

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 D'UN ANALOGUE DU FOSTEDIL: LE DIETHYL 4-(1,2,3-DIAZAPHOSPHOL- 5-YL)BENZYLPHOSPHONATE. ETUDE DE SON ACTIVITE INHIBITRICE DU TRANSPORT CALCIQUE A TRAVERS LES MEMBRANES BIOLOGIQUES

Youssef Kandri Rodi^{ab}; Lucien Lopez^b; Jacques Bellan^{bc}; Jean Barrans Et^b; El Moktar Essassi^a

^a Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Avenue Ibn Batouta-Faculte des Sciences, Rabat, Maroc

^b Laboratoire de Synthèse-Structure et Réactivité de Molecules phosphorées, Université Paul Sabatier, Toulouse Cedex, France

^c Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université Paul Sabatier, Toulouse

To cite this Article Rodi, Youssef Kandri , Lopez, Lucien , Bellan, Jacques , Et, Jean Barrans and Essassi, El Moktar(1993) 'SYNTHESE D'UN ANALOGUE DU FOSTEDIL: LE DIETHYL 4-(1,2,3-DIAZAPHOSPHOL- 5-YL)BENZYLPHOSPHONATE. ETUDE DE SON ACTIVITE INHIBITRICE DU TRANSPORT CALCIQUE A TRAVERS LES MEMBRANES BIOLOGIQUES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 85: 1, 225 — 231

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509308038202

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308038202>

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 D'UN ANALOGUE DU FOSTEDIL: LE DIETHYL 4-(1,2,3-DIAZAPHOSPHOL- 5-YL)BENZYLPHOSPHONATE. ETUDE DE SON ACTIVITE INHIBITRICE DU TRANSPORT CALCIQUE A TRAVERS LES MEMBRANES BIOLOGIQUES

YOUSSEF KANDRI RODI,^{a,b} LUCIEN LOPEZ,^{*b} JACQUES BELLAN,^{b,c}
JEAN BARRANS^b et EL MOKTAR ESSASSI^a

^aLaboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Avenue Ibn Batouta-Faculté
des Sciences, Rabat, Maroc; ^bLaboratoire de Synthèse-Structure et
Réactivité de Molécules phosphorées, Université Paul Sabatier,
E.R. 76 118 route de Narbonne 31062 Toulouse Cedex, France;
^cLaboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université Paul Sabatier,
31 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

(Received June 7, 1993; in final form July 20, 1993)

Nous décrivons la synthèse en quatre étapes d'analogues d'un inhibiteur calcique, le Fostédil, à atome de phosphore dicoordonné: les diéthyl-4 (1,2,3-diazaphosphol-5-yl)benzylphosphonates **6**, où nous avons remplacé le motif benzothiazole du Fostédil **1**, par un cycle 1,2,3-diazaphosphole. L'activité inhibitrice du transfert de calcium à travers les membranes biologiques, des composés **6**, s'avère faible.

Mots clés: 1,2,3-Diazaphospholes; analogues du Fostédil, Inhibiteur calcique.

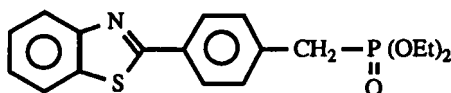
We describe a four step synthesis of dicoordinated phosphorus Fostedil analogues: the diethyl-4 (1,2,3-diazaphosphol-5-yl)benzylphosphonates **6**, in which the benzothiazole Fostedil group is replaced by a 1,2,3 diazaphosphole ring. Inhibitive activity of calcium transfert, through biological membranes, of compounds **6** is weak.

Key words: 1,2,3-Diazaphospholes; Fostedil analogues, calcium antagonist.

INTRODUCTION

Le Fostédil: 4-(2-benzothiazolyl)benzylphosphonate de diéthyle **1** est un nouvel inhibiteur calcique,^{1,2} constituant un chef de file original pour cette classe thérapeutique des antagonistes calciques, à côté des modèles classiques que sont les dihydropyridines, le vérapamil³ ou le diltiazem.⁴

Yoshino *et al.* ont montré que la substitution du cycle benzothiazole n'augmente pas de manière significative, l'activité vasodilatatrice sur les coronaires des coeurs



1
SCHÉMA I

isolés de cobaye²; ces auteurs ont montré, avec le même test, que le remplacement du cycle benzothiazole par d'autres hétérocycles, ainsi que la modification de la distance entre le cycle aromatique et l'atome de phosphore entraînait une baisse de l'activité vasodilatatrice.⁵ La présence du reste diéthylphosphonométhyle s'avère indispensable pour cette activité.^{2,6} Les propriétés inhibitrices calciques de séries de benzylphosphonates de diéthyle diversement substitués, analogues du Fostédil **1** ont été étudiées en mesurant les effets sur le muscle atrial gauche de cobaye,⁷ ou sur l'aorte de lapin⁸; une influence de la lipophilie sur l'activité semble possible.^{7,9} Morita *et al.* ont réussi à potentialiser l'activité inhibiteur calcique de dihydropyridines, en introduisant le groupement diéthylphosphonate.¹⁰ Des composés obtenus par remplacement du radical benzothiazolyle du Fostédil par des indolizines ou des hétérocycles azotés et soufrés à structure bi ou tricycliques, ont été étudiés pour leurs activité inhibitrice calcique et nématocidique¹¹; c'est cette dernière activité qui s'est révélée intéressante dans la série des hétérocycles azotés et soufrés. Sur ce modèle, la synthèse d'une série d'hétérocycles oxygénés, portant un groupement méthane phosphonique a été réalisée; les dérivés se sont révélés peu actifs.⁹

L'objet de notre travail est de présenter la synthèse et l'étude de l'activité anti-calcique, de nouveaux composés, analogues de **1**, où nous avons remplacé le motif benzothiazole, par un cycle 1,2,3-diazaphosphole.

Nous avons donc préparé un 1,2,3-diazaphosphole substitué en 5 par un groupement diéthylbenzylphosphonate. Dans la littérature, il existe des 1,2,3-diazaphospholes diversement substitués.¹² On trouve quelques dérivés possédant un groupement phosphoryle ou thiophosphoryle, mais seulement en position 4.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les composés désirés **6** ont été préparés par réaction de PCl_3 sur les hydrazones phosphorés **5**, selon des méthodes de synthèses connues.^{14,15} Le Schéma II résume les différentes étapes que nous avons utilisées pour préparer ces dérivés:

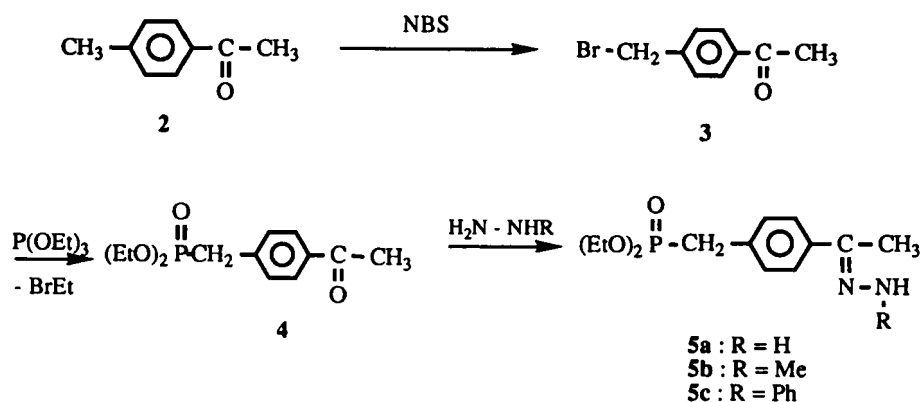


SCHÉMA II

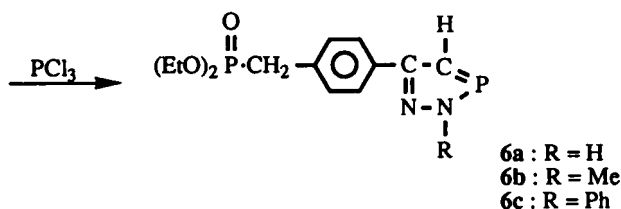


SCHÉMA II (Continued)

 TABLEAU I
 $\delta^{31}\text{P}$ des composés 6

Composés	RMN ^{31}P	
	$\text{P}^{\text{II}} \delta (\text{J}_{\text{PH}})$	$\text{P}^{\text{IV}} \delta (\text{ppm})$
6a	223 (43,5 Hz)	25,5
6b(Me-2)	233 (43,5)	24,6
6b(Me-1)	222,5 (31,2)	24,9
6c	228 (43,6)	24,8

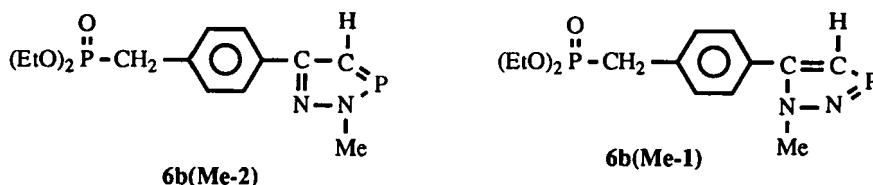


SCHÉMA III

La bromation de 2 effectuée par le N-bromosuccinimide, selon la méthode de Jarvis et Saukaitis¹⁶ conduit à la *p*-bromométhyl acétophénone 3, que l'on traite par le triéthyl phosphite pour obtenir la *p*-diéthylphosphonométhyl acétophénone 4.¹¹ La synthèse des nouvelles amidrazones fonctionnalisées 5 s'effectue avec de bons rendements par addition, sans solvant, des hydrazines correspondantes. Enfin l'action de PCl_3 , sur les composés 5, selon la méthode de Schmidpeter^{14,15} nous conduit aux composés 6.

Cette réaction conduit à un seul isomère 6a ($\text{R}=\text{H}$) et 6c ($\text{R}=\text{Ph}$) où l'on observe un seul signal en RMN de ^{31}P (Tableau I) dans le domaine des composés du phosphore dicoordonné; mais pour le composé 6b ($\text{R}=\text{Me}$), on observe deux signaux dus à la présence de deux isomères que nous n'avons pas séparés. A. Schmidpeter a obtenu deux isomères lors de la synthèse de 1,2,3-diazaphosphole: un isomère ayant une double liaison $\text{P}=\text{C}$, l'autre isomère ayant une double liaison $\text{P}=\text{N}$; la valeur du couplage $^2J_{\text{P-H}}$ est plus importante dans le composé à double liaison $\text{P}=\text{C}$.^{15b}

En RMN de ^{31}P , on observe pour le signal P^{II} du composé 6a un couplage

$^2J_{P-H} = 43$ Hz et pour **6c** un couplage $^2J_{P-H} = 44.12$ Hz, ce qui correspond bien à celui d'un diazaphosphole-1,2,3 à double liaison $P=C$.^{14,15a} Pour le composé **6b**, dans cette région, on observe deux signaux: à 232.9 ppm ($^2J_{P-H} = 43.46$ Hz) et à 222.50 ppm ($^2J_{P-H} = 31.14$ Hz). Ces valeurs des constantes de couplage permettent d'attribuer le signal 232.9 ppm (60%) au composé à double liaison $P=C$ **6b(Me-2)** et le signal à 222.50 ppm (40%) au composé à double liaison $P=N$ **6b(Me-1)**.

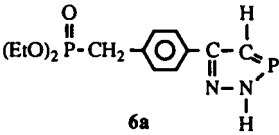
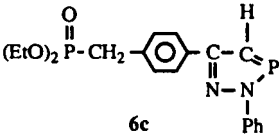
PHARMACOLOGIE

Trois préparations ont été faites pour chaque produit. 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 exprimés en pourcentage de relaxation par rapport à la contraction au chlorure de calcium.

La durée des tests pharmacologiques est de 15 minutes et nous nous sommes assurés à l'aide de la RMN de ^{31}P que les composés testés étaient résistants à l'hydrolyse dans les conditions de l'expérience (cf. partie expérimentale). On observe après un délai de 15 mn, une diminution du signal P^{II} vers 220–230 ppm (Tableau I) et l'apparition d'un doublet vers 20 ppm ($^1J_{PH} = 630$ Hz) que l'on pourrait attribuer à des phosphinates acycliques obtenus par rupture de la liaison $P-N$.

6b s'hydrolyse complètement en moins de 15 minutes; **6a** commence à s'hydrolyser au bout de 20 minutes et **6c** au bout de 40 minutes; nous n'avons donc pas

TABLEAU II
Pourcentage de relaxation

N°	µg/ml	% de relaxation
Fostédil	0,5	- 74
 <p>6a</p>	0,5	- 8
 <p>6c</p>	0,5	-6

retenu le composé **6b** pour les tests pharmacologiques. Les composés **6a** et **6c** ont été testés à 0.5 $\mu\text{g/ml}$ selon un protocole déjà décrit.⁵

On remarque, d'après le Tableau II, que les composés **6a** et **6c** ne présentent pas un effet inhibiteur calcique notable.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été réalisés sur un spectromètre Perkin Elmer à transformée de Fourier, modèle 1760 X.

Les spectres de masse ont été effectués sur spectromètre Varian Mat 311 A, soit par impact électronique, soit par désorption de champ (NH_3 , CH_4).

Les spectres de RMN de ^{31}P (32.44 MHz) et de ^1H (80 MHz) ont été obtenus sur un spectromètre Bruker AC 80, ceux de ^{13}C sur spectromètres Bruker AC 80 (20.15 MHz), AC 200 (50.32 MHz), AC 250 (62.90 MHz).

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central de microanalyse du CNRS et par le laboratoire d'analyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse.

Préparation du dérivé 3.¹⁶ A une suspension de 10^{-2} mole de *N*-bromosuccinimide dans 100 ml de CCl_4 , on ajoute $1.1 \cdot 10^{-2}$ mole de *p*-méthylacétophénone **2**. La réaction est catalysée par 20 mg de peroxyde de benzoyle; on effectue une irradiation à l'aide d'une lampe à 200 W. Notons ici que, lorsque la réaction est déclenchée, elle est extrêmement violente et il faut contrôler le chauffage de façon à maintenir le reflux du solvant. On laisse le chauffage pendant deux heures sous agitation magnétique, après filtration de la succinimide et élimination du solvant à l'aide du rotavapor, on procède à une distillation du résidu sous pression réduite.

3: rdt = 78%, Eb $105^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-2}$ mmHg, cristaux jaunâtres; δH (80 MHz, C_6D_6) 2.4 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—C(O)—}$), 4.8 (2H, s, $\text{Br—CH}_2\text{—}$), 7.2 (m, C_6H_5), ν_{max} cm^{-1} (CH_2Cl_2) 1712 (C=O).

Préparation du dérivé 4.¹¹ A une solution du dérivé **3** ($1.5 \cdot 10^{-1}$ mole) dans 100 ml de toluène, on ajoute $1.65 \cdot 10^{-1}$ mole de triéthylphosphite. Le mélange réactionnel est porté au reflux du toluène pendant 12 h. On évapore alors le solvant sous pression réduite et on distille le résidu.

4: rdt = 76%, Eb = $149^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-2}$ mmHg, F 34°C , cristaux aiguilles blanches (Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$: C 57.78; H 7.08; O 23.68; P 11.46% Tr. C 57.18; H 6.95; O 23.60; P 11.27%); δH (80 MHz, CDCl_3) 1.07 (6H, t, 6.14, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—}$), 2.42 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—C(O)—}$), 3.27 (2H, d, 22.34, $\text{CH}_2\text{—P(O)—}$), 3.95 (2H, m, $\text{CH}_2\text{—O—P(O)—}$), 7.60 (m, C_6H_4); δC (50, 32 MHz, CDCl_3) 16.1 (d, 2.82, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—}$), 26.1 (s, $\text{CH}_3\text{—C(O)—}$), 34.4 (d, 136.80, $\text{CH}_2\text{—P(O)—}$), 61.76 (d, 6.65, $\text{CH}_2\text{—O—P(O)—}$), 120 à 140 (m, C_6H_4), 196.72 (s, C=O); ν_{max} cm^{-1} (entre lames) 1681.9 (C=O).

Préparation des hydrazones 5a–c. **5a:** On ajoute, sans solvant, $5 \cdot 10^{-2}$ mole d'hydrate d'hydrazine à 10^{-2} mole de **4**. On agite légèrement, on observe un échauffement du milieu. On laisse reposer 36 h. On dissout le solide formé dans 50 cm^3 de CH_2Cl_2 ; on sépare la phase aqueuse de la phase organique par décantation. On sèche la solution organique sur potasse, pendant cinq minutes. On évapore le solvant sous vide, le précipité formé est lavé au pentane.

rdt = 65%, F = 123°C (Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: C 54.92; H 7.45; N 9.86; O 16.88; P 10.89% Tr. C 54.66; H 7.37; N 9.71; O 17.62; P 10.64%); δH (80 MHz, CDCl_3) 1.13 (6H, t, 7 $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—}$), 2.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—(CN)—}$), 3.31 (2H, d, 21.68, $\text{CH}_2\text{—P(O)—}$), 4 (2H, m, $\text{CH}_2\text{—O—P(O)—}$), 7.50 (m, C_6H_4); δC (50, 32 MHz, CDCl_3) 11.33 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—(CN)—}$), 16.32 (d, 6.04, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—}$), 33.4 (d, 138.02, $\text{CH}_2\text{—P(O)—}$), 62.03 (d, 6.65, $\text{CH}_2\text{—O—P(O)—}$), 125 à 140 (m, C_6H_4), 146 (s, C=N).

5b: On ajoute, sans solvant, 10^{-2} mole de méthylhydrazine à 10^{-2} mole de **4**. On agite légèrement, le mélange est refroidi à 0°C , quand l'échauffement devient trop important. On laisse reposer 24 h. Le solide formé est dissous dans 50 cm^3 de CH_2Cl_2 ; on sèche pendant 2 h sur CaCl_2 . On évapore le solvant sous vide; le précipité formé est lavé au pentane.

rdt = 71%, F = 79°C (Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: C 56.37; H 7.77; N 9.39; O 16.09; P 10.38% Tr. C 56.18; H 7.63; N 9.71; O 15.88; P 10.93%); δH (80 MHz, CDCl_3) 0.96 (6H, t, 7.05, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—}$), 1.66 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—(CN)—}$), 2.95 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—NH—}$), 2.97 (2H, d, 21.71, $\text{CH}_2\text{—P(O)—}$), 3.8 (2H, m, $\text{CH}_2\text{—O—P(O)—}$), 7.40 (m, C_6H_4); δC (50, 32 MHz, CDCl_3) 11.91 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—(CN)—}$), 16.09 (d, 5.75, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—}$), 34.19 (d, 142.19, $\text{CH}_2\text{—P(O)—}$), 41.19 (d, 18.5, N—CH_3), 61.85 (d, 6.55, $\text{CH}_2\text{—O—P(O)—}$), 120 à 140 (m, C_6H_4), 147 (s, C=N).

5c: On ajoute, sans solvant, $2 \cdot 10^{-2}$ mole de phényl hydrazine à 10^{-2} mole de **4**. On agite jusqu'à observer un échauffement du mélange. On laisse reposer 10 h. Le solide formé est lavé trois fois avec 100 cm³ d'eau distillée. Le résidu est dissous dans 50 cm³ de CH₂Cl₂ et séché 5 mn sur potasse. On concentre sous vide, le solide formé est lavé au pentane.

rdt = 68%, F = 127°C (Calc. pour C₁₀H₂₅N₂O₃P: C 63.32; H 6.99; N 7.77; O 13.32; P 8.59% Tr. C 62.74; H 6.89; N 7.61; O 13.49; P 8.27%; δ H (80 MHz, CDCl₃) 1.09 (6H, t, 7.21, CH₃—CH₂—O—), 2.19 (3H, s, CH₃—(CN)—), 3.17 (2H, d, 20.51, CH₂—P(O)—), 4.20 (2H, m, CH₂—O—P(O)); 7.29 (m, C₆H₅); δ C (50, 32 MHz, CDCl₃) 11.76 (s, CH₃—(CN)—), 16.47 (d, 5.8, CH₃—CH₂—O—), 33.51 (d, 137.8, CH₂—P(O)—), 62.20 (d, 6.8, CH₂—O—P(O)), 110 à 140 (m, C₆H₅), 145.50 (s, C=N).

Préparation des dérivés 6a–c. Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'une entrée d'argon U, on introduit successivement $5 \cdot 10^{-2}$ mole d'amidrazone dans 150 ml de benzène, ainsi qu'une quantité équivalente de PCl₅. On porte le mélange réactionnel au reflux du benzène; lorsque deux moles de HCl ont été entraînées par un courant d'argon, on ajoute un équivalent de triéthylamine à 0°C pour éliminer la troisième mole de HCl restant. Ensuite, on laisse le mélange réactionnel sous agitation magnétique pendant 4 h. Après élimination du chlorhydrate de triéthylamine formé au cours de la réaction, on procède à la purification du produit attendu. On procède par une recristallisation dans un mélange (toulène/pentane): (80/20).

6a: rdt = 75% F 123°C (Calc. pour C₁₃H₁₈N₂O₃P₂: C 50.01; H 5.81; N 8.97; O 15.37; P 19.84% Tr. C 49.59; H 5.99; N 8.44; O 15.46; P 19.52%; δ H (80 MHz, CDCl₃) 1.15 (6H, t, 7.03, CH₃—CH₂—O—), 3.37 (2H, d, 21.66, CH₂—P(O)—), 4.8 (2H, m, CH₂—O—P(O)), 7.40 (m, C₆H₅), 7.36 (1H, d, 43.39, HC=P—); δ C (50, 32 MHz, CDCl₃) 16.43 (d, 6.05, CH₃—CH₂—O—), 33.66 (d, 138.02, CH₂—P(O)—), 62.35 (d, 6.85, CH₂—O—P(O)), 110 à 140 (m, C₆H₅), 129 (d, 39.92, P=C), 158.49 (d, 8.26, C=N).

6b(Me-1) et 6b(Me-2): rdt = 65% Eb = 145°C/10⁻³ mmHg (Calc. pour C₁₄H₂₀N₂O₃P₂: C 51.54; H 6.18; N 8.59; O 14.71; P 18.98% Tr. C 52.10; H 6.25; N 8.99; O 15.25; P 19.41%).

6b(Me-2): δ H (80 MHz, CDCl₃) 0.98 (6H, t, 7.16, CH₃—CH₂—O—), 3.03 (2H, d, 21.80, CH₂P(O)), 3.68 (3H, d, 8.85, CH₃N), 3.77 (2H, m, CH₂—O—P(O)), 7.40 (m, C₆H₅), 7.69 (1H, d, 22.25, HC=P—); δ C (50, 32 MHz, CDCl₃) 16.77 (d, 5.03, CH₃—CH₂—O—), 33.85 (d, 137.4, CH₂—P(O)—), 42.28 (d, 19.1, N—CH₃), 62.51 (d, 5.95, CH₂—O—P(O)), 120 à 140 (m, C₆H₅), 137.2 (d, 54, P=CH), 158.2 (d, 7.85, C=N).

6b(Me-1): δ H (80 MHz, CDCl₃) 1 (6H, t, 7.16, CH₃—CH₂—O—), 2.18 (3H, s, CH₃—N), 3.03 (2H, d, 21.80, CH₂—P(O)—), 3.80 (2H, m, CH₂—O—P(O)), 7.14 (1H, d, 12.8, HC=P—), 7.4 (m, CH (benzénique)); δ C (50, 32 MHz, CDCl₃) 16.77 (d, 5.03, CH₃—CH₂—O—), 33.85 (d, 137.4, CH₂—P(O)—), 43.23 (s, N—CH₃), 62.51 (d, 5.95, CH₂—O—P(O)), 120 à 140 (m, C₆H₅), 132.80 (d, 35.5, P=CH), 154.6 (d, 7.85, C=CH).

6c: On élimine le benzène; on reprend le produit dans le toluène puis on ajoute $\frac{1}{10}$ du volume du pentane, pour précipiter les traces de chlorhydrate de triéthylamine restant. Après filtration, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite puis on sèche sur P₂O₅ sous un vide de 10⁻² mmHg. huile marron.

rdt = 68% (Calc. pour C₁₀H₂₂N₂O₃P₂: C 58.77; H 5.71; N 7.21; O 12.36; P 15.95% Tr. C 59.05; H 5.78; N 6.95; O 12.12; P 16.10%; δ H (80 MHz, CDCl₃) 1.19 (6H, t, 7.08, CH₃—CH₂—O—), 2.98 (2H, d, 21.16, CH₂—P(O)—), 3.66 (2H, m, CH₂—O—P(O)), 7.20 (m, C₆H₅), 7.41 (1H, d, 21.60, HC=P—); δ C (50, 32 MHz, CDCl₃) 17.11 (d, 5.01, CH₃—CH₂—O—), 35.02 (d, 141.5, CH₂—P(O)—), 63.12 (d, 6.09, CH₂—O—P(O)), 120 à 140 (m, C₆H₅), 126.2 (d, 46.2, P=CH), 157.5 (d, 8.1, C=N).

Pharmacologie: Protocole expérimental. Des lapins mâles de 1.5 à 2 kilogrammes sont sacrifiés par rupture bulbaire. L'aorte thoracique descendante est immédiatement prélevée, découpée en spirales et placée dans une cuve à organes isolés contenant un milieu de survie dont la composition est la suivante en concentration millimolaire NaCl: 118; KCl: 4.7; MgSO₄: 1.2; CaCl₂: 2.5 KH₂PO₄: 1.2; NaHCO₃: 25.0; glucose: 10.

La solution est conservée à 37° et aérée en permanence par du carbogène. Les variations de tension du fragment aortique sont captées isométriquement grâce à un capteur de force Statham UC3 relié à un enregistreur potentiométrique Linseis L 600.

Au début de l'expérience, le fragment aortique est soumis à une tension de 500 mg. Après une période de stabilisation, le milieu de survie est remplacé par une solution dépolarisante dépourvue de calcium et enrichie en potassium (100 mM). Cette solution engendre une contraction transitoire de l'organe. Lorsque la tension est revenue à son niveau basal, l'addition de 0.05 mM de chlorure de

calcium déclenche une contraction. Lorsque celle-ci atteint son plateau, le produit à tester est ajouté. Chaque produit est essayé sur trois préparations différentes. Les produits sont testés à la concentration de 0.5 $\mu\text{g/ml}$. Les concentrations inhibitrices 50 (CI50), lorsqu'elles sont inférieures à 0.5 $\mu\text{g/ml}$, ont été déterminées et sont exprimées en microgrammes par millilitre. Les résultats sont exprimés en pourcentage de relaxation.

Les produits insolubles dans le milieu de survie sont dissous dans un minimum de diméthylsulfoxyde. Il a été vérifié que ce dernier ne modifie pas, aux concentrations utilisées, la contraction du lambeau aortique.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mr. J. Tisne-Versailles et Mme R. Bonnafous des laboratoires Pierre Fabre, 17 Avenue Jean Moulin à Castres, pour la réalisation des tests pharmacologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. T. Morita, K. Yoshino et T. Kanazawa, *Arzneim Forsch.*, **32**, 1037 (1982).
2. K. Yoshino, T. Kohno, T. Uno, T. Morita et G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, **29**, 820 (1986).
3. Z. L. Chang "Analytical Profiles of Drug Substances" **17**, p. 643, Academic Press Inc. (1988).
4. P. Duchêne-Marullaz et A. Berdeaux, *Pharmacologie clinique*, pp. 423–457, Expansion Scientifique Française 15, rue Saint Benoit-Paris 6° (1988).
5. K. Yoshino, T. Kohno, T. Morita et G. Tsukamoto, *J. Med., Chem.*, **32**, 1528 (1989).
6. G. Mouysset, G. de Saqui-Sannes, S. Younes, J. Bellan, M. Payard et J. Tisne-Versailles, *II Farmaco*, **45**, 945 (1990).
7. C. Bellucci, F. Gualtieri et A. Chiarini, *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 473 (1987).
8. G. Tchani, G. Baziard-Mouysset, S. Younes, J. Bellan, M. Payard, J. L. Stigliani, G. Grassy, R. Bonnafous et J. Tisne-Versailles, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 845 (1992).
9. G. Mouysset, J. Bellan, M. Payard et J. Tisne-Versailles, *II Farmaco Ed. Sci.*, **42**, 805 (1987).
10. T. Morita, K. Kunimoto, M. Tsuda, S. Tada, M. Kise et K. Kimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4144 (1987).
11. A. Rached, G. Baziard-Mouysset, M. Payard, J. Bellan, R. Bonnafous, J. Tisne-Versailles, C. Bories, P. Loiseau et P. Gayral, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 425 (1992).
12. A. Schmidpeter et K. Karaghiosoff, "Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry" p. 258, M. Regitz, O. J. Scherer (Eds), Thieme, Stuttgart, 1990.
13. a) N. Ayed, R. Mathis, F. Mathis et B. Baccar, *C.R. Acad., Sci. Paris, Ser. C*, **292**, 187 (1981);
b) N. Ayed, Thèse d'Etat Tunis (1981).
14. J. H. Weinmaier, G. Brunnhuber et A. Schmidpeter, *Chem. Ber.*, **113**, 2278 (1980).
15. a) J. Luber et A. Schmidpeter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 111 (1976); b) J. H. Weinmaier, J. Luber et A. Schmidpeter, S. Pohl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **18**, 412 (1979).
16. B. B. Jarvis et J. C. Saukatis, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7708 (1973).