais, très inférieure à celle observée par Bellucci [5].

Ces observations divergentes, ainsi que le fait qu'aucune des études précitées n'a tenté de rechercher l'aspect quantitatif de l'influence de la structure, nous ont conduits à entreprendre ce travail avec les buts suivants:

– établir une relation quantitative entre la structure d'une série de benzylphosphonates de diéthyle, constituée des molécules étudiées par Bellucci et complétée par d'autres composés afin d'élargir la gamme de données physico-chimiques; ainsi 39 molécules ont été synthétisées dont 12 sont originales;

– comparer deux méthodes d'évaluation de l'activité inhibitrice calcique, celle utilisée par Bellucci [5] mesurant l'effet inotrope négatif sur le muscle atrial gauche isolé du cobaye et celle que nous utilisons [6] basée sur la mesure de la contraction de fragments d'aorte de lapin.

## Chimie

Les phosphonates sont synthétisés selon la réaction de Michaelis-Arbuzov [7]. Les dérivés halogénés correspondants sont traités à chaud par le triéthylphosphite (TEP).

Les dérivés halogénés sont soit commerciaux, soit obtenus à partir des dérivés hydroxyméthylés. Ces derniers, lorsqu'ils ne sont pas commerciaux sont préparés par réduction des acides ou des aldéhydes correspondants selon le schéma 1.

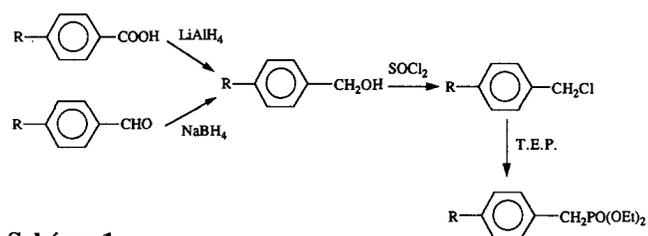


Schéma 1.

Le benzylphosphonate de diéthyle **1** et le *para*-aminobenzylphosphonate de diéthyle **22** sont commerciaux. Pour les composés non originaux, nous avons suivi les modes opératoires décrits dans la littérature (tableau I).

Le *para*-acétylbenzylphosphonate de diéthyle **6** est obtenu par bromation radicalaire de la *para*-méthylacétophénone [8], le dérivé halogéné est ensuite soumis à la réaction d'Arbuzov.

Tableau I. Caractéristiques physicochimiques des composés **1** à **39**.

n° du composé	R	Formule brute	P M	Rdt (%)	Eb° Fus° Indice	Réf.
1	H	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> P	228	*		6
2	NO <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>5</sub> P	273	70	1,5090	9
3	COOH	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> P	272	58	124-125	10
4	CN	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> P	253	92	E <sub>0,2</sub> =170	11
5	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>5</sub> P	300	90	1,4882	12
6	COCH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> P	270	51	E <sub>0,4</sub> =150	/
7	CF <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P	296	96	1,4525	13
8	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> PS	306	86	1,4733	5
9	F	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> FO <sub>3</sub> P	246	77	1,4783	14
10	2,4-diF	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P	264	79	1,5049	/
11	Cl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ClO <sub>3</sub> P	262,5	88	1,4992	15
12	2,6-diCl	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P	297	89	1,5202	16
13	Br	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> BrO <sub>3</sub> P	307	85	1,5242	17
14	3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>6</sub> P	318	88	1,5180	/
15	2,4,6-tri-CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> P	270	91	1,5031	/
16	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> P	284	87	1,4868	5
17	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> P	242	85	1,4859	18
18	OH	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> P	244	57	89	5
19	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> P	258	95	1,5039	5
20	3,4-OCH <sub>2</sub> O	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> P	272	80	1,5135	5
21	SCH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> PS	274	89	1,5359	5
22	NH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> P	243	*		25
23	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> P	271	30	1,5189	19
24	2-thiazoliny	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> PS	313	64	53	/
25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> P	304	94	159	14
26	O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> P	320	70	1,5350	20
27	OCO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>5</sub> P	348	28	91	/
28	COO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>5</sub> P	348	41	98	21
29	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> P	332	52	1,5310	22
30	3-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> P	332	58	1,5280	23
31	NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> P	347	75	154	5
32	OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> P	334	50	1,5345	19
33	CH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> P	334	13	1,5156	/
34	CH <sub>2</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> PS	350	79	23	/
35	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> P	318	95	1,5219	/
36	3-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> P	318	45	1,5191	/
37	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> P	332	50	1,5129	/
38	-CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> P	330	91	92	24
39	-(CH=CH) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> P	356	5	54	/
	Fostédil	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> PS	361	90	94	4

(\*) : Composé commercial

Le composé **14** est préparé à partir du triméthoxy benzaldéhyde et les composés **10** et **15** à partir des dérivés chlorométhylés commerciaux.

La thiazoline **24** est obtenue par action de la cystéamine sur le *para*-cyanobenzylphosphonate de diéthyle **4**.

L'ester **27** est préparé par acylation du phénol **18**.

L'éther **33** et le thioéther **34** sont préparés par action du phénol ou du thiophénol sur le 4-chlorométhyl benzylphosphonate de diéthyle.

Par hydrogénation catalytique des benzophénones **29** et **30**, on obtient les diphenyl méthanes **35** et **36**, tandis que celle de **38** conduit au diphenyl éthane **37**.

Le diphényl butadiène **39** est obtenu par réaction de Wittig entre le cinnamaldéhyde et le 1,4-bis (diéthoxyphosphonométhyl) benzène.

Les caractéristiques physiques de tous les composés, ainsi que le rendement de la dernière étape de la synthèse (réaction d'Arbuzov), sont rapportés dans le tableau I.

Seules les préparations des composés (**6**, **10**, **14**, **15**, **24**, **27**, **33–37**, **39**) dont nous n'avons pas trouvé de mention dans la littérature, sont détaillées dans la partie expérimentale.

### Pharmacologie

L'effet inhibiteur calcique est recherché *in vitro* par l'étude de la diminution de la contraction de fragments d'aorte de lapin en présence de chlorure de calcium. Les résultats sont colligés dans le tableau II.

Les effets inhibiteurs du Fostédil, du Diltiazem, du Vérapamil et de la Nifédipine, ont été déterminés dans les mêmes conditions expérimentales à des fins de comparaison (tableau III).

### Discussion et conclusion

#### Relations structure-activité

Aucune corrélation ne fait apparaître l'influence des paramètres électroniques sur l'activité inhibitrice calcique: le coefficient de régression ne dépasse jamais 0,2, que ce soit avec les  $\sigma$  de Hammett ou avec les déplacements chimiques des protons en résonance magnétique nucléaire.

Il en est de même pour les paramètres stériques pour lesquels  $r$  ne dépasse pas 0,35.

La lipophilie, exprimée par le  $\log P$  ou par le  $R_m$  (tableau II), est faiblement corrélée à l'activité:  $r = 0,46$ . Cette valeur représente le meilleur résultat.

Les coefficients statistiques ne sont pas améliorés par l'emploi successif de plusieurs paramètres (électronique ou stérique).

La faible valeur du coefficient de régression est due, en partie, aux écarts extrêmes de certains composés, en particulier les phosphonates **1**, **39** et le fostédil lui-même.

Le retrait de ces composés de l'analyse et l'utilisation d'un modèle parabolique du  $\log P$  contribuent à renforcer les coefficients statistiques. Aucune des équations n'est toutefois en mesure de prévoir l'activité du fostédil (le meilleur résultat n'est que de  $-14\%$  versus  $-57\%$ ). Ce dernier ne peut donc rentrer dans ce modèle.

De cette étude on peut toutefois tirer les constatations suivantes:

La lipophilie joue un certain rôle, mais n'est pas le seul facteur déterminant de l'effet inhibiteur calcique; des composés de lipophilie équivalente, sont soit actifs (**38**) soit inactifs (**36**).

**Tableau II.** Activité inhibitrice calcique et paramètres descriptifs.

Composé n°	R	$R_m =$ $\log(1/R_f - 1)$	$\log P$	Dist(Å)	Concentration ( $\mu$ M)	% contraction
17	CH <sub>3</sub>	-0,52	2,33	6,7	2,07	+11
9	F	-0,51	2,05	6,4	2,03	+5
27	OCO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,38	2,67	10,3	1,44	+3
29	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,3	2,12	8,3	1,51	+3
30	3-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,28	2,12	8,2	1,51	+2
18	OH	-0,62	1,53	7,0	2,05	+1
22	NH <sub>2</sub>	-0,60	1,10	6,7	2,06	+1
14	3,4,5-triOCH <sub>3</sub>	-0,39	2,31	7,2	1,57	+1
10	2,4-diF	-0,48	2,19	6,4	1,89	+1
39	-(CH=CH) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,39	4,6	12,5	1,40	+1
2	NO <sub>2</sub>	-0,51	1,62	7,4	1,83	0
3	COOH	-0,74	1,00	7,7	1,84	0
12	2,6-diCl	-0,46	3,16	6,3	1,68	0
36	3-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,33	3,81	7,2	1,57	0
20	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O	-0,43	1,15	6,8	1,84	-2
24	2-thiazolinyli	-0,33	2,00	9,9	1,60	-2
4	ON	-0,5	1,15	7,9	1,98	-3
19	OCH <sub>3</sub>	-0,38	2,05	7,2	1,94	-3
31	NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,49	2,35	10,3	1,44	-3
6	COOCH <sub>3</sub>	-0,57	1,10	7,9	1,85	-4
8	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	-0,7	0,69	8,2	1,63	-4
23	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	-0,43	2,75	7,4	1,84	-4
13	Br	-0,37	2,81	7,1	1,63	-5
28	COO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,34	2,67	10,1	1,44	-5
5	COO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,48	1,76	9,0	1,67	-6
33	CH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,25	3,41	9,7	1,50	-6
11	Cl	-0,33	2,54	6,7	1,90	-7
34	CH <sub>2</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,2	3,71	10,2	1,43	-7
7	CF <sub>3</sub>	-0,39	2,90	6,8	1,69	-8
15	2,4,6-triCH <sub>3</sub>	-0,43	3,16	6,7	1,85	-9
21	-SCH <sub>3</sub>	-0,37	2,74	7,2	1,82	-11
25	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,33	3,35	8,1	1,64	-12
32	-OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,27	3,41	10,3	1,50	-13
35	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,24	3,81	7,5	1,57	-17
37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,18	4,26	9,9	1,51	-19
1	H	-0,51	1,92	5,3	2,19	-20
16	tBu	-0,27	3,79	7,1	1,76	-22
26	O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,11	3,99	8,6	1,56	-22
38	CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,29	3,97	10,3	1,51	-29
	Fostédil	-0,25	3,42	9,9	1,38	-57

\*Méthanol/eau (9:1)

La présence d'un deuxième cycle aromatique semble également être nécessaire mais non suffisante pour induire l'activité: ainsi les composés benzyl **35** ( $-17\%$ ), phényl éthyl **37** ( $-19\%$ ), phénoxy **26** ( $-22\%$ ) et styryl **38** ( $-29\%$ ) benzylphosphonates de diéthyle sont parmi les composés les plus actifs de cette série. De plus, lors de la suppression du cycle benzénique inclus dans le motif du benzothiazole présent dans le fostédil ( $-57\%$ ), l'activité disparaît complètement: cas du thiazolinyli benzylphosphonate de diéthyle **24** ( $-2\%$ ).

**Tableau III.** Comparaison des différents tests pharmacologiques.

Composé	Effet cardiodépresseur [5] % de diminution à $10^{-5}$ M	Effet cardiodépresseur [5] $DE_{50} \times 10^{-7}$ mol/l	Inhibition de la contraction de l'aorte (%)	$CI_{50}$ ( $\mu$ g/ml)
<b>1</b>	-68	6,3	-20	-
<b>16</b>	-82	4,6	-22	-
<b>17</b>	-73	5	+11	-
<b>21</b>	-62	9,1	-11	-
<b>25</b>	-75	6,3	-12	-
<b>31</b>	-52	-	-3	-
Fostédil	-79	4	-57	0,37
Diltiazem	-77	8,9	-	0,1
Vérapamil	-	-	-	0,055
Nifédipine	-	-	-	0,009

Cet argument est peut-être redondant avec celui de la lipophilie, car la présence d'un deuxième cycle aromatique la fait augmenter dans les mêmes proportions que l'introduction d'un groupement tertio-butyle: **16** (-22%).

La distance entre les deux groupements phényles semble aussi conditionner l'activité. À partir du diphenyl **25** (-12%), celle-ci croît lorsqu'on introduit un oxygène entre les deux phényles: **26** (-22%) et atteint son maximum avec un groupement vinyle: **38** (-29%). Cependant, à distance équivalente, par introduction d'un méthylène oxy: **32** (-13%) ou d'un oxycarbonyle: **27** (+3%), l'activité chute. Le mode de liaison entre les cycles aromatiques doit donc être pris en compte. Une distance supérieure fait aussi disparaître l'activité: **39** (+1%).

La structure la plus active (**38**) est à rapprocher du fostédil dont elle présente le cycle potentiel sans en posséder les restrictions de conformation.

### Comparaison des différents tests pharmacologiques

Si l'on analyse les résultats obtenus par l'équipe italienne sur l'activité cardiodépresseur [5], on s'aperçoit, comme le montre le tableau III, que la plupart des composés possèdent une activité inotrope négative du même ordre que celle du Diltiazem et du Fostédil.

Ces résultats ne sont pas retrouvés au niveau de la mesure de l'inhibition de la contraction du fragment d'aorte induite par le chlorure de calcium puisque nos composés présentent des activités différentes et, en tout cas, bien inférieures à celle du Diltiazem.

D'ailleurs, Belluci *et al* [5] indiquent qu'il faut de plus fortes concentrations en dérivés méthylé **17** et phénylé **25** pour diminuer l'augmentation de tension

aortique engendrée par le chlorure de potassium que pour réduire la tension développée par les oreillettes gauches.

La méthode de criblage sur les artères semble beaucoup plus sélective, d'ailleurs les inhibiteurs calciques utilisés en thérapeutique présentent dans ce test une très forte activité, la Nifédipine étant même 40 fois plus active que le fostédil.

Cependant il faut conclure qu'aucun de nos benzylphosphonates ne présente un véritable profil inhibiteur calcique. Les molécules utilisées en thérapeutique (Nifédipine, Vérapamil, Diltiazem) ont toutes des  $CI_{50}$  bien inférieures à 0.5  $\mu$ g/ml [6].

### Protocoles expérimentaux

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne électrique et ne sont pas corrigés.

Les  $R_f$  ont été déterminés selon la technique utilisée par Bellucci [5] en faisant migrer les composés à l'aide d'un mélange méthanol/eau (9-1) sur des plaques de 20 cm, recouvertes d'une épaisseur de 0,25 mm de gel de silice RP-8 F<sub>254S</sub> (Ref 15388 Merck), le solvant ayant parcouru une distance de 18 cm environ.

Les microanalyses C, H, N, conformes aux normes traditionnellement admises, ne sont pas publiées.

Les spectres infrarouge sont effectués, soit sous forme de film pour les liquides, soit par inclusion dans des pastilles de bromure de potassium pour les solides, et sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 983G.

Les spectres de RMN-<sup>1</sup>H sont effectués sur un appareil Varian T-60 A à 60 MHz, le TMS constituant la référence interne.

### Méthode générale de synthèse des composés **6**, **10**, **14** et **15**

On dissout 0,02 mole de dérivé benzylique halogéné dans 0,025 mole de triéthylphosphite. Le mélange réactionnel est porté à reflux au bain d'huile à 140°C pendant 6 h. L'excès de triéthylphosphite est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite.

Pour les liquides la purification est effectuée, soit par distillation sous pression réduite, soit par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (70–230 mesh) en utilisant du chloroforme comme éluant.

Les solides sont purifiés par recristallisation dans le minimum d'acétate d'éthyle, ou d'éther de pétrole dans le cas du composé **24**.

#### 4-Acétyl benzylphosphonate de diéthyle **6**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051, 3077, 2933, 2931 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1677 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1606, 1569, 1505 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1266 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.26 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 8$  Hz); 2.56 (s, 3H,  $\text{CO}-\text{CH}_3$ ); 3.20 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ;  $J = 22$  Hz); 4.03 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ;  $J = 8$  Hz); 7.40 (dd, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ;  $J = 7$  & 2 Hz); 7.90 (d, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ;  $J = 8$  Hz).

#### 2,4-Difluoro benzylphosphonate de diéthyle **10**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3112, 3059, 2983, 2933, 2909, 2871 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1616, 1602, 1559, 1503 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1259 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.30 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 8$  Hz); 3.20 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ;  $J = 22$  Hz); 4.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ;  $J = 8$  Hz); 6.95 (m, 3H, arom).

#### 3,4,5-Triméthoxy benzylphosphonate de diéthyle **14**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3104, 2981, 2937, 2837 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1595, 1501, 1457 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1242 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.40 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 7$  Hz); 3.30 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$   $J = 21$  Hz); 4.40 (m, 13H,  $\text{CH}_3-\text{O}$ ;  $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 7.05 (s, 2H, arom).

#### 2,4,6-Triméthyl benzylphosphonate de diéthyle **15**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3232, 2980, 2927, 2869 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1610, 1577, 1482 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1292, 1248 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.20 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 7$  Hz); 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  en *para*); 2.45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$  en *ortho*); 3.20 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ;  $J = 21$  Hz); 4.10 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ;  $J = 7$  Hz); 7.10 (m, 2H, arom).

#### 4-(2-Thiazoliny) benzylphosphonate de diéthyle **24**

On porte à reflux 3.80 g (0.015 mol) de *para*-cyano benzylphosphonate de diéthyle **4** et 1.15 g (0.015 mol) de cystéamine dans 150 ml d'éthanol pendant 5 h. Après évaporation sous pression réduite, les cristaux blancs obtenus sont recristallisés dans 200 ml d'éther de pétrole.

IR (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3031, 2978, 2931, 2906 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1605, 1564, 1506 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1245 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.20 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 7$  Hz); 3.20 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ;  $J = 22$  Hz); 3.40 (t, 2H,  $\text{CH}_2-\text{N}$ ;  $J = 8$  Hz); 4.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ;  $J = 7$  Hz); 4.50 (t, 2H,  $\text{CH}_2-\text{S}$ ;  $J = 8$  Hz); 7.40 (dd, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ;  $J = 8$  & 2 Hz); 7.90 (d, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ;  $J = 8$  Hz).

#### 4-Phénylcarbonyloxy benzylphosphonate de diéthyle **27**

Dans un erlenmeyer contenant 50 ml de 1,2-dichloroéthane, on dissout 1,25 g (0,005 mol) de phénol et on y ajoute 1,5 g (0,01 mol) de chlorure d'acide et 1,5 g (0,01 mol) de triéthylamine; on chauffe légèrement et on met le mélange sous agitation pendant 15 min. Après évaporation à sec, extraction par du baltane et purification sur colonne de gel de silice, avec le chloroforme comme éluant, on obtient 0,5 g de produit pur.

IR (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050, 2990, 2850 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1725 ( $\text{CO}$ ); 1600 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1249 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.26 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3.17 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ,  $J = 22$  Hz); 4.04 (q, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 7.48 (m, 7H arom); 8.18 (d, 2H, en  $\alpha$  de  $\text{CO}$ ).

#### 4-Phénoxyéthyl benzylphosphonate de diéthyle **33**

Dans un erlenmeyer rodé contenant 100 ml d'éthanol, on met 0,85 g (0,009 mol) de phénol et 0,5 g de potasse, après évapo-

ration à sec on rajoute au phénate formé 100 ml de butanone et 2,5 g (0,009 mol) de 4-chlorométhyl benzyl phosphonate de diéthyle. On porte le mélange à reflux pendant 6 h. Après filtration et évaporation, on obtient 3,47 g de produit, qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec le baltane comme éluant. On récupère 0,35 g de produit sous forme d'huile.

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3028, 2981, 2930, 2906 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1597 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1243 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.23 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3.15 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ,  $J = 22$  Hz); 4.1 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$ ); 5.03 (s, 2H,  $\text{CH}_2-\text{O}-\Phi$ ); 6.9 à 7.3 (m, 9H, arom).

#### 4-Phénylthiométhyl benzylphosphonate de diéthyle **34**

Dans un Erlenmeyer rodé contenant 150 ml de butanone on met 0,4 g (0,0036 mol) de thiophénol, 0,5 g de carbonate de potassium et 1 g de 4-chlorométhyl benzylphosphonate de diéthyle. Le mélange est porté à reflux pendant 24 h. Après filtration et évaporation on obtient 1,35 g d'huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec le baltane comme éluant. On récupère 0,9 g d'huile claire.

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 2982, 2907, 2869 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1582 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1248 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.9 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3.08 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ,  $J = 22$  Hz); 4.05 (m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{O}$  et  $\text{CH}_2-\text{S}$ ); 7.2 (m, 9H, arom).

#### Méthode générale de synthèse des composés **35**, **36**, **37**

On dissout respectivement 1 g des composés **29**, **30** et **38** dans 100 ml d'éthanol. On rajoute 0,5 g de palladium sur charbon à 10%, et on soumet le mélange à l'hydrogénation catalytique à température ambiante et sous une pression de 8 kg pendant 3 h. On filtre et après évaporation, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient environ 0,8 g d'huile.

#### 4-Benzyl benzylphosphonate de diéthyle **35**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3025, 2983, 2927, 2908 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1601 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1249 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.21 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3.11 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ,  $J = 21,5$  Hz); 4.03 (m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{O}$  et  $\text{CH}_2-\text{Ar}$ ); 7.17 (m, 9H, Ar).

#### 3-Benzyl benzylphosphonate de diéthyle **36**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3083, 3059, 3026, 2980, 2927 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1627, 1600 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1246 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.20 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.95 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ,  $J = 21$  Hz); 3.90 (m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{O}$  et  $\text{CH}_2-\text{Ar}$ ); 7.13 (m, 9H, arom).

#### 4-Phényléthyl benzylphosphonate de diéthyle **37**

IR (film) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 3025, 2981, 2931 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1583 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1252 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.23 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.89 (s, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ); 3.09 (d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{P}$ ;  $J = 22$  Hz); 4.13 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 7.07 à 7.25 (m, 9H, arom).

#### 1-(4-Diéthoxyphosphonométhylphényl) 4-phényl but-1,3-diène **39**

Dans un Erlenmeyer contenant 200 ml de THF, on ajoute 10 g (0,026 mol) de 1,4-bis (diéthoxy phosphonométhyl) benzène et 1,5 g (0,031 mol) d'hydrure de sodium à 50% préalablement lavé à l'éther de pétrole.

On laisse agiter quelques minutes puis on rajoute 3,43 g (0,026 mol) de cinnamaldéhyde **E**; on poursuit alors l'agitation pendant 6 h. L'excès d'hydrure est alors neutralisé par quelques gouttes d'acide acétique. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau et extrait au chloroforme. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec du chloroforme comme éluant, on obtient 0,5 g de produit blanc.

IR (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3010, 2983, 2953, 2935 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 1685, 1602 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1246 ( $\text{P}=\text{O}$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 1.25 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3.14 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-P}$ ,  $J = 22$  Hz); 4.04 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 6.7 et 6.9 (m, 4H, ( $\text{CH}=\text{CH}$ ) $_2$ ); 7.25 (m, 9H, arom).

### Pharmacologie

Les composés sont essayés à la concentration de 0.5  $\mu\text{g/ml}$  selon le protocole déjà décrit [6] et inspiré de Polster [26]. Chaque produit est essayé sur trois préparations différentes.

Les concentrations molaires correspondantes et les résultats, exprimés en pourcentage de relaxation, sont rapportés dans le tableau II.

Compte tenu de la variabilité du matériel biologique, seuls les composés conduisant à un pourcentage de relaxation supérieur à 10% sont considérés comme présentant une activité.

### Relations structure-activité

La lipophilie a été déterminée par le calcul des facteurs de rétention  $R_m$ , en chromatographie sur couche mince de silice greffée. Nous avons aussi employé le coefficient de partage théorique ( $\log P$ ), calculé selon la méthode de contribution atomique de Broto *et al* [27] (tableau II). Les substituants de ces benzylphosphonates étant très variés, les coefficients de partage théoriques nous ont semblé plus adaptés que les contributions des groupements chimiques  $\pi$  de Hansch [28]. Ce système permet de calculer le  $\log P$  de la plupart des molécules organiques avec une précision estimée à 0,4 unités. Les valeurs ainsi obtenues sont en bon accord avec les données expérimentales [27].

L'effet électronique des substituants a été évalué à l'aide des paramètres électroniques  $\sigma$  de Hammett [29]. De ce fait certains dérivés, notamment les composés ortho-substitués, dont les  $\sigma$  ne sont pas disponibles dans la littérature, n'ont pas été pris en compte. Nous avons également eu recours aux déplacements chimiques des protons des groupements méthylène phosphonate et des protons alkoxy de l'ester éthylique, observés en RMN.

La taille moléculaire retenue correspond à la distance comprise entre l'atome de phosphore et, soit l'atome lourd le plus éloigné, soit le centre du deuxième cycle aromatique lorsqu'il existe.

La conformation de plus faible énergie de chaque molécule a été préalablement déterminée à l'aide de la mécanique moléculaire (méthode MM2) [30]. Le logiciel de modélisation utilisé est MAD [31].

Pour le cas particulier du groupement diéthyl phosphonate, compte tenu du grand nombre de rotules présentes, sa conformation a été déterminée par l'utilisation d'un algorithme de Monte-Carlo-Métropolis. Afin de décrire les effets stériques, le volume des molécules a été obtenu par la somme des sphères de Van der Waals de tous les atomes. Les coefficients de réfraction moléculaire théoriques de chaque substituant ont également été pris en compte.

### Références

- Morita T, Yoshino K, Kanazawa T (1982) *Arzneim Forsch* 32, 1037-1088
- Yoshino K, Kohno T, Uno T, Morita T, Tsukamoto G (1986) *J Med Chem* 29, 820-825
- Yoshino K, Kohno T, Morita T, Tsukamoto G (1989) *J Med Chem* 32, 1528-1532
- Mouysset G, de Saqui-Sannes G, Younes S, Bellan J, Payard M, Tisne-Versailles J (1990) *Il Farmaco* 45 (9), 945-952
- Belluci C, Gualtieri F, Chiarini A (1987) *Eur J Med Chem* 22, 473-477
- Mouysset G, Bellan J, Payard M, Tisne-Versailles J (1987) *Il Farmaco Ed Sci* 42, 11, 805-813
- Arbuzov AE (1906) *J Russ Phys Chem Soc* 38, 687-691
- Yourchemko RI, Voit SE, Khoska YA (1977) *Zh Obshch Khim* 47-1, 647-650
- Kagan E, Birkenmeyer RD, Strube RE (1959) *J Am Chem Soc* 81, 3026-3033
- Tsvektov EN, Lobanov DI, Mealvannaya RA (1969) *Khim Primen Fosforg Soedin, Tr Konf* 4th, 85-91; *Chem Abstr* (1973) 78:135484s
- Asato AE, Denny M, Lui RSH (1986) *J Am Chem Soc* 108-16, 5032-5033
- Kreutzkamp N, Cordes G (1961) *Arch Pharm* 294, 49
- Brinkwerth W, Eckstein U (BAYER AG), Ger Offen DE 3,339,383 (CI C07 C121/64) 09 May 1985, Appl 29 Oct 1983, 4 p; *Chem Abstr* (1986) 104(6): 35465y
- Ernst L (1977) *Org Magn Res* 9, 35-43
- Jordanka P, Coutrot P, Dreux M, Savignac P (1975) *Synthesis* 10, 658-660
- Gourse JA, US USA, 299 615 (CL7186; A01 N57/14), 10 Nov 1981, Appl 105,343, 19 Dec 1979, 4 p; *Chem Abstr* (1982) 86(9): 642003h
- Chervenyuk GI, Grinev GV (1972) *Zh Obshch Khim* 42, 2183
- Melnikov NN, Mandelbaum YA, Bakanova ZM (1961) *Zh Obshch Kim* 31, 3953-3955
- Ivanov BE, Krokhina SS (1970) *Yzv Akad Nauk SSSR Ser Khim* 11, 2629-2631
- Belluci C, Gualtieri F, Scapecchi S, Teodori E, Budriesi R, Chiarini A (1989) *Il Farmaco* 44 (12), 1167-1191
- Corsano S, Strappaghetta G, Castagnino E (1987) *Arch Pharm (Ger)* 320 (11), 1118-1123
- Miyazaki H, Kikuchi N, Takiguchi T, Matsumoto M (1988) Japan Kokai Tokyo Koho, 63,292,141 (CI G03G5/06) 29 Nov 1988, Appl 87/126,909, 26 May 1987, 16 p; *Chem Abstr* 110:1 63580t
- Nakatani K, Numata S, Kodaka K, Oda K, Shiraishi S, Udagawa T (1983) Br UK Pat Appl GB 2,120,664, (CI C07C43/20) 7 Dec 1983, JP Appl 82/82,473, 18 May 1982, 61 p; *Chem Abstr* 100: 174420k
- Erckel R, Fruehbeis H (1982) *Z Naturforsch B Anorg Chem Org Chem* 37B (11), 1472-1480
- Gray GA (1971) *J Am Chem Soc* 93 (9), 2132-2140
- Polster M, De Claviere P (1981) *Biochem Pharm* 30, 897
- Broto P, Moreau G, Vanduycke C (1984) *Eur J Med Chem* 19-1, 71-78
- Leo A, Hansch C, Elkins D (1971) *Chem Rev* 71-6, 525-616
- Jaffé H (1953) *Chem Rev* 53, 191-261
- Burkert U, Allinger NL (1982) *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington DC
- Lahana R (1987-1991) *Molecular Advanced Design (MAD)*. Centre de Recherches Pierre Fabre Médicament, Castres, France