



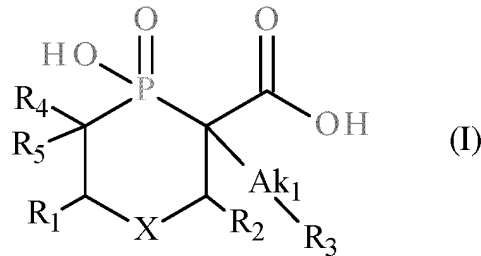
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41798 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/66; A61K 31/675; C07F 9/6584; A61K 9/00; C07F 9/6568; A61K 45/06**
- (43) Date de publication : **30.11.2018**

-
- (21) N° Dépôt : **41798**
- (22) Date de Dépôt : **13.01.2017**
- (30) Données de Priorité : **14.01.2016 FR 1670004**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/FR2017/050075 13.01.2017**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP17706525.7
- (71) Demandeur(s) : **Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **GLOANEC, Philippe ; SCHAFFNER, Arnaud-Pierre ; SANSILVESTRI-MOREL, Patricia ; RUPIN, Alain ; MENNECIER, Philippe ; VALLEZ, Marie-Odile**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX DERIVES DE PHOSPHINANES ET AZAPHOSPHINANES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle : Ak1 représente une chaîne alkyle, X représente -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂-ou -CH₂-N(R)-CH₂-, m et R sont tels que définis dans la description, R1 et R2 représentent chacun H lorsque X représente -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- ou -N(R)-CH₂-, ou bien forment ensemble une liaison lorsque X représente -CH₂-N(R)-CH₂-, R3 représente NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ ou pipéridin-4-yle, Cy et Ak₃ sont tels que définis dans la description, R4 et R5, identiques ou différents, représentent chacun H ou F, leurs isomères optiques, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Médicaments.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

5 Ak₁ représente une chaîne alkyle en C₁-C₆,

X représente -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- ou -CH₂-N(R)-CH₂-,
m représente 0 ou un entier de 1 à 4,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi alkyle C₁-C₆, -Ak₂-Ar₁, -
Ak₂-Ar₁-Ar₂ et -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, -Ak₂-cycloalkyle ou -Ak₂-OH,

10 Ak₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C₁-C₆,

Ar₁ et Ar₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupement aryle ou
hétéroaryle,

R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène lorsque X représente -(CH₂)_m-, -
CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- ou -N(R)-CH₂-,

15 ou bien forment ensemble une liaison lorsque X représente -CH₂-N(R)-CH₂-,

R₃ représente NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ ou pipéridin-4-yle,

Cy représente un groupement choisi parmi cycloalkyle, aryle et hétéroaryle,

Ak₃ représente une chaîne alkyle en C₁-C₃,

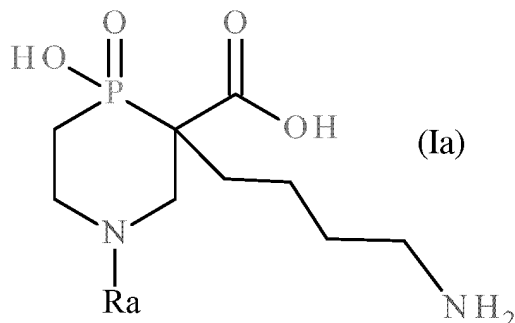
R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un
20 atome de fluor,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement
acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₁, R₂, R₄ et R₅
25 représentent chacun un atome d'hydrogène, R₃ représente NH₂, X représente -N(R)-, -
CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- ou -CH₂-N(R)-CH₂-, et R représente un groupe choisi parmi -

Ak_2-Ar_1 , $-Ak_2-Ar_1-Ar_2$ et $-Ak_2-Ar_1-O-Ar_2$, où Ak_2 , Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Composé de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



5

dans laquelle Ra représente un groupe choisi parmi $-CH_2-Ar_1$ et $-CH_2-Ar_1-Ar_2$, où Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis dans la revendication 1.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-fluorophényl]méthyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 10
5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[[4-fluoro-2-(4-méthylphényl)phényl]méthyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 15
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[[4-fluoro-2-(4-méthoxyphényl)phényl]méthyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 20
7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[[4-fluoro-2-(4-fluorophényl)phényl]méthyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-4-hydroxy-1-[(4-hydroxy-2-phénylphényl)méthyl]-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 5 9. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-4-hydroxy-1-[2-(6-méthoxypyridin-3-yl)benzyl]-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 10 10. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[[2-(4-chlorophényl)-4-fluorophényl]méthyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 15 11. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[4-fluoro-2-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)benzyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 20 12. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-1-[2-(1,2-diméthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-fluorobenzyl]-4-hydroxy-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
13. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-4-hydroxy-1-[[4-hydroxy-2-(4-méthylphényl)phényl]méthyl]-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 25 14. Composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est l'acide (3*S*)-3-(4-aminobutyl)-4-hydroxy-1-[4-hydroxy-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)benzyl]-4-oxo-1,4-azaphosphinane-3-carboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
15. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une

quelconque des revendications 1 à 14, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un fibrinolytique, un anticoagulant ou un antiplaquettaire.

5 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 destiné à être utilisé en tant qu'inhibiteur de TAFIa.

10 18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 destiné à être utilisé dans le traitement, la prévention ou la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux, de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, de l'artérite des membres inférieurs, des thromboses, notamment les thromboses veineuses, de l'embolie pulmonaire, des anévrismes aortiques ou des démences.

19. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 destiné à être utilisé selon la revendication 17 ou 18, en association avec un fibrinolytique, un anticoagulant ou un antiplaquettaire.

15 20. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 destiné à être utilisé selon la revendication 19, en association avec un fibrinolytique injectable choisi parmi l'altéplase et la tenecteplase.