



Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention:

Vu le procès-verbal dressé le 21 mars 19780 à 14 h.45
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : E.R. SQUIBB & SONS, INC.,
Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, New Jersey
(Etats-Unis d'Amérique),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Dérivés mercaptoacylés de la proline et
de l'acide pipécolique à fonction cétonique, leur
préparation et leur utilisation,

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 22 septembre 19780

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

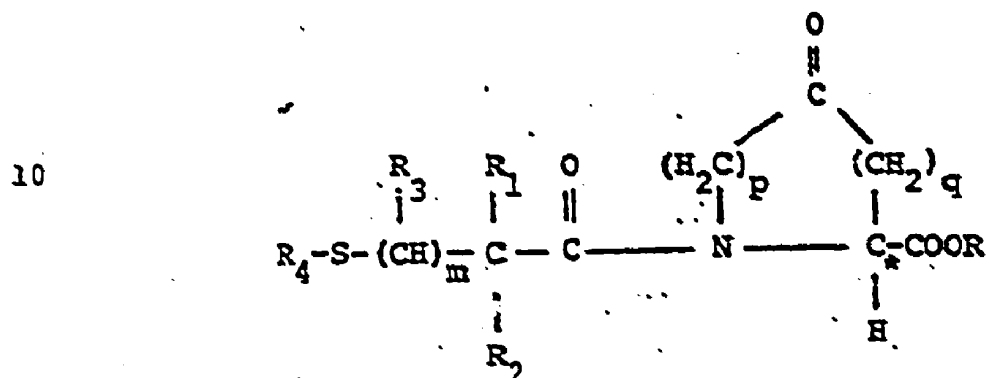
BREVET D'INVENTION

Dérivés mercaptoacylés de la proline et de l'acide pipécolique
à fonction cétonique, leur préparation et leur utilisation

Société dite : E.R. SQUIBB & SONS, INC.

La présente invention concerne des dérivés
cétoniques de la proline et de l'acide pipécolique mercapto-
5 acylés, de formule (I), ainsi que leurs sels.

Dans la formule (I) :



15

R et R₂ sont choisis indépendamment entre l'atome
d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur, R₂ ne pouvant
être un radical alkyle inférieur que si R₁ est lui aussi un
radical alkyle inférieur ;

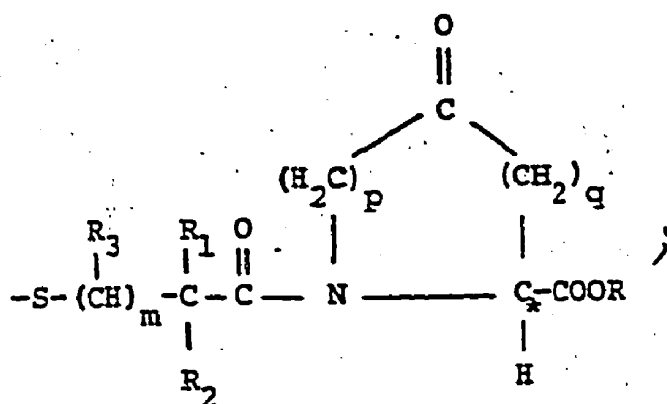
20

R₁ et R₃ sont choisis indépendamment entre les
atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur, alkyl-
thio inférieur, -(CH₂)_n-SH, et halo-alkyle inférieur ;

25

R₄ est un atome d'hydrogène, un groupement
protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse, un groupement
protecteur pouvant être éliminé chimiquement, ou bien,
lorsque R₁ et R₃ sont autres que -(CH₂)_n-SH, un sulfure de
formule :

30



m est égal à zéro, un ou deux;

n est égal à un, deux ou trois, et
p et q sont respectivement égaux à un ou deux,
mais ne peuvent être tous deux égaux à deux.

Dans la formule précédente, l'astérisque indique
5 un centre d'asymétrie dans le cycle. Dans le cas de la
proline, c'est-à-dire lorsque p et q sont tous deux égaux à
un, ce centre est dans la configuration lévogyre (L). Dans le
cas de l'acide pipécolique, c'est-à-dire lorsque p ou q est
égal à deux, ce centre est dans la configuration dextrogyre-
10 lévogyre (D,L) ou dans la configuration L.

Des centres d'asymétrie peuvent également être
présents dans la chaîne latérale mercaptoacyle, suivant la
définition de R_1 , R_2 et R_3 . Les produits peuvent en
conséquence exister sous des formes stéréoisomères ou bien
15 sous forme de mélanges racémiques. Tous ces produits entrent
dans le champ d'application de l'invention. La synthèse
décrite ci-dessous peut faire appel au racémate ou à l'un
des énantiomères comme produit de départ. Lorsque c'est le
racémate que l'on utilise comme produit de départ dans le
20 mode opératoire de synthèse, on peut séparer les stéréo-
isomères obtenus dans le produit final par des méthodes
classiques de chromatographie ou de cristallisation
fractionnée. De préférence, s'il y a un centre d'asymétrie
dans la chaîne latérale mercaptoacyle, elle est dans la
25 configuration D.

La présente invention, dans ses aspects les plus
larges, concerne les dérivés mercaptoacylés de la proline et
de l'acide pipécolique, ayant la formule I ci-dessus, ainsi
que leurs sels, les compositions contenant de tels composés,
30 et l'utilisation de ces composés comme agents anti-
hypertenseurs.

Le terme "alkyle inférieur", tel qu'il est utilisé
pour définir les symboles R , R_1 , R_2 et R_3 , désigne des
radicaux hydrocarbonés à chaîne droite ou ramifiée ayant
35 jusqu'à sept atomes de carbone, par exemple les radicaux
méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle,
tertio-butyle, pentyle, isopentyle, etc. Les radicaux alkyle
inférieur préférés ont jusqu'à quatre atomes de carbone, les

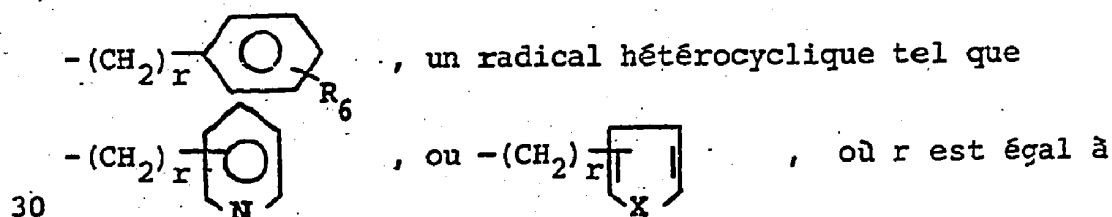
radicaux méthyle et éthyle étant les meilleurs choix. De même, dans l'ensemble du mémoire descriptif les termes "alcoxy inférieur" et "alkylthio inférieur" désignent de tels radicaux alkyle inférieur fixés à un atome d'oxygène ou de soufre.

Le terme "halo-alkyle inférieur" désigne des radicaux alkyle inférieur tels qu'ils sont définis ci-dessus dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de chlore, de brome ou de fluor, par exemple les radicaux trifluorométhyle, pentafluoréthyle, 2,2,2-trichloréthyle, chlorométhyle, bromométhyle, etc.

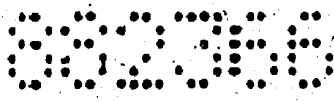
Le terme "groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse" utilisé pour définir R_4 désigne un groupement que l'on peut éliminer par hydrolyse ou ammoniolyse classique. Les radicaux acyle de formule



conviennent pour cela, R_5 pouvant être un radical alkyle inférieur de un à sept atomes de carbone, un radical alkyle inférieur substitué par un ou plusieurs atomes de chlore, de brome ou de fluor, un radical $-(CH_2)_r$ -cycloalkyle dont la partie cycloalkyle est un cycle saturé de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence le radical cyclohexyle, un radical aryle tel que



zéro, un, deux ou trois ; R_6 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier le radical méthyle, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier le radical méthoxy, un radical alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier le radical méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, le radical trifluorométhyle, ou le groupement hydroxy ; et X est un atome d'oxygène ou de



soufre. Les radicaux préférés sont les radicaux alcanoylo inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone, en particulier le radical acétylo, et le radical benzoylo.

Le terme "groupement protecteur pouvant être éliminé chimiquement" utilisé pour définir R_4 désigne des radicaux tels que les radicaux para-méthoxy, para-méthoxybenzylcarbonylo, tritylo, tertio-butoxycarbonylo, etc. Ces radicaux peuvent être éliminés, après la fin de la réaction d'acylation, par divers moyens, par exemple par traitement avec de l'acide trifluoracétique et de l'anisole.

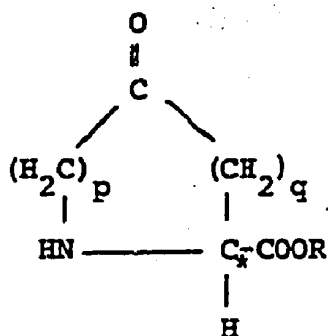
Les composés préférés de formule I sont les dérivés contenant le noyau L-proline, c'est-à-dire ceux dans lesquels p et q sont tous deux égaux à un et R est un atome d'hydrogène.

En ce qui concerne la chaîne latérale mercapto-acylo, on préfère comme produits finaux les composés dans lesquels R_4 est un atome d'hydrogène ; m est égal à zéro ou un ; R_3 est un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier sont tous deux des radicaux méthyle, ou bien R_2 est un atome d'hydrogène et R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier le radical méthyle, un radical trifluorométhyle, méthylthio ou mercaptométhyle. On préfère également aussi bien comme intermédiaires que comme produits finaux les chaînes latérales ci-dessus dans lesquelles R_4 est un radical alcanoylo inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier le radical acétylo, ou le radical benzoylo.

On préfère tout particulièrement comme produits finaux les composés de formule I à chaîne latérale mercapto-acylo dans lesquels R_4 est un atome d'hydrogène ; m est égal à un ; R_3 et R_1 sont des atomes d'hydrogène ; R_2 est le radical méthyle ou un atome d'hydrogène ; et, lorsque R_2 est le radical méthyle, l'atome de carbone asymétrique auquel R_2 est fixé est dans la configuration D.

On obtient les composés de formule I en condensant une proline ou un acide pipécolique à fonction cétone, de formule :

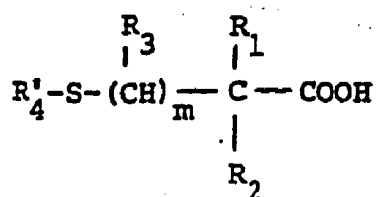
(II)



avec un acide, ou son équivalent chimique, de formule :

(III)

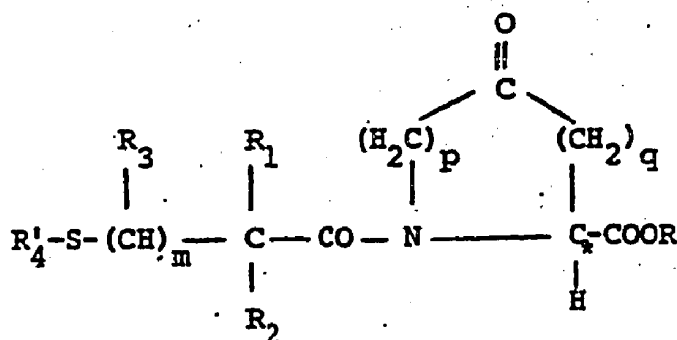
10



15 dans laquelle R'_4 est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse ou chimiquement, pour obtenir le produit de formule :

(IV)

20



25

On peut effectuer cette réaction en présence d'un agent de condensation tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou un agent similaire, ou bien on peut activer l'acide en formant son anhydride mixte, son anhydride symétrique, son halogénure d'acide, son ester actif, ou bien en utilisant le réactif K de Woodward, la N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine, ou un agent similaire. Pour les différents procédés d'acylation, se reporter à Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. XV, part II, page 1 et seq. (1974). De préférence, on fait réagir l'halogénure d'acide, en particulier le chlorure d'acide, de formule III

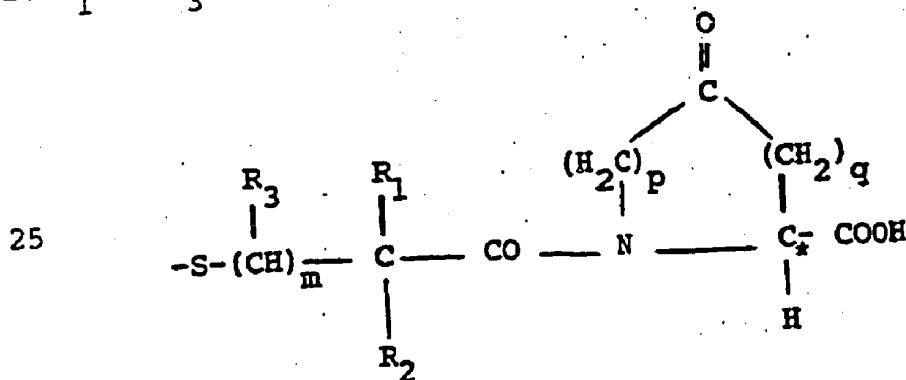
avec l'acide de formule II.

Si l'on fait réagir la proline ou l'acide pipécolique de formule II sous la forme de l'ester, on peut transformer l'ester résultant en l'acide libre, c'est-à-dire en le produit dans lequel R est un atome d'hydrogène, par des moyens classiques. Par exemple, si R est le radical éthyle, ce groupement protecteur ester peut être éliminé par saponification.

Il est préférable d'isoler et de purifier le produit de formule IV par cristallisation, par exemple en formant le sel de dicyclohexylamine puis en faisant passer ce sel sous la forme de l'acide libre en le traitant par une solution aqueuse d'un acide, par exemple le sulfate acide de potassium.

On peut transformer le produit de formule IV, portant le groupement acyle R_5 -CO-, en le produit de formule I dans lequel R_4 est un atome d'hydrogène, par hydrolyse ou ammoniolyse classique.

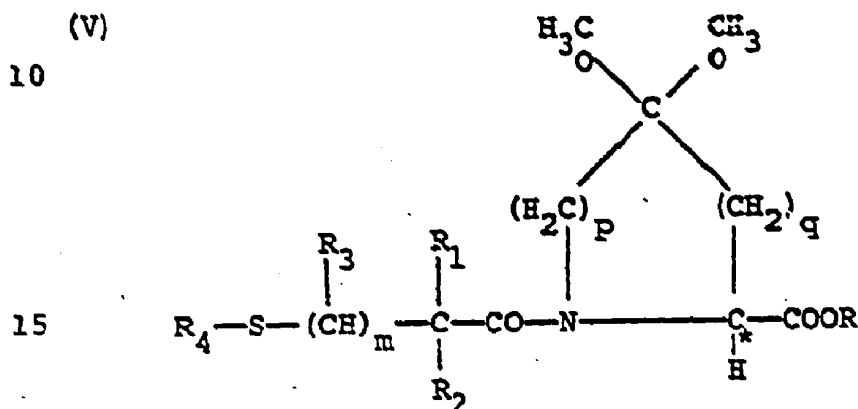
On obtient les produits de formule I dans lesquels R_1 et R_3 sont autres que $-(CH_2)_n$ -SH et R_4 est :



en oxydant directement, à l'aide d'iode, un produit de formule I dans lequel R_4 est un atome d'hydrogène.

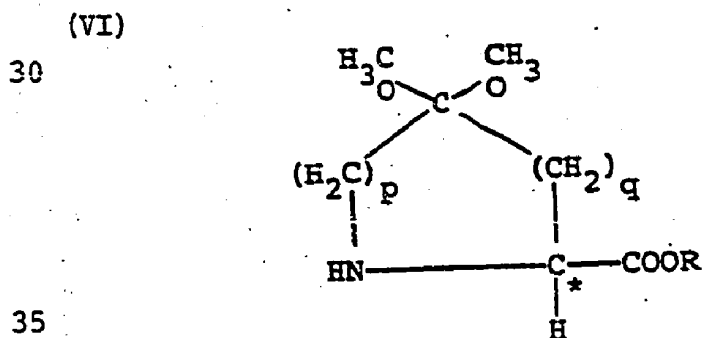
On peut obtenir les esters de formule I dans lesquels R est un radical alkyle inférieur à partir des acides carboxyliques correspondants, c'est-à-dire des composés dans lesquels R est un atome d'hydrogène, par des procédés d'estérification classiques, par exemple par estérification à l'aide d'un diazoalcane tel que le diazométhane, un 1-alkyl-3-para-tolyltriazène, tel que le 1-n-butyl-3-para-tolyltriazène, ou un produit similaire.

On peut également préparer les composés de formule I en éliminant, suivant des procédés classiques, le groupement protecteur d'une proline ou d'un acide pipécolique, à fonction cétone, de formule I, dont la fonction cétone est protégée par des groupements protecteurs classiques, comme par exemple par un groupement protecteur acétal, par exemple un dialcoxy acétal, comme par exemple un composé de formule :



dont on peut éliminer le groupement protecteur par hydrolyse, par exemple à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à la température ambiante.

On peut préparer les composés de formule V en partant d'une proline ou d'un acide pipécolique à substituant N-carbobenzyloxy et à fonction cétone, de formule II, que l'on traite par le méthanol en présence d'orthoformate de triméthyle et d'acide sulfurique concentré, puis en éliminant le groupement protecteur de l'azote par hydrogénéolyse en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon, pour obtenir l'intermédiaire diméthoxylé de formule :



On combine ensuite l'intermédiaire de formule VI

avec un acide, ou son équivalent chimique, de formule III pour obtenir le composé diméthoxylé de formule V.

On se reportera également aux publications suivantes pour un exposé de différents procédés d'obtention des produits de départ et des intermédiaires : brevets U.S. 4.046.889, 4.105.776, 4.154.935 et 4.116.962 ; Can. J. Biochem. & Physiol. 37, 583-587, (1959) ; JACS 79, p. 185-192, (1957) ; JACS 79, p. 192-197, (1957) ; Bull. Soc. Chem., 1965(8), p. 2253-2259 ; et Aus. J. Chem. 20, p. 1493-1509, 10 (1967).

Les modes opératoires exposés ici peuvent être utilisés comme procédés généraux de synthèse des composés et de séparation des isomères que l'on peut utiliser dans l'invention décrite dans la présente demande de brevet. Des 15 détails supplémentaires se trouvent dans les exemples qui servent de modèles pour la préparation des autres membres du groupe.

Les composés selon l'invention forment des sels basiques avec différentes bases minérales ou organiques. Les 20 ions formateurs de sels qui dérivent de ces bases peuvent être des ions métalliques, par exemple les ions aluminium, les ions de métaux alcalins, par exemple les ions sodium et potassium, les ions de métaux alcalino-terreux tels que les ions calcium et magnésium, ou bien un ion sel d'amine, dont 25 un certain nombre sont connus pour cela, par exemple les aralkylamines comme la dibenzylamine, la N,N-dibenzyléthylène-diamine, des alkylamines inférieures comme la méthylamine, la tertio-butylamine, la procaine, des alkyl inférieurs-pipéridines comme la N-éthylpipéridine, des cycloalkylamines 30 comme la cyclohexylamine ou la dicyclohexylamine, la 1-adamantanamine, la benzathine, ou bien les sels dérivés d'acides aminés comme l'arginine, la lysine, etc. Les sels physiologiquement acceptables comme les sels de sodium ou de potassium peuvent être utilisés en médecine, comme décrit 35 ci-dessous, et sont préférés. Ces sels, ainsi que d'autres sels qui ne sont pas nécessairement physiologiquement acceptables, peuvent servir à isoler ou purifier un produit acceptable aux fins décrites ci-dessous, comme illustré avec

9

le sel de dicyclohexylamine dans les exemples. On obtient ces sels en faisant réagir la forme acide du composé avec un équivalent de la base fournissant l'ion basique voulu dans un milieu dans lequel le sel précipite ou bien dans un milieu aqueux, puis en lyophilisant. On peut obtenir la forme acide libre à partir du sel par des techniques de neutralisation classiques, par exemple à l'aide de bisulfate de potassium, d'acide chlorhydrique, etc.

Les composés de formule I dans lesquels R_4 est un

10 atome d'hydrogène, un groupement $R_5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, ou le substituant du type disulfure, en particulier ceux dans lesquels R_4 est un atome d'hydrogène, sont utiles comme agents anti-hypertenseurs. Ils inhibent la transformation de l'angiotensine I, un décapeptide, en angiotensine II, et sont donc
15 utiles pour soulager l'hypertension due à l'angiotensine. L'action d'une enzyme, la rénine, sur l'angiotensinogène, une pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de
20 transformation de l'angiotensine (ETA) en angiotensine II. Cette dernière est un produit presseur actif qui a été rendu responsable de diverses formes d'hypertension chez différentes espèces de mammifères, par exemple les rats et les chiens. Les composés selon l'invention interviennent dans
25 la séquence angiotensinogène $\rightarrow$ (rénine) $\rightarrow$ angiotensine I $\rightarrow$ (ETA) $\rightarrow$ angiotensine II en inhibant l'enzyme de transformation de l'angiotensine et en réduisant ou supprimant la formation du produit presseur, l'angiotensine II. Ainsi, en administrant une composition contenant au moins un composé de
30 formule I, on soulage l'hypertension due à l'angiotensine chez l'espèce de mammifère qui en souffre. Une dose unique, ou de préférence deux à quatre doses quotidiennes échelonnées, administrées à raison d'environ 0,1 à 100 mg/kg de poids corporel et par jour, de préférence à raison
35 d'environ 1 à 15 mg/kg de poids corporel et par jour, est appropriée pour réduire la pression sanguine. Cette substance est de préférence administrée par voie orale, mais on peut tout aussi bien avoir recours à des voies parentérales telles

que les voies sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou intrapéritonéale.

On peut également conditionner les composés selon l'invention en association avec un diurétique pour le traitement de l'hypertension. Une association comprenant un composé selon l'invention et un diurétique peut être administrée dans une quantité utile qui comprend (pour une personne de 70 kg) une posologie quotidienne totale d'environ 30 à 600 mg, de préférence d'environ 30 à 300 mg, d'un composé selon l'invention, et d'environ 15 à 300 mg, de préférence d'environ 15 à 200 mg, du diurétique, à une espèce mammifère atteinte d'hypertension. Des exemples des diurétiques que l'on envisage d'utiliser en association avec un composé selon l'invention sont les thiazides, par exemple le chlorthiazide, l'hydrochlorothiazide, le fluméthiazide, l'hydrogluméthiazide, le benzdrofluméthiazide, le methchlorthiazide, le trichlorméthiazide, le polythiazide ou le benzthiazide, ainsi que l'acide éthacrynique, le ticrynafène, la chlorthalidone, le furosémide, la musolimine, le bumétanide, le triamtérène, l'amiloride et la spironolactone, ainsi que les sels de ces mêmes composés.

Les composés de formule I peuvent être conditionnés en vue de la réduction de la pression sanguine sous forme de compositions telles que comprimés, capsules ou élixirs en vue de l'administration orale, ou bien sous forme de solutions ou suspensions stériles en vue de l'administration parentérale. On combine d'environ 10 à 500 mg d'un composé ou mélange de composés de formule I avec un véhicule, un porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc., physiologiquement acceptables, sous une forme posologique unitaire telle que l'exige la pratique pharmaceutique reconnue. La quantité de principe actif dans ces compositions ou préparations est telle que l'on obtient une posologie convenable dans l'intervalle indiqué.

Des détails de préparation seront donnés dans les exemples suivants pour les diverses réactions. Ces exemples sont des formes de réalisation préférées et servent également

de modèles pour la préparation d'autres composés selon l'invention. Les températures sont exprimées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1

5 1-[3-(Acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

a) N-Carbobenzyloxy-4-hydroxy-L-proline

On fait réagir 26,5 g (0,02 mole) de 4-hydroxy-L-proline et 32,8 ml (0,23 mole) de chloroformate de benzyle dans 200 ml d'eau et 100 ml d'acétone en présence de 20 g
10 (0,02 mole) de bicarbonate de potassium et de 69,2 g (0,50 mole) de carbonate de potassium, et on travaille le tout avec 90 ml d'acide chlorhydrique concentré comme décrit dans Can. J. Biochem. & Physiol. 37, 584 (1959), pour obtenir la N-carbobenzyloxy-4-hydroxy-L-proline. On fait réagir ce
15 produit avec de la cyclohexylamine pour former le sel de cyclohexylamine, rendement 69 g, p.f. 193-195°. On neutralise le sel (34 g) avec de l'acide chlorhydrique N pour obtenir 27 g d'acide libre sous la forme d'un verre incolore ;
[α]_D²⁶ - 70° (c:1 % dans le chloroforme).

20 b) N-Carbobenzyloxy-4-céto-L-proline

On oxyde 21,5 g (0,81 mole) de N-carbobenzyloxy-4-hydroxy-L-proline dans 1,2 l d'acétone avec 83 ml d'acide chromique 8 N dans de l'acide sulfurique, comme décrit dans J.A.C.S. 79, 189 (1957). Afin de faciliter la filtration
25 ultérieure des sels de chrome, on ajoute à la solution acétonique 30 g de "Celite" (terre de diatomées) avant d'introduire l'agent oxydant. On utilise un agitateur à air. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat acétonique à 300 ml environ avant de diluer avec un litre de
30 chloroforme. On lave la solution avec 300 ml de chlorure de sodium saturé (quatre fois), on sèche (MgSO₄), on filtre, et on fait évaporer le solvant pour obtenir 22,8 g de N-carbobenzyloxy-4-céto-L-proline que l'on fait cristalliser dans un mélange de 50 ml d'éther et de 150 ml d'hexane pour
35 obtenir 17,2 g (81 %) de produit, p.f. 99-101°, [α]_D²⁶ + 17° (c, 1 % dans le chloroforme).

c) Bromhydrate de 4-céto-L-proline

A 4,0 g (0,015 mole) de N-carbobenzyloxy-4-céto-L-

proline on ajoute 20 ml d'acide bromhydrique dans de l'acide acétique (30-32 %). On fait tourbillonner le mélange à plusieurs reprises pendant huit minutes. A la fin de cette période (l'effervescence a cessé), on recouvre la solution 5 jaune orangée de 250 ml d'éther, en triturant le produit gommeux. On jette l'éther et on triture le solide collant résultant avec de l'éther frais et finalement avec 50 ml d'acétonitrile pour obtenir le bromhydrate de 4-céto-L-proline sous la forme d'un solide cristallin pesant 2,7 g 10 (85 %), p.f. 153-155° (décomposition), $[\alpha]_{26}^D - 49^\circ$ (c, 1 % dans l'eau).

d) 1-[3-Acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

On refroidit à 5° une solution agitée de 4,1 g (0,0195 mole) de bromhydrate de 4-céto-L-proline dans 50 ml 15 d'eau, et on la traite par fractions avec du carbonate de sodium solide (on empêche le moussage en ajoutant quelques gouttes d'éther) jusqu'à pH 8,0 (il faut 2 g environ). Puis, tout en continuant d'agiter et de refroidir, on ajoute par fractions, au moyen d'une pipette, une solution de 3,5 g 20 (0,012 mole) de chlorure de 3-acétylthiopropionyle dans 5 ml d'acétate d'éthyle, tout en maintenant le pH entre 7,0 et 8,0 en ajoutant goutte à goutte une solution de carbonate de sodium à 25 % (poids/volume) (il faut 10 ml environ). Au bout de 10 minutes environ, le pH se stabilise à 8,0 - 8,4. Après 25 avoir poursuivi le refroidissement et l'agitation pendant un total d'une heure, on lave la solution à l'acétate d'éthyle (deux fois 50 ml), on la recouvre de 50 ml d'acétate d'éthyle, on agite, on refroidit, on acidifie avec précaution à pH 2,0 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré, on sature de 30 chlorure de sodium, et on sépare les couches. On extrait la phase aqueuse avec un supplément d'acétate d'éthyle (trois fois 50 ml), on sèche les couches organiques réunies ($MgSO_4$) et on fait évaporer le solvant, finalement sous 0,2 mm de mercure, pour obtenir 4,8 g d'un résidu vitreux jaune orangé. 35 On dissout ce résidu dans 35 ml d'acétate d'éthyle et on le traite par une solution de 3,5 g de dicyclohexylamine dans 5 ml d'acétate d'éthyle. En amorçant la cristallisation et en frottant les parois du récipient, on fait se séparer les

cristaux du sel de dicyclohexylamine de la 1-[3-(acétylthio-1-oxopropyl)]-4-oxo-L-proline, qui pèsent 2,7 g après une nuit de refroidissement (presque incolores), p.f. 191-193° (décomposition), $[\alpha]_{26}^D - 24^\circ$ (c, 1 % dans CHCl_3).

5 On transforme ce sel de dicyclohexylamine en acide libre en le mettant en suspension dans de l'acétate d'éthyle et en le traitant par 45 ml de bisulfate de potassium à 10 % et en agitant jusqu'à obtenir deux couches. Après séparation, on extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (quatre fois
10 75 ml), on réunit les couches organiques, on les sèche sur MgSO_4 , et on fait évaporer le solvant pour obtenir 3,7 g d'une substance vitreuse jaune pâle.

Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$:

C, 46,32 ; H, 5,05 ; N, 5,40 ; S, 12,37.

15 Trouvée : C, 47,05 ; H, 5,50 ; N, 5,18 ; S, 12,07.

EXEMPLE 2

1-(3-Mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On fait passer de l'argon dans une solution froide de 9 ml d'ammoniaque concentrée dans 22 ml d'eau pendant 30
20 minutes. On ajoute ensuite cette solution, tout en refroidissant et sous une couverture d'argon, à 3,65 g (0,014 mole) de 1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline. Il faut environ 30 minutes pour dissoudre la proline en s'aidant au début d'un agitateur magnétique. On poursuit l'agitation sous
25 argon à la température ambiante pendant encore deux heures, après quoi on extrait la solution avec 30 ml d'acétate d'éthyle (cette opération, ainsi que les opérations ultérieures, sont effectuées dans la mesure du possible sous une atmosphère d'argon). On refroidit la couche aqueuse, on
30 l'agite, on la recouvre de 30 ml d'acétate d'éthyle, et on l'acidifie par fractions avec de l'acide chlorhydrique 1:1. On ajoute du chlorure de sodium, on sépare les couches, et on extrait la phase aqueuse avec un supplément d'acétate d'éthyle (trois fois 30 ml). Une fraction gommeuse brune
35 reste insoluble dans les deux phases. Après séchage sur MgSO_4 , on fait évaporer les couches réunies d'acétate d'éthyle pour obtenir un résidu en grande partie solide qui devient un solide amorphe lorsqu'on le triture avec de

l'éther, et on répète l'évaporation pour obtenir 1,4 g d'une substance jaune pâle.

On frotte 1,3 g de cette substance sous 50 ml d'éther, on refroidit sous argon pendant une heure, on filtre, on lave à l'éther, et on sèche sous vide pour obtenir 1,0 g de 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline, R_f 0,67 (méthanol sur gel de silice, visualisation dans vapeur d'iode).

Analyse calculée pour $C_8H_{11}NO_4S \cdot 0,5 H_2O$:
 10 C, 42,46 ; H, 5,35 ; N, 6,19 ; S, 13,71.
 Trouvée : C, 42,66 ; H, 5,39 ; N, 6,30 ; S, 13,30.

EXEMPLE 3

(S)-1-[(3-Acéthylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de 3-acéthylthiopropionyle par le chlorure de D-3-acéthylthio-2-méthylpropionyle, on obtient la (S)-1-[(3-acéthylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 4

(S)-1-(3-Mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

20 On traite le produit de l'Exemple 3 par l'ammoniaque selon le mode opératoire de l'Exemple 2 pour obtenir la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 5

1-[(3-Acéthylthio)-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

25 a) Acide D,L-3-(acéthylthio)-2-trifluorométhylpropionique

On refroidit dans un bain de sel, de glace et d'eau de l'acide α -trifluorométhyl acrylique (10 g ; 0,071 mole) [préparé selon le mode opératoire indiqué dans J. Chem. Soc., 1954, p. 371], on l'agite, et on le traite par fractions avec 5,7 ml (0,075 mole) d'acide thiolacétique à 97 %. Après l'addition, on agite le liquide jaune à froid pendant une heure, on le laisse se réchauffer jusqu'à la température ambiante, et on le distille pour obtenir 14 g (91 %) d'acide D,L-3-(acéthylthio)-2-trifluorométhylpropionique sous la forme d'une huile jaune légère, p.e. 149-153° sous 13 mm de mercure. Cette substance se solidifie par repos à basse température.

b) Chlorure de D,L-3-(acétylthio)-2-trifluorométhylpropionyle

On traite l'acide D,L-3-(acétylthio)-2-trifluorométhylpropionique (7 g ; 0,032 mole) par 18 ml (0,25 mole) de chlorure de thionyle redistillé, et on met le mélange au reflux pendant 3 heures. Après avoir éliminé l'excès de chlorure de thionyle à l'aide d'un évaporateur rotatif, on distille le résidu pour obtenir 6,8 g de chlorure de D,L-3-(acétylthio)-2-trifluorométhylpropionyle sous la forme d'une huile jaune pâle ; p.e. 80-82° sous 16 mm de mercure.

10 c) 1-[(3-Acétylthio)-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

On fait réagir le chlorure de D,L-3-(acétylthio)-2-trifluorométhylpropionyle avec le bromhydrate de 4-céto-L-proline selon le mode opératoire de l'Exemple 1 (d), pour obtenir la 1-[(3-acétylthio)-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline. On peut ensuite séparer ce mélange de diastéréoisomères par des techniques classiques.

EXEMPLE 6

1-(3-Mercapto-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

20 On hydrolyse à l'aide d'ammoniaque concentrée le produit de l'Exemple 5 (sous la forme du mélange de diastéréoisomères ou bien sous la forme des isomères séparés), selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir la 1-(3-mercapto-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 7

25 (S)-1-(3-Mercapto-2-mercaptopméthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

a) (S)-1-[3-(Acétylthio)-2-(acétylthiométhyl)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

30 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de 3-acétylthiopropionyle par le chlorure de D-3-acétylthiométhyl-3-acétylthiopropionyle dans la partie (d), on obtient la (S)-1-[3-(acétylthio)-2-acétylthiométhyl]-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline.

b) (S)-1-(3-Mercapto-2-mercaptopméthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

35 On hydrolyse le produit de la partie (a) à l'aide d'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir la (S)-1-(3-mercapto-2-mercaptopméthyl-1-oxo-

propyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 8

1-(3-Mercapto-2-méthylthio-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

a) Acide 3-(acétylthio)-2-(méthylthio)propionique

5 On agite avec de la soude aqueuse 1 N (94 ml) 12,5 g (0,094 mole) de 2-(méthylthio)acrylate de méthyle [préparé à partir du 2-chloroacrylate de méthyle selon le mode opératoire de Gundesmann et al., *Chemische Berichte* **94**, 3254 (1916)], en refroidissant dans la glace. On laisse le mélange
10 se réchauffer à la température ambiante, puis on l'agite pendant 5 heures. On lave à l'éther la solution résultante, puis on l'acidifie à pH 2 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. On extrait dans du chlorure de méthylène le précipité solide, et on lave la solution avec du chlorure de sodium
15 saturé, puis on fait évaporer le solvant. On utilise immédiatement dans la réaction suivante le résidu solide, l'acide 2-(méthylthio)acrylique, p.f. 70-75°.

On mélange sous argon des quantités équimolaires d'acide 2-(méthylthio)acrylique et d'acide thiolacétique, et
20 on agite le mélange à 80° pendant plusieurs heures pour obtenir l'acide 3-(acétylthio)-2-(méthylthio)propionique.

b) Chlorure d'acide 3-(acétylthio)-2-(méthylthio)propionique

On met au reflux l'acide 3-(acétylthio)-2-(méthylthio)propionique dans du chlorure de thionyle pendant deux
25 heures. On distille le mélange réactionnel pour éliminer l'excès de chlorure de thionyle et on distille le produit sous vide pour obtenir le chlorure d'acide 3-(acétylthio)-2-(méthylthio)propionique.

c) 1-[3-(Acétylthio)-2-méthylthio-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

30 On fait réagir le chlorure d'acide 3-(acétylthio)-2-(méthylthio)propionique avec le bromhydrate de 4-céto-L-proline, selon le mode opératoire de l'Exemple 1 (d), pour obtenir la 1-[3-(acétylthio)-2-méthylthio-1-oxopropyl]-4-oxo-
35 L-proline.

d) 1-(3-Mercapto-2-méthylthio-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On hydrolyse le produit de la partie (c) avec de l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple

2, pour obtenir la 1-(3-mercapto-2-méthylthio-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 9

1-(4-Mercapto-1-oxobutyl)-4-oxo-L-proline

5 a) 1-[4-(Acétylthio)-1-oxobutyl]-4-oxo-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant dans la partie (d) le chlorure de 3-acétylthio-propionyle par le chlorure de 4-acétylthiobutyroyle, on obtient la 1-[4-(acétylthio)-1-oxobutyl]-4-oxo-L-proline.

10 b) 1-(4-Mercapto-1-oxobutyl)-4-oxo-L-proline

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir la 1-(4-mercapto-1-oxobutyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 10

15 1-(2-Mercapto-1-oxoéthyl)-4-oxo-L-proline

a) 1-[2-(Acétylthio)-1-oxoéthyl]-4-oxo-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant dans la partie (d) le chlorure de 3-acétylthio-propionyle par le chlorure d'acétylthioacétyle, on obtient la

20 1-[2-(acétylthio)-1-oxoéthyl]-4-oxo-L-proline.

b) 1-(2-Mercapto-1-oxoéthyl)-4-oxo-L-proline

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir la 1-(2-mercapto-1-oxoéthyl)-4-oxo-L-proline.

25

EXEMPLE 11

1-(3-Mercapto-2,2-diméthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

a) 1-[3-(Acétylthio)-2,2-diméthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant dans la partie (d) le chlorure de 3-acétylthio-propionyle par le chlorure de 3-acétylthio-2,2-diméthyl-propionyle, on obtient la 1-[3-(acétylthio)-2,2-diméthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline.

30 b) 1-(3-Mercapto-2,2-diméthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir la 1-(3-mercapto-2,2-diméthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 12

(S)-1-(3-Mercapto-2-éthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-prolinea) (S)-1-[3-(Acétylthio)-2-éthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant dans la partie (d) le chlorure de 3-acétylthio-
 5 propionyle par le chlorure de D-3-acétylthio-2-éthyl-propionyle, on obtient la (S)-1-[3-(acétylthio)-2-éthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline.

b) (S)-1-(3-Mercapto-2-éthyl-1-oxopropyl)-4-L-proline

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de
 10 l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir la (S)-1-(3-mercapto-2-éthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 13Acide 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-pipécolique15 a) Acide 1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-pipécolique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant dans la partie (d) la 4-céto-L-proline par l'acide 4-céto-L-pipécolique, on obtient l'acide 1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-pipécolique.

20 b) Acide 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-pipécolique

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de l'ammoniaque concentrée pour obtenir l'acide 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-pipécolique.

EXEMPLE 1425 Acide (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-5-oxo-L-pipécoliquea) Acide (S)-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-5-oxo-L-pipécolique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais
 30 en remplaçant dans la partie (d) la 4-céto-L-proline par l'acide 5-céto-L-pipécolique, et le chlorure d'acétylthio-propionyle par le chlorure de D-3-acétylthio-2-méthyl-propionyle, on obtient l'acide (S)-1-[3-(acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-5-céto-L-pipécolique.

35 b) Acide (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-5-céto-L-pipécolique

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple

2, pour obtenir l'acide (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-5-céto-L-pipécolique.

EXEMPLE 15

1-(3-Mercapto-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

5 a) Chlorure de 3-[[(4-méthoxy)phénylméthyl]thio]-2-trifluorométhylpropionyle

On agite à 100-110° pendant une heure un mélange pur de 3,9 g d'acide 1-trifluorométhylacrylique et de 4,3 g de 4-méthoxybenzylthiol. On laisse ce mélange se refroidir à la
10 température ambiante et on recristallise le solide dans le cyclohexane pour obtenir l'acide 3-[[(4-méthoxy)phénylméthyl]-thio]-2-trifluorométhylpropionique ; p.f. 72-74°.

Le traitement de cet acide par le chlorure de thionyle donne le chlorure de 3-[[(4-méthoxy)phénylméthyl]-
15 thio]-2-trifluorométhylpropionyle.

b) 1-[3-[[(4-Méthoxy)phénylméthyl]thio]-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

On fait réagir le chlorure de 3-[[(4-méthoxy)phénylméthyl]thio]-2-trifluorométhylpropionyle de la partie
20 (a) avec la 4-céto-L-proline pour obtenir la 1-[3-[[(4-méthoxy)phénylméthyl]thio]-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline.

c) 1-(3-Mercapto-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

25 On mélange le produit de la partie (b) avec de l'acide trifluoracétique et de l'anisole sous azote. On chasse les solvants sous vide pour obtenir comme résidu la 1-(3-mercapto-2-trifluorométhyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 16

30 (S)-1-(3-Mercapto-3-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

a) (S)-1-[3-(Acétylthio)-3-méthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant dans la partie (d) le chlorure de 3-acétylthio-
propionyle par le chlorure de D-3-acétylthio-3-méthylpropionyle,
35 on obtient la (S)-1-[3-(acétylthio)-3-méthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

b) (S)-1-(3-Mercapto-3-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On hydrolyse le produit de la partie (a) avec de

l'ammoniaque concentrée pour obtenir la (S)-1-(3-mercapto-3-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLES 17-25

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de 3-acétylthiopropionyle par le chlorure d'acide indiqué ci-dessous dans la colonne I, on obtient le dérivé mercaptoacylé indiqué ci-dessous dans la colonne II.

Colonne I

Chlorure de 3-benzoylthiopropionyle

Chlorure de D-3-benzoylthio-2-méthylpropionyle

Chlorure de D-3-[[(2-thiényle) carbonyl]-thio]-
2-méthylpropionyle

Chlorure de 3-[[(2,2,2-trichloréthyle) carbonyl]-
thio]propionyle

Chlorure de D-3-[[(2-furyl) carbonyl]thio]-2-
méthylpropionyle

Chlorure de 3-[[(4-pyridyle) carbonyl]thio]-
propionyle

Chlorure de D-3-[[(4-méthylphényle) carbonyl]-
thio]-2-méthylpropionyle

Chlorure de 2-[[(phénylméthyle) carbonyl]thio]-
acétyle

Chlorure de 4-[[(cyclohexyle) carbonyl]thio]-
butyroyle

Colonne II

1-[3-(benzoylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

(S)-1-[3-(benzoylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4-
oxo-L-proline

(S)-1-[3-[[(2-thiényle) carbonyl]thio]-2-méthyl-
1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

1-[3-[[(2,2,2-trichloréthyle) carbonyl]thio]-1-
oxopropyl]-4-oxo-L-proline

(S)-1-[3-[[(2-furyl) carbonyl]thio]-2-méthyl-1-
oxopropyl]-4-oxo-L-proline

1-[3-[[(4-pyridyle) carbonyl]thio]-1-oxopropyl]-
4-oxo-L-proline

(S)-1-[3-[[(4-méthylphényle) carbonyl]thio]-2-
méthyl-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

1-[2-[[(phénylméthyle) carbonyl]thio]-1-oxoéthyl]-
4-oxo-L-proline

1-[4-[[(cyclohexyle) carbonyl]thio]-1-oxobutyl]-
4-oxo-L-proline



EXEMPLE 26

Sel de 1-adamantanamine de la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On peut également préparer le produit de l'Exemple 5 4 par le mode opératoire suivant.

a) Ester méthylique de la N-carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline

On traite une solution agitée de 7,8 g (0,03 mole) de N-carbobenzyloxy-4-céto-L-proline de l'Exemple 1, dans 10 60 ml de méthanol, par 96 ml d'orthoformiate de triméthyle, puis par 0,6 ml d'acide sulfurique concentré, et on laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante.

On agite la solution jaune pâle, on la traite par 1,5 g de carbonate de potassium, puis par 30 ml d'eau, et on 15 élimine la plus grande partie du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif pour obtenir un résidu sirupeux que l'on secoue avec 30 ml d'eau et 30 ml de chloroforme. Après avoir séparé les couches, on extrait la phase aqueuse avec un supplément de chloroforme (trois fois 30 ml) et on lave les 20 couches organiques réunies avec 45 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis on sèche sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant donne 8,4 g (88 %) d'ester méthylique de la N-carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline.

25 b) N-Carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline

On dissout dans 80 ml de méthanol l'ester (8,4 g ; 0,026 mole) de la partie (a), on le traite goutte à goutte entre - 1° et 4° avec 18 ml (0,036 mole) de soude 2 N maintenue à 0° pendant une heure, puis à la température ambiante 30 pendant une nuit. Après avoir chassé à peu près la moitié du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif, on dilue la solution avec 150 ml d'eau, on la lave avec 100 ml d'éther (on jette les eaux de lavage), on l'acidifie à pH 2, tout en refroidissant, avec 63 ml d'acide chlorhydrique 1:1, et on 35 l'extrait à l'acétate d'éthyle (quatre fois 750 ml). On lave les extraits réunis avec 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, et on fait évaporer le solvant pour obtenir 8,0 g d'une huile

visqueuse jaune pâle. On dissout cette huile dans 35 ml d'éthanol, on la traite par 3,0 g de cyclohexylamine dans 10 ml d'éthanol, et on la dilue à 500 ml avec de l'éther. Lorsqu'on amorce la cristallisation et qu'on frotte, le sel 5 de cyclohexylamine de N-carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline cristallin se sépare ; après refroidissement pendant une nuit il pèse 7,0 g, p.f. 157-159° (frittage à 151°), $[\alpha]_D^{26} - 34^\circ$ (c, 1 % dans l'éthanol). On recristallise cette substance dans 100 ml d'acétonitrile pour obtenir le sel sous la forme 10 d'un solide incolore, p.f. 158-160° (frittage à 154°), $[\alpha]_D^{26} - 33^\circ$ (c, 1 % dans l'éthanol).

On met le sel de cyclohexylamine de la N-carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline en suspension dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on agite et on traite par 25 ml d'acide 15 chlorhydrique 1N. Une fois que l'on a obtenu deux couches limpides, on les sépare, on extrait la phase aqueuse avec un supplément d'acétate d'éthyle (trois fois 40 ml), on sèche les couches organiques réunies sur sulfate de magnésium, et on fait évaporer le solvant, finalement sous 0,2 mm de mercure 20 et à 40°, pour obtenir 7,2 g (70 %) de N-carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline sous la forme d'un sirop visqueux jaune pâle.

c) 4,4-Diméthoxy-L-proline

On traite par 2,3 g de palladium à 5 % sur charbon 25 une solution de N-carbobenzyloxy-4,4-diméthoxy-L-proline (72 g ; 0,022 mole) dans 210 ml d'un mélange 2:1 de méthanol et d'eau, et on secoue dans un appareil d'hydrogénation de Parr pendant 6 heures. On sépare le catalyseur par filtration sous azote, on lave au méthanol, et on fait évaporer les 30 filtrats réunis, finalement sous 0,1-0,2 mm de mercure, pour obtenir un résidu partiellement cristallin. On reprend ce résidu dans 200 ml de méthanol et on répète l'évaporation. Quand on frotte le solide sous éther (on répète à nouveau l'évaporation), on obtient 3,6 g (95 %) de 4,4-diméthoxy-L- 35 proline presque incolore, p.f. 192-194° (décomposition) ; $[\alpha]_D^{26} - 47^\circ$ (c, 1 % dans le méthanol).

Un échantillon recristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther est incolore et fond à 197-198°

(décomposition) : $[\alpha]_D^{26} - 49^\circ$ (c, 1 % dans le méthanol).

d) (S)-1-[3-(Acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4,4-diméthoxy-
L-proline

On refroidit à 5° une solution agitée de 3,3 g
5 (0,019 mole) de 4,4-diméthoxy-L-proline dans 50 ml d'eau, et
on la porte à pH 8,5 en lui ajoutant une solution de
carbonate de sodium à 25 % (poide/volume). Puis, tout en
continuant d'agiter et de refroidir, on ajoute par fractions
une solution de 3,8 g (0,021 mole) de chlorure de D-3-
10 acétylthio-2-méthylpropanoyle dans 5 ml d'éther, tout en
maintenant le pH entre 7,5 et 8,5 en ajoutant goutte à goutte
une solution de carbonate de sodium à 25 %. Une fois que le
pH s'est stabilisé entre 8,2 et 8,4 (aubout de 15 minutes
environ), on continue l'agitation et le refroidissement
15 pendant un total d'une heure. On lave ensuite la solution
avec 50 ml d'acétate d'éthyle (on jette les eaux de lavage),
on la recouvre de 50 ml d'acétate d'éthyle, on la refroidit,
on l'agite, on l'acidifie avec précaution avec de l'acide
chlorhydrique 1:1 jusqu'à pH 2,0, on la sature de chlorure de
20 sodium, et on sépare les couches. On extrait la phase
aqueuse avec un supplément d'acétate d'éthyle (trois fois
50 ml), on sèche les couches organiques réunies sur sulfate
de magnésium, et on fait évaporer le solvant, finalement sous
0,2 mm de mercure, pour obtenir 6,7 g d'un produit sirupeux.
25 On traite ce produit dans 70 ml d'acétate d'éthyle par 3,9 g
de dicyclohexylamine pour obtenir 6,5 g de sel de dicyclo-
hexylamine de (S)-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4,4-
diméthoxy-L-proline incolore, en deux récoltes (3,1 g et 3,4 g),
p.f. $158-160^\circ$ (frittage à 145°), $[\alpha]_D^{26} - 71^\circ$ (c, 1 % dans
30 l'éthanol).

Après recristallisation dans un mélange chaud de
20 ml d'acétate d'éthyle et de 60 ml d'hexane, le sel solide
incolore pèse 6,0 g, p.f. $158-166^\circ$ (frittage à 155°), $[\alpha]_D^{25}$
- 69° (c, 1 % dans l'éthanol).

35 On transforme le sel de dicyclohexylamine en acide
libre en en mettant 5,0 g en suspension dans 50 ml d'acétate
d'éthyle, en refroidissant et en traitant par 60 ml d'une
solution de bisulfate de potassium à 10 % de façon à obtenir

deux couches limpides. Après séparation, on extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (trois fois 50 ml), on sèche les couches organiques réunies sur sulfate de magnésium, et on fait évaporer le solvant, finalement sous 0,1-0,2 mm de mercure et à 45°, pour obtenir 4,1 g (69 %) de (S)-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4,4-diméthoxy-L-proline sous la forme d'une substance visqueuse et presque vitreuse, $[\alpha]_D^{25} - 112^\circ$ (c, 1 % dans l'éthanol).

e) (S)-1-(3-Mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4,4-diméthoxy-L-proline

On fait passer de l'argon dans une solution froide de 8,5 ml d'ammoniaque concentrée dans 20 ml d'eau pendant un quart d'heure. On ajoute ensuite cette solution, tout en refroidissant et sous une couverture d'argon, à 4,1 g (0,013 mole) de (S)-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-4,4-diméthoxy-L-proline, et on fait tourbillonner le mélange dans un bain de glace jusqu'à obtenir une solution jaune pâle (15 minutes environ). On continue l'agitation sous argon à la température ambiante pendant encore 2 heures, puis on extrait la solution avec 30 ml d'acétate d'éthyle (cette opération, ainsi que les opérations ultérieures, sont effectuées dans la mesure du possible sous une atmosphère d'argon). On refroidit la couche aqueuse, on l'agite, on la recouvre de 30 ml d'acétate d'éthyle, et on l'acidifie par fractions avec environ 16 ml d'acide chlorhydrique 1:1. On sépare les couches, on extrait la phase aqueuse avec un supplément d'acétate d'éthyle (trois fois 30 ml), on sèche les couches d'acétate d'éthyle réunies sur sulfate de magnésium, et on fait évaporer le solvant pour obtenir 3,5 g (100 %) de (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4,4-diméthoxy-L-proline sous la forme d'un sirop visqueux incolore, $[\alpha]_D^{25} - 72^\circ$ (c, 1 % dans l'éthanol).

On triture ce sirop (3,4 g) avec 20 ml d'acétate d'éthyle, on le frotte, on le dilue avec 30 ml d'hexane, et on le refroidit pour obtenir un solide incolore pesant 2,6 g, p.f. 108-110°, $[\alpha]_D^{25} - 77^\circ$ (c, 1 % dans l'éthanol).

f) Sel de 1-adamantanamine de la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On ajoute la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxo-propyl)-4,4-diméthoxy-L-proline (0,4 g ; 0,0014 mole) à 8 ml d'acide chlorhydrique N agité, dans lequel on avait fait passer au préalable de l'argon pendant 10 minutes. Une fois
5 que l'on a obtenu une solution, on bouche le ballon sous argon et on le maintient pendant une nuit à la température ambiante. On mène également les opérations suivantes sous une atmosphère d'argon, dans la mesure du possible. A la solution agitée on ajoute 20 ml de chlorure de méthylène, et après
10 avoir saturé de chlorure de sodium, on sépare les couches. On extrait la phase aqueuse avec un supplément de chlorure de méthylène (trois fois 15 ml), on réunit les couches organiques, on les sèche sur sulfate de magnésium et on fait évaporer les solvants pour obtenir un résidu mousseux. Après trituration
15 avec de l'éther (on répète l'évaporation), on obtient 0,26 g de (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline sous la forme d'un solide amorphe (hygroscopique).

On dissout 0,245 g de ce produit dans 7 ml d'acétonitrile et on traite par 0,17 g de 1-adamantanamine pour faire
20 précipiter le sel sous la forme d'un solide volumineux. Après une nuit de refroidissement, on filtre la substance incolore, on la lave à l'acétonitrile et à l'éther froids et on la sèche sous vide pour obtenir 0,36 g de sel de 1-adamantanamine de (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline (1:1),
25 p.f. 188-190° (décomposition), frittage à 184°, $[\alpha]_D^{25} - 13^\circ$ (c, 1 % dans le méthanol).

Analyse calculée pour $C_9H_{13}NO_4S \cdot C_{10}H_{17}N \cdot 0,25 H_2O$:

C, 58,96 ; H, 8,02 ; N, 7,24 ; S, 8,29.

Trouvée : C, 58,60 ; H, 8,37 ; N, 7,16 ; S, 8,29.

30

EXEMPLE 27

1,1'-[Dithiobis(1-oxo-3,1-propanediyl)]bis[4-oxo-L-proline]

On dissout le produit de l'Exemple 2 dans de l'eau et on ajuste le pH à 6,5 par addition de soude 1 N. A cette solution agitée on ajoute goutte à goutte une solution d'iode
35 0,5 M dans de l'éthanol à 95 % (6,34 g d'iode dans 50 ml de solution), tout en maintenant le pH entre 5,5 et 6,5 à l'aide de soude 1 N. On élimine l'excès d'iode à l'aide de thio-sulfate de sodium dilué et on concentre la solution, on la

refroidit et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1:1. On ajoute un solvant et on sépare les couches. On sèche la couche organique sur sulfate de magnésium et on fait évaporer le solvant pour obtenir comme résidu la 1,1'-[dithiobis(1-oxo-3,1-propanediyl)]bis[4-oxo-L-proline].

EXEMPLE 28

Ester méthylique de la 1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline

On traite une solution du produit de l'Exemple 1 dans l'éther par un léger excès de diazométhane. Après repos à la température ambiante pendant 2 heures, on fait évaporer le solvant pour obtenir l'ester méthylique de la 1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 29

Ester méthylique de la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On hydrolyse le produit de l'Exemple 28 avec de l'ammoniaque concentrée, selon le mode opératoire de l'Exemple 2, pour obtenir l'ester méthylique de la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 30

Sel de sodium de la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On dissout 1,0 g du produit de l'Exemple 2 dans 10 ml d'eau, et on traite la solution par un équivalent de bicarbonate de sodium. On fait subir à la solution une cryodessiccation pour obtenir le sel de sodium de la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

De la même manière, en utilisant le bicarbonate de potassium, on obtient le sel de potassium correspondant.

EXEMPLE 31

Sel de sodium de la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline

On dissout 1,0 g du produit de l'Exemple 4 dans 10 ml d'eau et on traite la solution par un équivalent de bicarbonate de sodium. On fait subir à la solution une cryodessiccation pour obtenir le sel de sodium de la 1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

De la même manière, en employant le bicarbonate de

potassium, on obtient le sel de potassium correspondant.

EXEMPLE 32

On prépare (à partir de quantités globales suffisantes) 1000 comprimés contenant chacun les ingrédients suivants :

5	1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-		
	L-proline	100	mg
	Amidon de maïs	50	mg
	Gélatine	7,5	mg
	"Avicel" (cellulose microcristalline)	25	mg
10	Stéarate de magnésium	2,5	mg
	Total	185	mg

en mélangeant la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline et l'amidon de maïs avec une solution aqueuse de la gélatine.

15 On sèche le mélange et on le broie en une poudre fine. On mélange, en granulant, l'"Avicel" puis le stéarate de magnésium. On comprime ensuite ce mélange dans une presse à comprimés pour former 1000 comprimés contenant chacun 100 mg de principe actif.

20

EXEMPLE 33

On obtient comme décrit à l'Exemple 32 des comprimés contenant chacun 100 mg de (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 34

25 On obtient, à partir des ingrédients suivants, 1000 comprimés contenant chacun 50 mg de 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline :

	1-3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-		
	L-proline	50	g
30	Lactose	100	g
	"Avicel"	150	g
	Amidon de maïs	50	g
	Stéarate de magnésium	5	g

35 On mélange la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline, le lactose, et l'"Avicel" puis on leur adjoint l'amidon de maïs. On ajoute le stéarate de magnésium. On comprime le mélange sec dans une presse à comprimés pour former 1000 comprimés de 355 mg contenant chacun 50 mg de principe

actif. On revêt ces comprimés d'une solution de "Methocel E 15" (méthyl cellulose), contenant comme colorant une laque contenant du jaune n° 6.

EXEMPLE 35

- 5 On prépare comme décrit à l'Exemple 34 des comprimés contenant chacun 50 mg de (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxo-propyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 36

- 10 On garnit d'un mélange des ingrédients suivants des capsules de gélatine n° 1 en deux morceaux contenant chacune 100 mg de sel de sodium de 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline :

	1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo	
	L-proline	100 mg
15	Stéarate de magnésium	7 mg
	Lactose	193 mg

EXEMPLE 37

- 20 On prépare comme décrit à l'Exemple 36 des capsules de gélatine contenant chacune 100 mg de sel de sodium de (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 38

On prépare une solution injectable de la façon suivante :

	1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-	
25	L-proline	500 g
	Méthyl parabène	5 g
	Propyl parabène	1 g
	Chlorure de sodium	25 g
	Eau pour injection,	
30	quantité suffisante pour faire	5 l

- On dissout le principe actif, les conservateurs et le chlorure de sodium dans 3 l. d'eau, puis on porte le volume à 5 l. On filtre la solution sur un filtre stérile et on en remplit aseptiquement des fioles préstérilisées, que l'on ferme ensuite avec des fermetures en catouchouc stérilisées au préalable. Chaque fiole contient 5 ml de solution à une concentration de 100 mg de principe actif par ml de solution pour injection.

EXEMPLE 39

On prépare comme décrit à l'Exemple 38 une solution injectable contenant de la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

EXEMPLE 40

On prépare, à partir de quantités globales suffisantes 6000 comprimés contenant chacun les ingrédients suivants :

	1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-		
10	L-proline	100	mg
	"Avicel" (cellulose micro-		
	cristalline	100	mg
	Hydrochlorothiazide	12,5	mg
	Lactose U.S.P. (Pharmacopée des		
15	Etats-Unis)	113	mg
	Amidon de maïs U.S.P.	17,5	mg
	Acide stéarique U.S.P.	7	mg
	Total	350	mg

20 en formant des disques de la 1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline, de l'"Avicel", et d'une partie de l'acide stéarique. On broie ces disques et on les fait passer à travers un tamis n° 2, puis on mélange avec l'hydrochlorothiazide, le lactose, l'amidon de maïs et le reste de l'acide stéarique. On comprime le mélange en comprimés en forme de capsules de 350 mg, dans une presse à comprimés. On rainure les comprimés en leur milieu pour les rendre sécables.

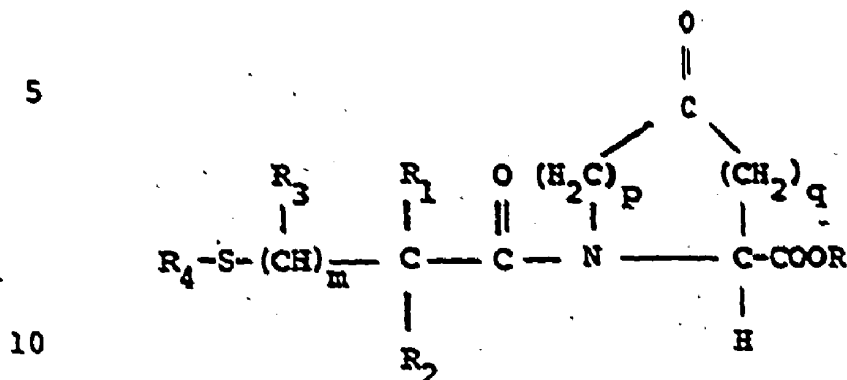
EXEMPLE 41

30 On peut préparer comme décrit à l'Exemple 40 des comprimés contenant chacun de la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline et de l'hydrochlorothiazide.

On peut conditionner les produits des Exemples 1, 3, 5 à 25 et 27 à 29 selon les modes opératoires des Exemples 32 à 41.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, dans la formule desquels :

15 R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

R₁ et R₃ sont choisis indépendamment entre les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur, alkylthio inférieur, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$, et halo-alkyle inférieur ;

20 R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, R₂ ne pouvant être un radical alkyle inférieur que lorsque R₁ est lui-même un radical alkyle inférieur ;

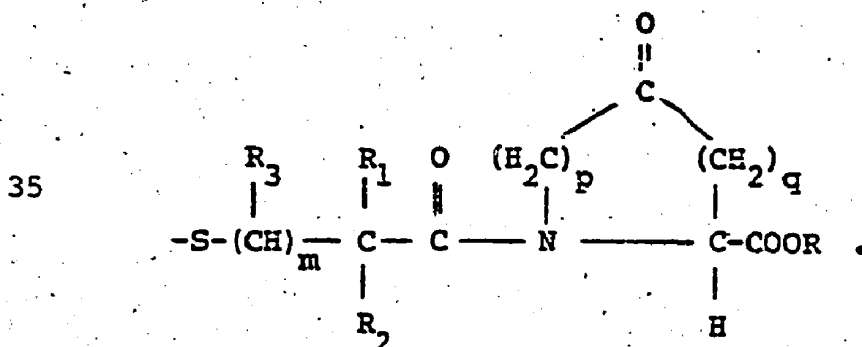
m est égal à zéro, un ou deux ;

n est égal à un, deux ou trois ;

25 p et q sont respectivement égaux à un ou deux, mais ne peuvent être tous deux égaux à deux ; et

R₄ est un atome d'hydrogène, un groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse, un groupement protecteur pouvant être éliminé chimiquement, ou bien, à condition que ni

30 R₁ ni R₃ ne soient $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$,

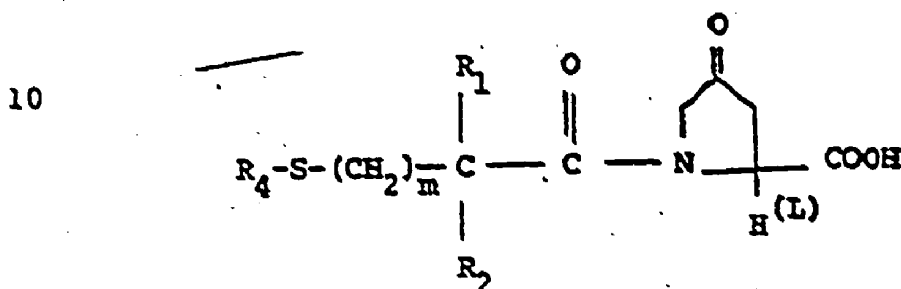


2. Composé selon la revendication 1, où p est égal à deux et q est égal à un.

3. Composé selon la revendication 1, où p est égal à un et q est égal à deux.

5 4. Composé selon la revendication 1, où p et q sont tous deux égaux à un.

5. Composés selon la revendication 1, de formule :



15

ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, dans la formule desquels :

R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou bien R_2 est un atome d'hydrogène et R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, méthylthio ou mercaptométhyle ;

m est égal à zéro ou un ; et

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alcanoylé inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical benzoylé.

6. Composé selon la revendication 5, où R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux méthyle et m est égal à un.

7. Composé selon la revendication 5, où R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical trifluorométhyle, et m est égal à un.

8. Composé selon la revendication 5, où R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical méthylthio, et m est égal à un.

9. Composé selon la revendication 5, où R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical mercaptométhyle, et m est égal à un.

10. Composé selon la revendication 5, où R_1 et R_2 sont tous deux des atomes d'hydrogène.

11. Composé selon la revendication 10, où m est égal à un.

12. Composé selon la revendication 11, où R_4 est le radical acétyle.

13. Composé selon la revendication 11, où R_4 est un atome d'hydrogène.

14. Composé selon la revendication 10, où m est égal à zéro.

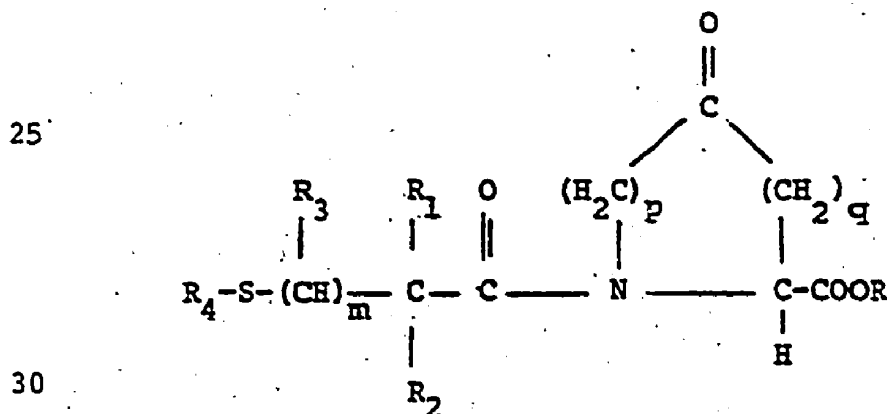
15. Composé selon la revendication 5, où R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical méthyle, et m est égal à un.

16. Composé selon la revendication 15, où R_4 est le radical acétyle.

17. Composé selon la revendication 15, où R_4 est un atome d'hydrogène.

18. Composé selon la revendication 17, qui est la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

19. Composition de traitement de l'hypertension, caractérisée en ce qu'elle comprend un porteur pharmaceutiquement acceptable et un ou plusieurs agents anti-hypertenseurs, ou bien des sels physiologiquement acceptables de ces derniers, de formule :



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

R_1 et R_3 sont choisis indépendamment entre les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur, alkylthio inférieur, $-(\text{CH}_2)_n\text{-SH}$, et halo-alkyle inférieur ;

R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

inférieur, R_2 ne pouvant être un radical alkyle inférieur que lorsque R_1 est lui-même un radical alkyle inférieur ;

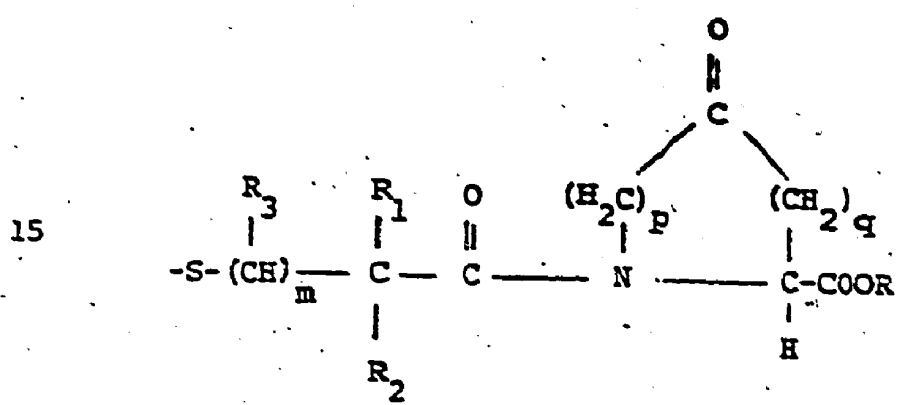
m est égal à zéro, un ou deux ;

n est égal à un, deux ou trois ;

5 p et q sont respectivement égaux à un ou deux, mais ne peuvent être tous deux égaux à deux ;

R_4 est un atome d'hydrogène, un groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse, ou bien, à condition que ni R_1 ni R_3 ne soient $-(CH_2)_n-SH$,

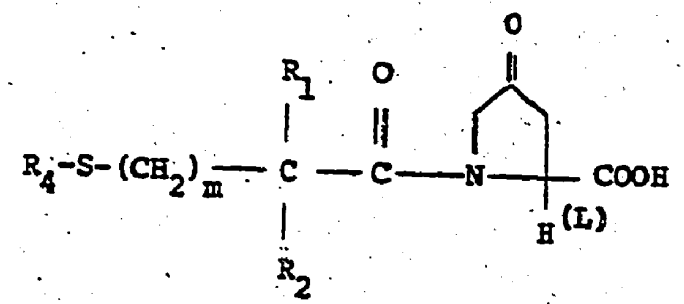
10



20

20. Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que l'agent anti-hypertenseur a pour formule :

25



30

dans laquelle R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_2 est un atome d'hydrogène et R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, méthylthio ou mercaptométhyle ;

m est égal à zéro ou un ; et

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alcanoyle

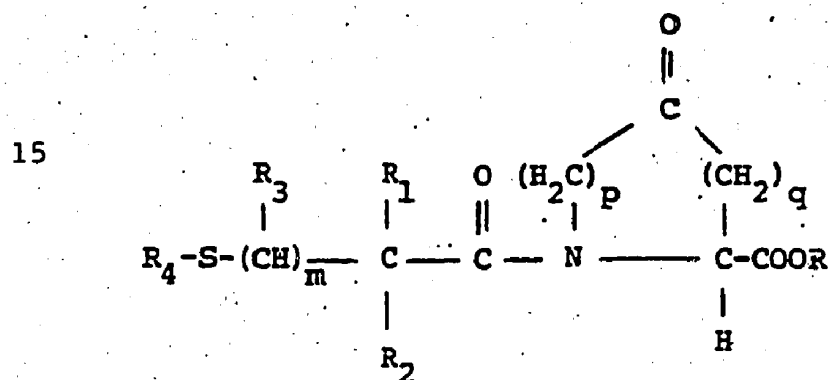
inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou le radical benzoyle.

21. Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que R_1 , R_2 et R_4 sont des atomes d'hydrogène et m est égal à un.

5 22. Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que R_1 est le radical méthyle, R_2 et R_4 sont des atomes d'hydrogène et m est égal à un.

23. Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.

10 24. Procédé de préparation d'une proline ou d'un acide pipécolique à fonction cétone, de formule :



ou bien d'un de ses sels physiologiquement acceptables, dans la formule desquels :

R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
25 inférieur ;

R_1 et R_3 sont choisis indépendamment entre les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur, alkylthio inférieur, $\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---SH}$, et halo-alkyle inférieur ;

R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
30 inférieur, R_2 ne pouvant être un radical alkyle inférieur que lorsque R_1 est lui-même un radical alkyle inférieur ;

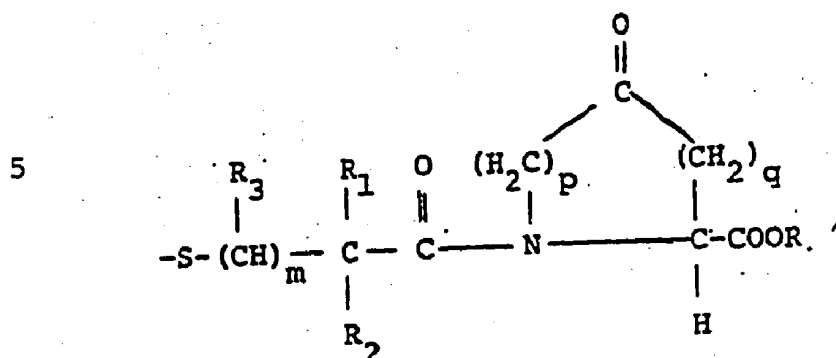
m est égal à zéro, un ou deux ;

n est égal à un, deux ou trois ;

p et q sont respectivement égaux à un ou deux, mais
35 ne peuvent être tous deux égaux à deux ; et

R_4 est un atome d'hydrogène, un groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse, un groupement protecteur pouvant être éliminé chimiquement, ou bien, à condition que ni

R_1 ni R_3 ne soient $-(CH_2)_n-SH$,

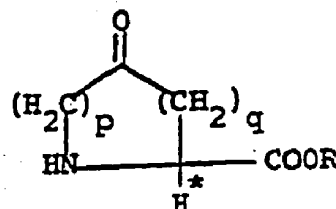


10

caractérisé en ce que :

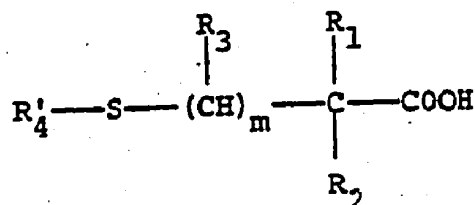
on condense une proline ou un acide pipécolique, à fonction cétone, de formule :

15

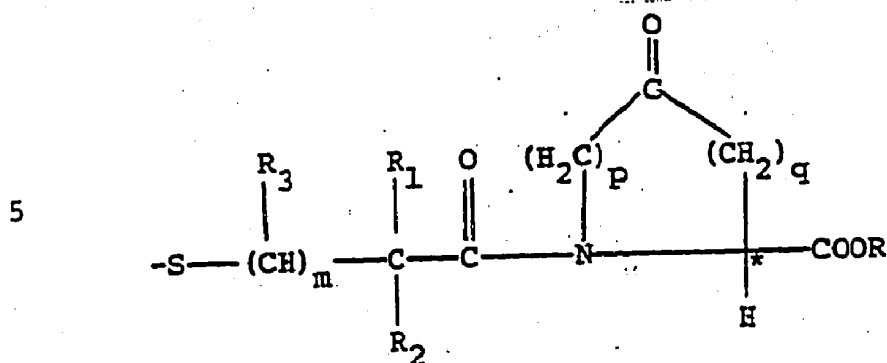


20 avec un acide ou son équivalent chimique, de formule :

25



dans laquelle R'_4 est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse ou chimiquement, pour former un produit dans lequel R_4 est un
 30 atome d'hydrogène ou un groupement protecteur pouvant être éliminé par hydrolyse ou chimiquement ; et, le cas échéant, on élimine ledit groupement protecteur, et, dans le cas où R_1 et R_3 sont autres que $-(CH_2)_n-SH$, on oxyde ledit produit dans lequel R_4 est l'hydrogène, à l'aide d'iode, pour former
 35 un produit dans lequel R_4 est :



ou bien :

10 on élimine le groupement protecteur du produit que l'on veut obtenir, dont la fonction cétone est protégée.

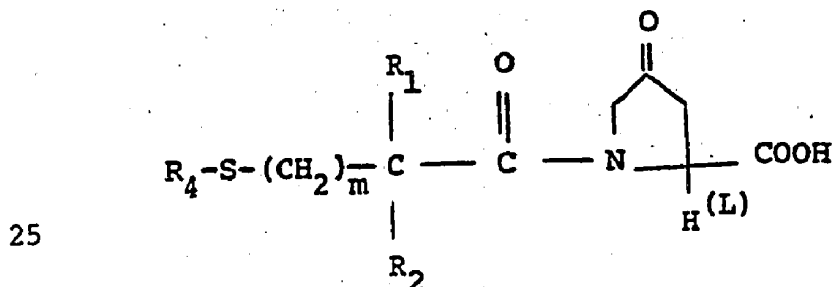
25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que p est égal à deux et q est égal à un.

26. Procédé selon la revendication 24, caractérisé 15 en ce que p est égal à un et q est égal à deux.

27. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que p et q sont tous deux égaux à un.

28. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que l'on obtient un produit de formule :

20



ou bien un sel physiologiquement acceptable de celui-ci, dans la formule duquel :

30 R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou bien R_2 est un atome d'hydrogène et R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, méthylthio ou mercaptométhyle ;

35 m est égal à zéro ou un ; et

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alcanoylé inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou le radical benzoylé.

29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé

en ce que R_1 et R_2 sont tous deux des radicaux méthyle et m est égal à un.

30. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical trifluorométhyle, et m est égal à un.

31. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical méthylthio, et m est égal à un.

32. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical mercaptométhyle, et m est égal à un.

33. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R_1 et R_2 sont tous deux des atomes d'hydrogène.

34. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce que m est égal à un.

35. Procédé selon la revendication 34, caractérisé en ce que R_4 est le radical acétyle.

36. Procédé selon la revendication 34, caractérisé en ce que R_4 est un atome d'hydrogène.

37. Procédé selon la revendication 34, caractérisé en ce que m est égal à zéro.

38. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R_2 est un atome d'hydrogène, R_1 est le radical méthyle et m est égal à un.

39. Procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce que R_4 est le radical acétyle.

40. Procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce que R_4 est un atome d'hydrogène.

41. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce que le produit obtenu est la (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-4-oxo-L-proline.

42. Dérivés mercaptoacylés de la proline et de l'acide pipécolique à fonction cétonique, leur préparation et leur utilisation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

BRUXELLES, le 21 mars 1980

P. Fon. de E.R. SQUIBB & SONS, INC.

P. Fon. du Bureau GEVERS

société anonyme