

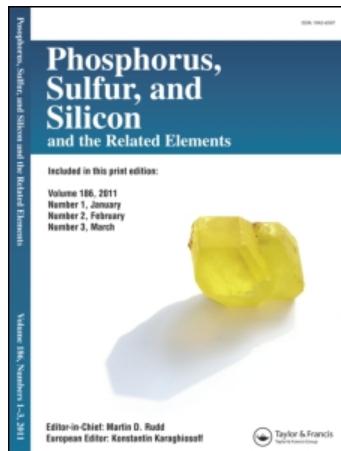
This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE DE CONJUGUES GEM-BISPHOSPHONIQUES DE DERIVES DE LA CORTISONE

J. Guervenou^a; G. Sturtz^a

^a Laboratoire de Chimie Hétéro Organique, U.F.R. Sciences et Techniques, Brest Cedex, France

To cite this Article Guervenou, J. and Sturtz, G.(1994) 'SYNTHESE DE CONJUGUES GEM-BISPHOSPHONIQUES DE DERIVES DE LA CORTISONE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 88: 1, 1 – 13

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509408036901

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408036901>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE DE CONJUGUES GEM-BISPHOSPHONIQUES DE DERIVES DE LA CORTISONE

J. GUERVENOU et G. STURTZ*

*Laboratoire de Chimie Hétéro-Organique, U.F.R. Sciences et Techniques,
BP 809, 6 Avenue Le Gorgeu, F-29285 Brest Cedex, France*

(Received February 22, 1994; in final form March 4, 1994)

Some gem-bisphosphonic cortico-steroid conjugates are prepared by esterification between gem-bisphosphonate carboxylic acids and steroid primary alcohols. These original products take place in a biological study about a delivery-targeting concept of active constituents in bone therapy, with the assistance of gem-bisphosphonic building-blocs.

Des conjugués gem-bisphosphoniques de dérivés de la cortisone sont préparés par réaction d'estérification entre des acides carboxyliques gem-bisphosphonates et des stéroïdes à fonction alcool primaire. Ces produits originaux s'inscrivent dans l'étude biologique d'un concept de vectorisation de prodrogues de principes actifs dans la thérapie osseuse, à l'aide de dérivés gem-bisphosphoniques.

Key words: gem-bisphosphonate; gem-bisphosphonic; tetraethyl ethylidene gem-bisphosphonate; cortico-steroids; esterification; anti-inflammatory; delivery-targeting concept.

INTRODUCTION

Notre laboratoire étudie depuis plusieurs années l'intérêt que pourrait présenter le concept de vectorisation d'agents pharmacologiques à l'aide de composés gem-bisphosphoniques dans la thérapie osseuse.

C'est ainsi que nous avons récemment décrit que certains dérivés gem-bisphosphoniques du Méthotrexate démontrent, *in vivo*, une activité très intéressante vis à vis de modèles d'ostéosarcomes.^{1,2} Cette activité pourrait être en partie expliquée par l'affinité de certains acides gem-bisphosphoniques **1** pour le tissu osseux.³⁻⁵ Cette propriété résulte probablement de leur analogie structurale avec l'acide pyrophosphorique **2**; l'un des constituants majeurs de l'os, sous sa forme sel de calcium.

Le tropisme osseux de structures gem-bisphosphoniques simples a déjà donné lieu à certaines applications cliniques, comme leur utilisation en scintigraphie osseuse⁶ ou dans le traitement de l'ostéoporose,^{7,8} et des phénomènes inflammatoires.⁹ De ce point de vue, des formulations comprenant un mélange d'un composé gem-bisphosphonique et d'anti-inflammatoires stéroïdiens ont déjà été revendiquées.¹⁰

Pour ces diverses raisons, il nous a semblé intéressant de réaliser la synthèse de conjugués gem-bisphosphoniques de stéroïdes dérivés de la cortisone.¹¹

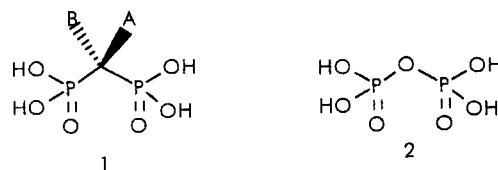
RESULTATS ET DISCUSSION

Les dérivés de la cortisone, isolés et définis chimiquement dès 1935,^{12,13} ont vu leurs propriétés thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires, précisées par

HENCH.¹⁴⁻¹⁶ Depuis lors, les effets secondaires (rétention d'eau) de la cortisone ont été fortement diminués en utilisant la prednisolone^{16,17} et ses proches dérivés. C'est pourquoi nous avons préféré travailler avec la prednisolone **3**, l'hydrocortisone **4** et la cortodoxone (substance de REICHSTEIN "S") **5**.

Ces stéroïdes polyhydroxylés possèdent tous les trois, au niveau du carbone 21, une fonction alcool primaire, que nous avons choisie comme site réactionnel. Il semblerait, en effet, que la substitution du carbone 21 conduise à des composés pour lesquels la rétention d'eau est moindre, l'action anti-inflammatoire étant par ailleurs confirmée. Nous pouvons citer à titre d'exemples le phosphate disodique de la prednisolone¹⁸ ou encore le sel sodique du 21-succinate de prednisolone.¹⁹

Il nous restait alors à faire le choix de la liaison servant au couplage. De ce point de vue, nous avons pensé qu'une liaison ester pouvait être envisagée. Ceci nécessitait de rendre accessible quelques dérivés gem-bisphosphonates supportant une fonction acide carboxylique d'une part et d'étudier d'autre part les conditions de



A = -H, -NH₂, -OH
 B = -H, -OH, -SR, -NR₃R₄, alkyle

FIGURE 1

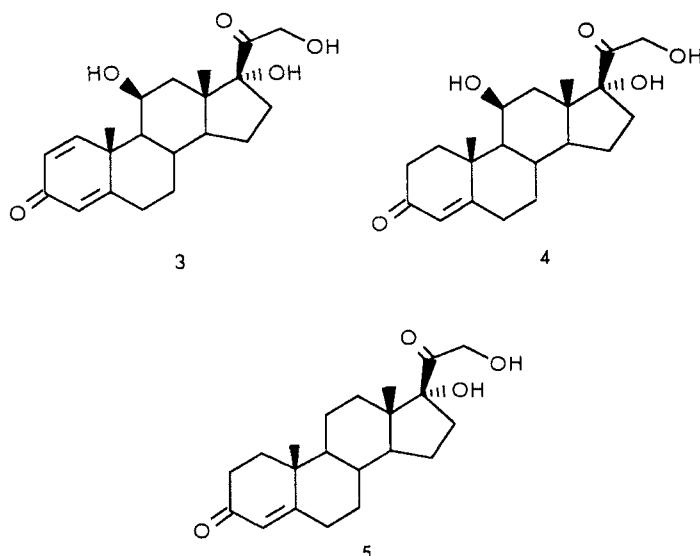


FIGURE 2

couplage les plus favorables à la régiosélectivité de la réaction dans la mesure où d'autres fonctions alcool existent sur ces composés.

Préparation des Structures *Gem*-bisphosphonates

Afin de situer les réponses biologiques dans un contexte structure-réactivité, nous avons choisi les trois structures *gem*-bisphosphonates **6**, **7** et **8**.

La préparation de l'acide 2-amino-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoïque **6** passe par la formation de l'aminoester **9**, obtenu par condensation entre le glycinate d'éthyle N-protégé **10**²⁰ et le vinylidène *gem*-bisphosphonate de tétraéthyle **11** dans les conditions de MICHAEL,²¹ suivie d'une déprotection de l'amine.

Lors de l'estérfication avec le stéroïde, nous devons utiliser ce dérivé **6** sous une autre forme N-protégée. La protection est réalisée par le groupement *t*-butyloxycarbonyle (ou BOC).²² Celle-ci est effectuée en milieu chloroformique (non aqueux) et en l'absence de base; préservant les esters *gem*-bisphosphonates de tout risque d'hydrolyse. Nous procérons ensuite à la saponification de l'ester éthylique **9** pour obtenir l'acide 2-N-(*t*-butyloxycarbonyl)amino-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoïque **6bis** recristallisable dans l'éther de pétrole.

L'acide 4,4-bis(diéthylphosphono)butanoïque **7**, homologue non aminé de l' α -amino acide précédent **6**, est obtenu après saponification, puis décarboxylation du 2-carboxyéthyl-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoate d'éthyle **12**.²¹ Le composé **12** est lui-même préparé selon²¹ par addition du malonate de diéthyle **13** sur le vinylidène **11** dans les conditions de MICHAEL.

L'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque **8** est préparé à partir du méthylène bisphosphonate de tétraéthyle **15** selon une méthode adaptée de celle décrite par QUIMBY et coll.²³ Ainsi nous avons condensé le bromoacétate d'éthyle **16** sur le carbanion sodé du méthylène bisphosphonate de tétraéthyle dans le THF.

L'ester **17** formé est ensuite saponifié facilement par addition d'un équivalent

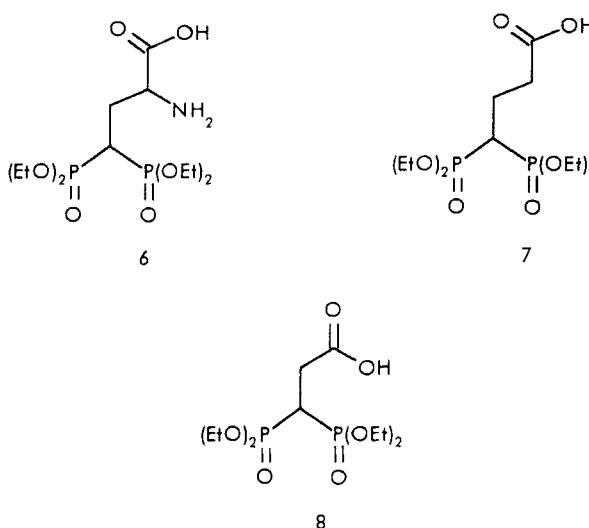


FIGURE 3

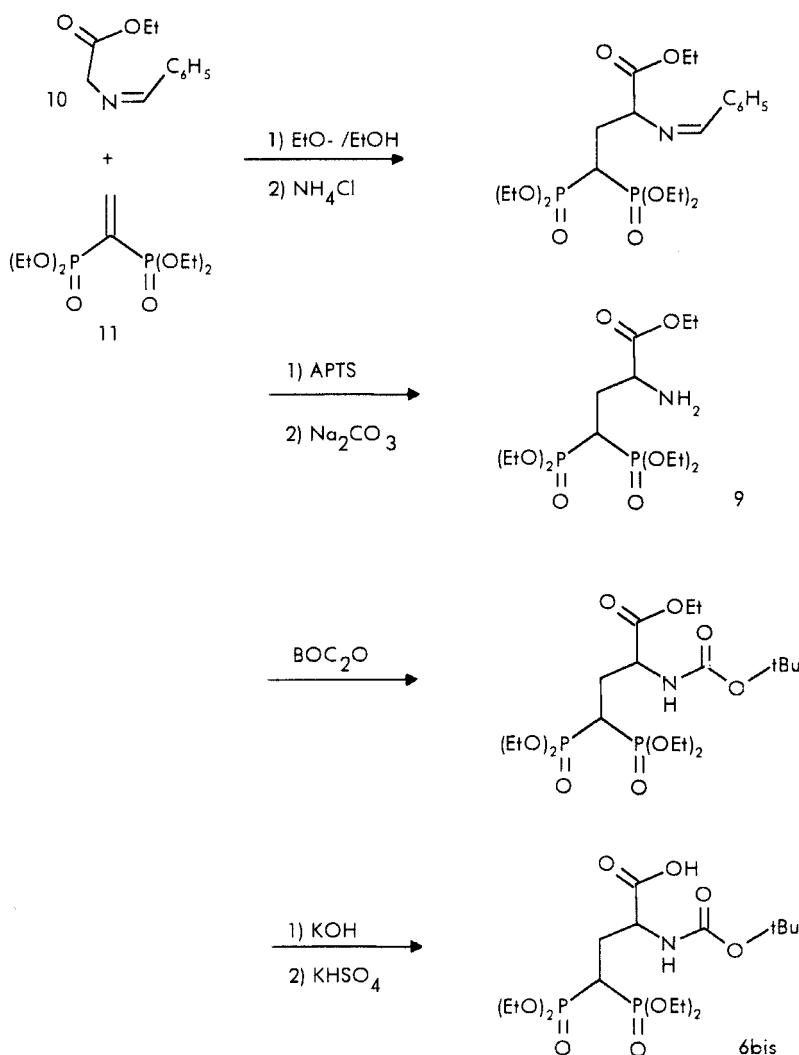


SCHÉMA I

de potasse en milieu méthanol-eau. Après extraction acido-basique, nous isolons l'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque **8**.

Réactions de Couplages

La fonction alcool primaire supportée par le carbone 21 est assez facilement estérifiable, elle nécessite toutefois une activation de l'acide opposé pour conduire à de meilleurs rendements. De précédents travaux effectués au laboratoire nous permettaient d'essayer entre autres agents: l'isobutylchloroformate **19**, le diéthylcyanophosphonate (DEPC) **20**, le diisopropylcarbodiimide (DIC) **21** et le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) **22**.

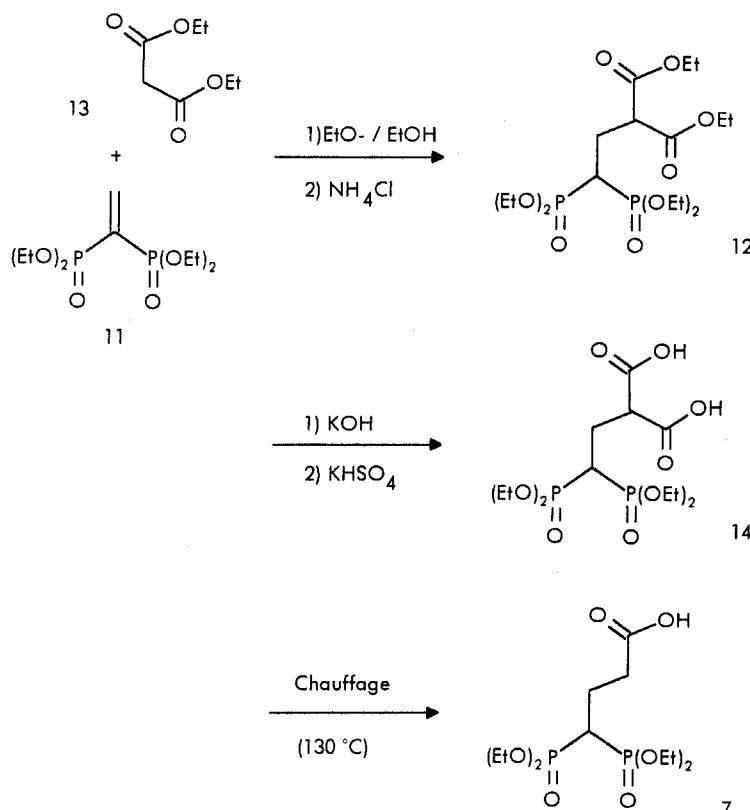


SCHÉMA II

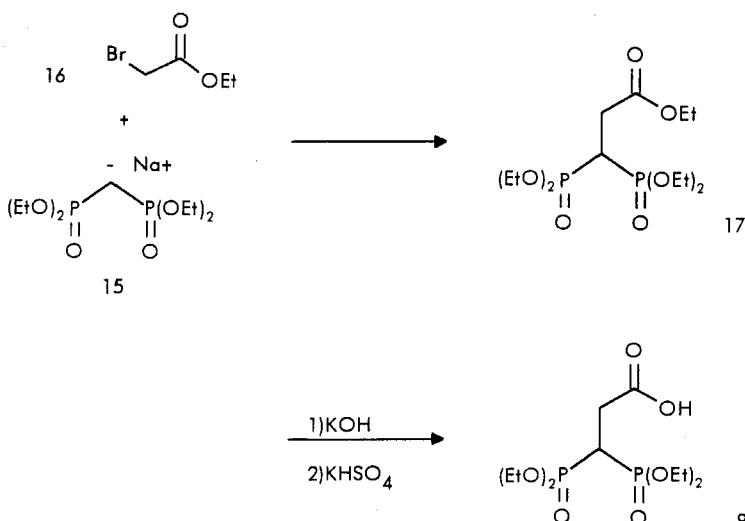


SCHÉMA III

La méthode d'estéification à l'aide de l'isobutylchloroformate **19** décrite par ailleurs²⁴ a été vite abandonnée dans la mesure où la réaction de l'alcool sur l'anhydride mixte ne paraît pas totalement régiosélective.

Le DEPC **20** est un agent souvent utilisé en synthèse peptidique,²⁵ mais peut aussi être employé pour les réactions d'estéification.^{26,27} Le principal intérêt, décelé lors de nos essais, est la cinétique rapide du couplage, puisque nous n'observons plus d'avancement notable de la réaction après 3 heures d'agitation. Par contre, nous avons mis en évidence par RMN du phosphore ³¹P un taux de conversion *in situ* de 40% au maximum. Ce faible taux est dû à la présence de nombreux sous-produits, qui peuvent être répartis en deux classes. D'une part sont présents des dérivés phosphonates et phosphates qui sont facilement éliminés par extractions acido-basiques. D'autre part, nous observons d'autres composés secondaires qui peuvent résulter de l'attaque de l'ion cyanure sur les fonctions carbonyle des stéroïdes, pouvant ainsi conduire à des cyanophosphates.²⁸ Ces derniers pourraient ensuite évoluer, par traitement basique, vers des cyanhydrines.

Nos essais avec les carbodiimides DIC et DCC nous ont conduits à des résultats plus intéressants, dans la mesure où nous n'observons pas de formation de produits secondaires. L'adjonction d'une quantité catalytique de 4-N,N-diméthylaminopyridine (DMAP), base auxiliaire, nous a permis d'augmenter sensiblement les rendements.²⁹ Ainsi nous avons pu atteindre des rendements, après chromatographie, variant de 30% à 70% avec le DIC et de 57% à 95% avec le DCC. Les cinétiques observées sont par contre beaucoup plus lentes puisque le taux d'estéification n'atteint son maximum qu'après 40 heures environ. Enfin, il faut aussi noter que la faible solubilité des stéroïdes utilisés constitue un facteur limitant quant au rendement de l'estéification.

Nous avons donc finalement préféré l'agent de couplage DCC²⁹ à la fois pour sa simplicité d'emploi et son efficacité.

Après 48 heures d'agitation, nous procédons à la filtration du mélange réactionnel sur Céelite® 545 [Prolabo] (élimination de la dicyclohexylurée formée), puis à l'évaporation du solvant, et nous effectuons une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

L'utilisation d'un premier solvant peu polaire permet d'entraîner sélectivement le stéroïde; le second solvant plus polaire décroche ensuite l'ester gem-bisphosphonate. L'acide de départ n'est pas ou peu élué dans ces conditions.

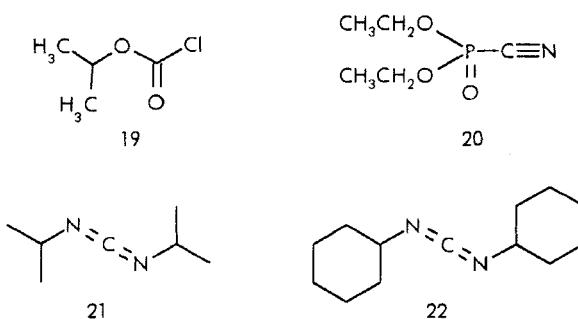


FIGURE 4

Pour pouvoir pratiquer des tests pharmacologiques sur ces conjugués, les esters gem-bisphosphonates doivent préalablement être transformés en leurs formes acides gem-bisphosphoniques, avant d'accéder aux hémisels de sodium correspondants.

La présence d'une fonction ester carboxylique relativement fragile nous a conduits à utiliser la méthode douce décrite par McKENNA^{30,31} qui transforme par le bromure de triméthylsilyle les esters éthyliques en esters silylés, facilement méthanolysables en acides phosphoniques. Dans le cas des conjugués possédant une fonction amine BOC protégée, nous effectuons simultanément la silylation de l'amine. Lors de la méthanolysé subséquente des esters silylés, nous libérons aussi la fonction amine.³²

Les acides gem-bisphosphoniques, très hygroscopiques, ne sont pas isolés. Ils sont placés en l'état en solution méthanolique et sont additionnés de deux équivalents de méthylate de sodium. La précipitation du sel dans le milieu réactionnel permet son isolement par filtration. Ce sel peut ensuite être précipité dans un mélange méthanol-éther éthylique.

Nous obtenons donc finalement les sels représentés en Figure 5.

CONCLUSIONS

Notre travail montre qu'il est possible de préparer des conjugués gem-bisphosphoniques corticoïques par réaction d'estérification entre des stéroïdes et des dérivés gem-bisphosphonates à fonction acide carboxylique. La méthode qui a conduit aux meilleurs résultats est celle utilisant le DCC comme agent de couplage.

Quelques tests pharmacologiques ont pu être effectués sur ces conjugués corticoïques gem-bisphosphoniques. Si les essais concernant l'action anti-inflammatoire ne montrent pas d'accroissement de l'activité des stéroïdes étudiés, il faut par contre noter *in vivo* une réelle affinité de ces composés pour le tissu osseux.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté des produits est contrôlée par chromatographie sur couche mince développée sur plaques de gel de silice sur feuille d'aluminium 60F₂₅₄ MERCK et plaques de gel de silice greffée (phase inverse) sur support de verre RP-18F₂₅₄S; les gels de silice MERCK 60, Article 7734 (70-230 mesh ASTM), sont utilisés pour la purification et séparation des composés par chromatographie liquide par gravité. La révélation se fait sous une lampe UV à 254 nm ou par réactifs: diiode, DITTNER, DRAGENDORFF, ninhydrine.

Les points de fusion sont déterminés par projection sur banc de KOFLER.

Les spectres de RMN sont pris à 300.13 MHz sur un spectromètre BRUKER AC300 pour le noyau ¹H, à 40.32 MHz sur un spectromètre JEOL FX100 FT couplé à un calculateur Texas Instrument JEC9803 (32 k) pour le noyau ³¹P et à 75.45 MHz sur un spectromètre BRUKER AC300 (64 k) pour le noyau ¹³C.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (tétraméthylsilane) en solvant organique ou au TMPS (acide 3-triméthylsilylperdeutéropropanoïque) dans l'eau lourde pour les noyaux ¹H et ¹³C. Dans le cas du noyau ³¹P, la référence est un point mémoire de l'ordinateur qui correspond au signal du phosphore de l'acide phosphorique en solution à 85% dans l'eau, contenu dans un tube plongeant dans le CDCl₃, la fréquence de l'oscillateur étant "lockée" sur le deutérium.

Différentes techniques de découplage sont utilisées: découplage total du proton (¹³C et ³¹P) off résonance avec conservation de l'effet Overhauser (¹³C).

Les constantes de couplage *J* sont données en Hertz (Hz); la valeur typique de ³J_{HH} est de 6 ± 1 Hz.

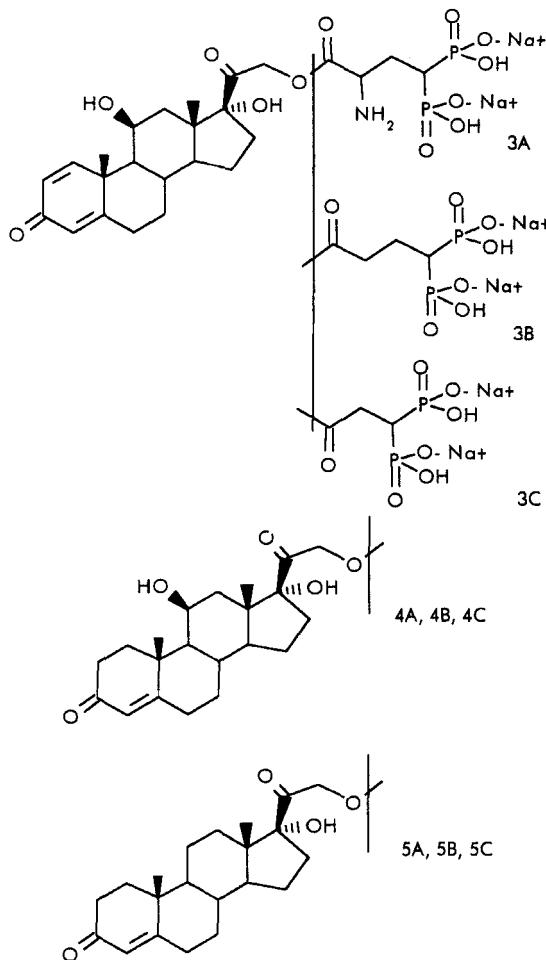


FIGURE 5

Vinylidène gem-bisphosphonate de tétraèthyle 11. Ce composé a été synthétisé au laboratoire selon une méthode mise au point par DACHEUX-VOISIN.³³ Une autre méthode décrite par DEGENHARDT et BURDSALL³⁴ peut aussi être utilisée.

Acide 2-N-(t-butyloxycarbonyl)amino-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoïque 6bis. Le 2-amino-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoate d'éthyle est préparé selon.²¹ Rendement: 85%.

8.05 g de 2-amino-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoate d'éthyle (20 mmol) sont mis en solution dans 30 mL de chloroforme. 4.36 g de dicarbonate de diertiobutyle (20 mmol) en solution dans 15 mL de chloroforme sont additionnés rapidement. La réaction vive et exothermique est entretenue par un reflux pendant 1 h 15. Après évaporation du solvant sous pression réduite, l'ester amino protégé est isolé avec un rendement quantitatif (10 g) et une pureté suffisante pour être utilisé en l'état pour la saponification subséquente.

A cette fin, ce dernier composé est dilué dans 20 mL de méthanol et 1.12 g de potasse (20 mmol) en solution dans 10 mL d'eau sont additionnés à température ambiante. La saponification est immédiate; le méthanol est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu repris dans 20 mL d'eau est extrait à l'éther. La phase aqueuse est ensuite acidifiée (pH = 1) par une solution de KHSO_4 1M et extraite au chloroforme. L'acide est isolé sous forme d'un solide blanc après séchage (MgSO_4), puis évaporation du solvant. Ce composé peut être cristallisé dans l'hexane ou l'éther de pétrole. Rendement global: 6 g (63%). Point de fusion: 149°C

*Analyse spectrale*R.M.N. du proton ^1H 1.33 (t, 12H); 1.43 (s, 9H); 2.06–2.55 (m, 3H); 2.81 (tt, $J_{\text{PH}} = 23.2$, 1H); 4.18 (faux qt, 8H); 5.62 (d, 1H); 10.70 (s large, 1H)R.M.N. du phosphore ^{31}P

22.9; 23.5

Acide 4,4-bis(diéthylphosphono)butanoïque 7. Préparé selon.²¹ Rendement: 52%. $\text{F} = 44^\circ\text{C}$. $\text{Eb} = 208^\circ\text{C}/0.025 \text{ mmHg}$ (composé distillable avec décomposition partielle)*Analyse spectrale*R.M.N. du proton ^1H 1.30 (t, 12H); 2.18 (tdt, $J_{\text{PH}} = 16.9$, 2H); 2.58 (tt, $J_{\text{PH}} = 24.0$, 1H); 2.63 (t, 2H); 4.15 (faux qt, 8H); 9.00 (s large, 1H)R.M.N. du phosphore ^{31}P

23.1

Acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque 8. Préparé selon QUIMBY,²³ moyennant quelques modifications du protocole expérimental.

0.24 g d'hydrure de sodium (10 mmol) est recouvert de 20 mL de THF sous atmosphère de diazote. 2.88 g de méthylène bisphosphonate de tétraéthyle (10 mmol) sont ajoutés à une température proche de 10°C et l'agitation poursuivie jusqu'à cessation du dégagement gazeux de dihydrogène. 1.67 g de bromoacétate d'éthyle (10 mmol) sont ajoutés et l'agitation prolongée 1 h 30. Après neutralisation par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et évaporation du THF, le résidu est extrait au chloroforme. La phase organique est séchée (MgSO_4) et évaporée sous pression réduite (rendement intermédiaire: 86%). L'ester est repris dans 10 mL de méthanol et 0.5 g de potasse (9 mmol) en solution dans 5 mL d'eau est additionné à une température comprise entre 15 et 20°C. L'agitation est poursuivie pendant 15 h, le méthanol est évaporé et le résidu basique extrait à l'éther.

TABLEAU I

Éluants chromatographiques et Rendements après estérification et chromatographie

Acide Alcool	Acide amino butanoïque 5bis	Acide butanoïque 6	Acide propanoïque 7
Prednisolone	AE AE/E 1:1 80 %	AE AE/E 1:1 59 %	AE AE/E 1:1 69 %
Hydrocortisone	AE/H 1:1 AE/E 1:1 57 %	AE/H 1:1 AE/E 1:1 92 %	AE/H 1:1 AE/E 1:1 97 %
Cortodoxone	AE/H 1:1 AE/E 1:1 95 %	AE/H 1:1 AE/E 1:1 73 %	AE/H 1:1 AE/E 1:1 94 %

AE : acétate d'éthyle

E : éthanol

H : hexane

Premier éluant : élution du stéroïde de départ

Deuxième éluant : élution de l'ester gem-bisphosphonate.

Après acidification à $\text{pH} = 1$ par une solution aqueuse saturée en KHSO_4 , la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Cette dernière phase organique séchée (MgSO_4) conduit à l'acide souhaité par évaporation sous pression réduite. Rendement: 2.3 g (68%).

Analyse spectrale

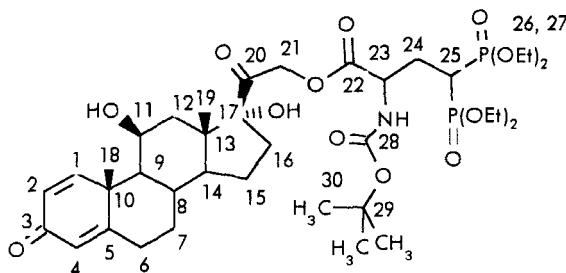
R.M.N. du proton ^1H

1.32 (t, 12H); 2.84 (dt, $J_{\text{PH}} = 16.2$, 2H); 3.12 (tt, $J_{\text{PH}} = 23.7$, 1H); 4.17 (faux qt, 8H); 5.17 (s large, 1H)

R.M.N. du phosphore ^{31}P

22.4

TABLEAU II
RMN ^{13}C et ^{31}P de 3APE

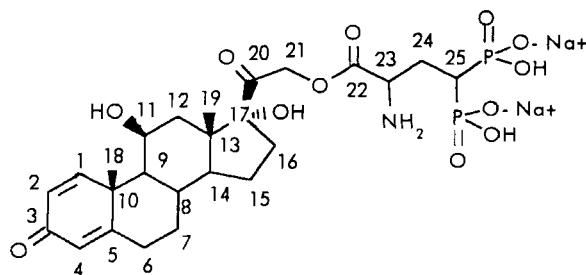


RMN ^{13}C - CDCl_3	
C ₂₇ : 16.2	C ₂₆ : 62.8
C ₁₈ : 16.7	C ₂₁ : 68.5
C ₁₉ : 20.9	C ₁₁ : 69.8
C ₂₄ : 23.8	C ₂₉ : 79.6
C ₁₅ : 25.4	C ₁₇ : 89.4
C ₃₀ : 28.1	C ₄ : 122.1
C ₈ : 31.2	C ₂ : 127.4
C ₂₅ : 32.7, t, J _{CP} = 134.6	C ₂₈ : 155.7
C ₆ , C ₇ , C ₁₆ : 32.0, 33.7, 34.1	C ₁ : 157.1
C ₁₂ : 39.4	C ₅ , C ₂₂ : 170.9, 171.5
C ₁₀ : 44.2	C ₃ : 186.7
C ₁₃ : 47.6	C ₂₀ : 204.5
C ₁₄ : 48.8	
C ₂₃ : 51.2	
C ₉ : 55.4	
RMN ^{31}P - CDCl_3	
	P : 22.9 & 23.1

Accès aux dérivés de la cortisone: procédure générale.

a—Estérification par le DCC: 2.16 g de prednisolone (6 mmol) et 2.85 g d'acide 2-N-(*t*-butyloxycarbonyl)amino-4,4-bis(diéthylphosphono)butanoïque (6 mmol) sont mis en solution dans 150 mL de chlorure de méthylène. 1.24 g de DCC (6 mmol) sont additionnés, ainsi que 0.07 g de DMAP (0.6 mmol) et l'agitation est poursuivie 48 h. Le mélange réactionnel est concentré avant d'être filtré sur fritté N°4 pour éliminer la dicyclohexylurée formée. Après évaporation complète du solvant sous pression réduite, nous obtenons 5.7 g d'un solide poudreux blanc.

TABLEAU III
RMN ^{13}C et ^{31}P de 3A



RMN ^{13}C - D_2O		
C ₁₈ : 19.3	C ₂₁ : 66.5	
C ₁₉ : 23.3	C ₁₁ : 72.5	
C ₂₄ : 26.4	C ₁₇ : 92.1	
C ₁₅ : 29.4	C ₄ : 124.0	
C ₈ : 33.7	C ₂ : 129.3	
C ₂₅ : 39.2, t, J_{CP} = 117.4	C ₁ : 163.0	
C ₆ , C ₇ , C ₁₆ : 34.9, 37.0, 39.7	C ₅ , C ₂₂ : 172.2, 173.2	
C ₁₂ : 41.3	C ₃ : 191.4	
C ₁₀ : 47.5	C ₂₀ : 210.5	
C ₁₃ : 50.4		
C ₁₄ : 54.3		
C ₂₃ : 55.4	RMN ^{31}P - D_2O	
C ₉ : 58.3	P : 20.3 & 20.7	

Les spectres RMN obtenus sont parfois mal résolus car ces sels sont peu solubles dans D_2O . (l'addition de NaOD est quelquefois nécessaire, provoquant dans certains cas l'hydrolyse, partielle ou totale, des liaisons esters des conjugués).

Les micro-analyses effectuées sur ces sels montrent la présence d'une molécule d'eau.

Cette poudre est dissoute dans un minimum de chlorure de méthylène, avant d'être chromatographiée sur colonne de gel de silice par un éluant acétate d'éthyle, puis acétate d'éthyle/éthanol 1:1; la prodrogue ester 3APE est ainsi isolée. Rendement global: 3.9 g (80%) (Tableau I).

L'interprétation des spectres de RMN du carbone ^{13}C a pu être effectuée par juxtaposition des spectres, d'écouplage total (DT) et couplage du proton (NOE), des différents réactifs et de l'ester gem-bisphosphonate isolé, et s'est aussi appuyée sur les travaux de DUDDECK et col.³⁵ (Tableau II).

b—Sylation des esters gem-bisphosphonates et libération de la fonction amine de la prodrogue: à 3.9 g de la prodrogue (4.8 mmol) en solution dans 20 mL de chlorure de méthylène sont additionnés 5.1 mL de bromotriméthylsilane (38.4 mmol). Le mélange est laissé sous agitation pendant 48 h, avant d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris dans le méthanol (25 mL), agité pendant 1/2 h à température ambiante, puis évaporé pour conduire à la prodrogue sous sa forme acide tétrakisphosphonique et amine libre. Rendement: 2.7 g (95%).

c—Passage aux hémisels gem-bisphosphoniques: une solution de 0.486 g de méthylate de sodium (9 mmol) dans 10 mL de méthanol est ajoutée à la prodrogue tétrakisphosphonique précédente (4.5 mmol) en solution dans 5 mL de méthanol et l'agitation poursuivie quelques minutes. Après addition d'environ 10 mL d'éther éthylique, l'hémisel insoluble est filtré sur fritté N°4, avant d'être séché à l'étuve sous vide sur P_2O_5 (50°C). Rendement: 2.5 g (92%); RMN ^{13}C Tableau III.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Conseil Régional de Bretagne et la Fondation Langlois pour leurs aides financières.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Sturtz, G. Appere, K. Breistol, O. Fodstad, G. Schwartzmann et H. R. Hendricks, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 825–833 (1992).
2. G. Sturtz, H. Couthon et O. Fabulet, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 899–903 (1993).
3. H. Fleish, R. G. G. Russell, S. Bisaz, P. A. Casey et R. C. Muhlbauer, *Calcif. Tissue Res.* **2 (Suppl.)** 10–10A (1968).
4. R. G. G. Russel, S. Bisaz, A. Donath, D. B. Morgan et H. Fleish, *J. Clin. Invest.*, **50**, 961–969 (1971).
5. R. Schenk, W. A. Merz, R. Muhlbauer, R. C. G. Russel et H. Fleisch, *Calc. Tissue Res.*, **11**, 196–214 (1973).
6. R. Ollivier, G. Sturtz, J. M. Legendre, G. Jacolot et A. Turzo, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **21**, 103–110 (et réf. citées) (1986).
7. J. C. Breliere, X. Edmonds-Alt et G. Garcia, *Eur. Pat. Appl. EP 100,718 (Chem. Abstr. 1984, 100, P192078j)* (1984).
8. J. C. Breliere, X. Edmonds-Alt et G. Garcia, *Eur. Pat. Appl. EP 151,072 (Chem. Abstr. 1985, 103, P215560)* (1985).
9. L. Flora, *Arthritis Rheum.*, **22**, 340–346 (1979).
10. B. L. Baker et L. Flora, *Eur. Pat. Appl. EP 88,462, 14 Sept. 1983 (Chem. Abstr. 1983, 99, P181499g)* (1983).
11. J. Guervenou, "Thèse Nouveau Régime"—Université de Bretagne Occidentale-Brest (1991).
12. T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **20**, 953–969 (1937).
13. A. Lespagnol, "Chimie des médicaments" Tome 2, Librairie Lavoisier (1974).
14. P. S. Hench, E. C. Kendall, C. H. Slocumb et H. F. Polley, *Merck Rept.*, **59**, 9–14 (1950).
15. P. S. Hench, *Ann. Internal Med.*, **36**, 1–38 (1952).
16. L. E. Ward, H. F. Polley, M. H. Power, H. L. Mason, C. H. Slocumb et P. S. Hench, *Ann. Rheumatic Diseases*, **17**, 145–159 (1958).
17. J. P. Borel, A. Randoux, F. X. Maquart, C. Le Peuch et J. Valeyre, "Biochimie dynamique" Ed. Maloine Décarie (1987).
18. "The Merck Index:" Tenth Edition, p. 861 and Eleventh Edition, n° 7721.
19. "The Merck Index:" Tenth Edition, p. 861 and Eleventh Edition, n° 7722.
20. G. Stork, A. Leong et P. Touzin, (1976). *J. Org. Chem.*, **41**, 3491–3493 (1976).
21. G. Sturtz et J. Guervenou, *Synthesis*, **8**, 661–662 (1991).
22. D. Stanley Tarbell, Y. Yamamoto et B. M. Pope, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 730–732 (1972).
23. O. T. Quimby, J. D. Curry, D. A. Nicholson, J. B. Prentice et C. H. Roy, *J. Organomet. Chem.*, **13**, 199–207 (1968).

24. M. Chaykowsky, B. L. Brown et E. J. Modest, *J. Med. Chem.*, **18**, 909–912 (1975).
25. S. Yamada, Y. Kasai et T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, 1595–1598 (1973).
26. T. Shioiri, Y. Yokoyama, Y. Kasai et S. Yamada, *Tetrahedron*, **32**, 2211–2217 (1976).
27. T. Shioiri et Y. Hamada, *J. Org. Chem.*, 3631–3632 (1978).
28. S. Harusawa, R. Yoneda, T. Kurihara, Y. Hamada et T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 427 (1984).
29. E. Haslam, *Tetrahedron*, **36**, 2409–2433 (1980).
30. C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung et M. C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, **2**, 155 (1977).
31. C. E. McKenna et J. Schmidhauser, *J. Chem. Soc.*, 739 (1979).
32. R. S. Lott, V. S. Chauhan et C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 495–496 (1979).
33. (a) G. Sturtz, P. Voisin-Dacheux et G. Guillamot, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **t.310**, Série II, p. 739–742 (1990); (b) G. Sturtz et P. Voisin-Dacheux, PCT Int. Appl. WO 88 06,158 (Cl.C07F9/65) 25 Aug. 1988, Fr. Appl. 87/2,449, 20 Feb. 1987 [CA 110-P193395].
34. C. R. Degenhardt et D. C. Burdsall, *J. Org. Chem.*, **51**, 3488 (1986).
35. H. Duddeck, D. Rosenbaum, M. Hani, A. Elgamal et M. B. E. Fayed, *Magn. Reson. Chem.*, **24**, 999–1003 (1986).