

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 21597

(54) Dérivés d'acides mercaptoacyldihydropyrazole carboxyliques, à action anti-hypertensive.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 231/06; A 61 K 31/415.

(22) Date de dépôt..... 9 octobre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA*, 25 octobre 1979, n° 38.425 et 1-4 avril 1980, n° 140.355.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 46 du 13-11-1980.

(71) Déposant : E. R. SQUIBB & SONS, INC., société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware, résidant aux EUA.

(72) Invention de : George Charles Rovnyak.

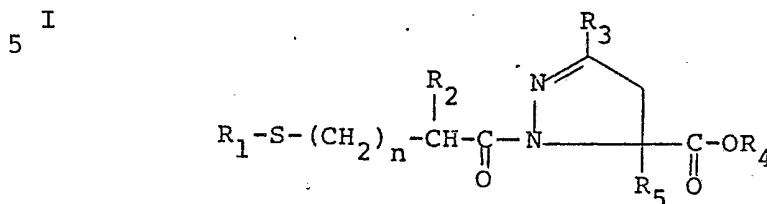
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-Roosevelt, 75008 Paris.

2^e demande divisionnaire déposée le 9 février 1981 n° 81 02488.

Dérivés d'acides mercaptoacyldihydropyrazole carboxyliques,
à action anti-hypertensive

Les composés de formule :



10

ainsi que leurs sels basiques, ont une action anti-hypertensive. Dans la formule I, et dans l'ensemble du mémoire descriptif, les symboles ont les définitions ci-dessous.

R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou arylalkyle, ou un groupement de formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_6\text{-C-} \end{array}$
 dans laquelle R₆ est un radical alkyle ou aryle ; R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou halo-alkyle ; R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, 2-furanyle, 3-furanyle, 2-thiényle, 3-thiényle, 2-, 3- ou 4-pyridyle, ou bien l'un quelconque de ces radicaux hétérocycliques, substitué par un ou deux atomes d'halogène ou radicaux alkyle ; R₄ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou arylalkyle ; R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et n est égal à 0, 1 ou 2.

Le terme "aryle", tel qu'il est utilisé dans l'ensemble du mémoire descriptif, soit en tant que tel soit en tant que partie d'un groupement plus important, désigne un radical phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène ou radicaux alkyle, alcoxy, alcanoyle, nitro, amine, alkylamine, dialkylamine, trifluorométhyle, cyano ou carboxyle. Le radical phényle est le radical aryle préféré.

Le terme "alcanoyle", tel qu'il est utilisé dans l'ensemble du mémoire descriptif, soit en tant que tel soit en tant que partie d'un groupement plus important, désigne un radical ayant de deux à neuf atomes de carbone.

Les termes "alkyle" et "alcoxy", tels qu'ils sont

utilisés dans l'ensemble du mémoire descriptif, soit en tant que tels soit en tant que parties d'un groupement plus important, désignent des radicaux ayant de un à huit atomes de carbone. Les radicaux alkyle et alcoxy ayant de un à trois
5 atomes de carbone ont la préférence.

Le terme "halogène" tel qu'il est utilisé dans l'ensemble du mémoire descriptif, soit en tant que tel soit en tant que partie d'un groupement plus important, désigne le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Les atomes d'halogène
10 préférés sont le chlore et le brome, sauf dans le cas du radical "halo-alkyle", où c'est le fluor qui est l'atome d'halogène "halo" préféré. Le radical trifluorométhyle est le radical halo-alkyle préféré.

Les composés de formule I sont utilisables comme
15 agents anti-hypertenseurs. Ils inhibent la transformation d'un décapeptide, l'angiotensine I, en angiotensine II, et ils sont donc utilisables pour réduire ou atténuer l'hypertension due à l'angiotensine. L'action d'une enzyme, la rénine, sur l'angiotensinogène, pseudoglobuline du plasma sanguin, produit
20 l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de 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 diverses espèces de mammifères, les rats et les chiens
25 par exemple. Les composés selon l'invention interviennent dans la séquence angiotensinogène → (rénine) → angiotensine I → (ETA) → 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
30 administrant une composition qui contient au moins un composé de formule I, on atténue 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 fractionnées, administrée à raison d'environ 0,1 à 100 mg par kilogramme de
35 poids corporel et par jour, de préférence d'environ 1 à 15 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, convient pour réduire la pression sanguine. La substance est de préférence administrée par voie orale, mais on peut faire appel à des

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

Les composés selon l'invention peuvent également être mis sous la forme d'associations avec un diurétique pour
5 le traitement de l'hypertension. Une association comprenant un composé selon l'invention et un diurétique peut être administrée à une dose effective qui comprend 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
10 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 envisagés pour l'emploi en association avec un composé selon l'invention sont les thiazides, par exemple le chlorothiazide, l'hydrochloro-
15 thiazide, le fluméthiazide, l'hydrofluméthiazide, le bendrofluméthiazide, le méthchlothiazide, le trichlorméthiazide, le polythiazide ou le benzthiazide, ainsi que l'acide étacrynique, le ticrynafène, la chlortalidone, le furosémide, la muzolimine, le bumétanide, le triamtérène, l'amiloride
20 et la spironolactone, ainsi que les sels de ces mêmes composés.

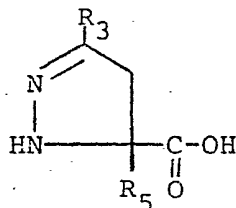
Les composés de formule I peuvent être mis, en vue de leur emploi pour la réduction de la pression sanguine, sous la forme de compositions telles que comprimés, capsules ou élixirs en vue de l'administration orale ou bien sous la forme
25 de solutions ou de suspensions stériles en vue de l'administration parentérale. On formule d'environ 100 à 500 mg d'un composé ou d'un mélange de composés de formule I avec un véhicule, un porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc.,
30 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 doit être telle que l'on obtient une posologie convenable dans l'intervalle indiqué.

35 On peut obtenir les composés selon l'invention en faisant réagir un amino-acide de formule :

4

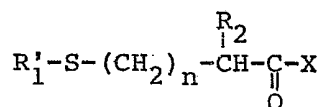
II

5



avec un petit excès d'un halogénure de mercapto-acyle de formule :

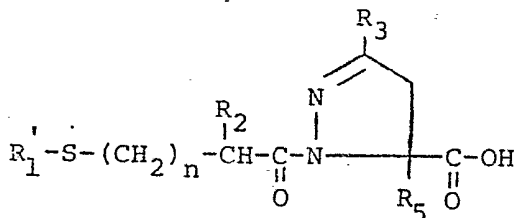
10 III



dans laquelle R'_1 est un radical alkyle, aryle ou arylalkyle,

15 ou un groupement de formule $\overset{\overset{O}{||}}{alkyl-C-}$ ou $\overset{\overset{O}{||}}{aryl-C-}$, et X est un atome de chlore ou de brome, pour obtenir les produits correspondants de formule I dans lesquels R_1 est autre que l'hydrogène et R_4 est un atome d'hydrogène, c'est-à-dire des composés de formule :

20 IV

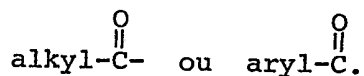


25

On mène de préférence la réaction dans un mélange de solvants à deux phases tel que le mélange eau-éther ou eau-acétate
 30 d'éthyle, en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin ou un carbonate de métal alcalin. Les conditions de la réaction ne sont pas cruciales, mais on obtiendra des rendements plus favorables si l'on mène la réaction en tenant compte des paramètres suivants. Le rapport de l'acide
 35 de formule II à l'halogénure de mercapto-acyle de formule III sera de préférence compris entre 1:1,1 et 1:1,5, et au mieux entre 1:1,1 et 1:1,2. On peut ajouter un supplément de base dans la mesure du nécessaire pour maintenir le pH du mélange

réactionnel entre 7,5 et 8,5 environ. Ou bien, au lieu de l'halogénure d'acyle de formule II, on peut utiliser un anhydride mixte ou un agent de condensation.

On peut préparer les composés de formule I dans lesquels R_1 et R_4 sont tous deux des atomes d'hydrogène, par désacylation des composés correspondants de formule IV dans lesquels R'_1 est un groupement de formule



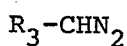
L'hydrolyse du groupement acylthio peut se faire par traitement avec une base aqueuse, par exemple l'ammoniaque ou un hydroxyde de métal alcalin.

On peut obtenir les composés de formule I dans lesquels R_4 est un radical alkyle ou arylalkyle en traitant l'acide correspondant de formule I par le diazoalcane approprié ou par l'alcool approprié, en présence d'un agent déshydratant tel que le dicyclohexylcarbodiimide, et d'un catalyseur tel que la diméthylaminopyridine. Ou bien, on peut d'abord transformer un acide de formule I en un halogénure d'acide puis faire réagir ce dernier avec l'alcool approprié en présence d'un accepteur d'acide, par exemple une base organique telle que la triéthylamine.

Les composés selon l'invention dans lesquels R_4 est un atome d'hydrogène forment des sels basiques avec diverses bases minérales et organiques, et ces sels entrent également dans le champ d'application de l'invention. Ces sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins comme les sels de sodium et de potassium (qui ont la préférence), les sels de métaux alcalino-terreux comme les sels de calcium et de magnésium, les sels formés avec des bases organiques, par exemple le sel de dicyclohexylamine, le sel de benzathine, le sel de N-méthyl-D-glucamine, les sels d'hydrabamine, les sels formés avec des amino-acides comme l'arginine, la lysine, etc. Les sels non toxiques et physiologiquement acceptables ont la préférence, mais d'autres sels sont également utilisables, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

Les amino-acides de formule II dans lesquels R_3 est

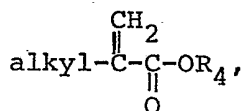
un atome d'hydrogène ou un radical alkyle sont des composés nouveaux, et en tant que tels ils font partie intégrante de l'invention. Ces amino-acides de formule II dans lesquels R_5 est un radical alkyle peuvent être préparés par un procédé en deux étapes. La cyclo-addition d'un diazoalcane de formule V



et d'un ester acrylique de formule :

VI

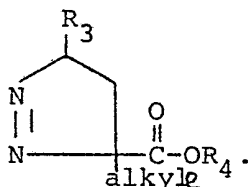
10



donne un dérivé de 1-pyrazoline ayant pour formule :

VII

15

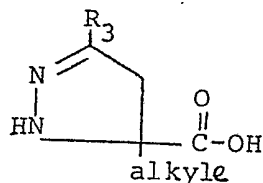


20

On peut réaliser la tautomérisation et l'hydrolyse d'un composé de formule VII en un dérivé de 2-pyrazoline ayant pour formule :

VIII

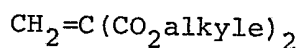
25



30 en traitant d'abord le dérivé de 1-pyrazoline par de l'acide chlorhydrique gazeux dans de l'éther, puis en traitant par l'acide chlorhydrique.

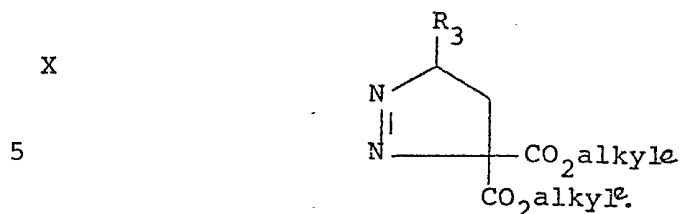
On peut préparer les amino-acides de formule II dans lesquels R_5 est un atome d'hydrogène en faisant réagir un composé de formule :

IX



avec un diazoalcane de formule V, pour obtenir un composé de

formule :



Le traitement d'un composé de formule X par l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther, suivi d'un chauffage du chlorhydrate de 2-pyrazoline résultant à 60-80°C environ dans de l'acide chlorhydrique, donne un dérivé de 2-pyrazoline ayant pour formule :



On peut préparer les acides 4,5-dihydro-3-hétérocyclique-1H-pyrazole-5-carboxyliques de formule II dans lesquels R_3 est un radical hétérocyclique autre que le radical pyridyle, en utilisant le mode opératoire décrit dans Ann. Pharm. Fr., 36, 67 (1978). Comme décrit dans cette référence, on peut traiter un dérivé d'acide acrylique par un équivalent d'hydrazine et un équivalent de potasse dans de l'éthanol aqueux au reflux pendant deux heures, puis acidifier le mélange résultant pour obtenir un composé de départ de formule II. Dans certains cas, le méthanol anhydre est supérieur à l'éthanol aqueux comme milieu réactionnel. On peut obtenir les dérivés de l'acide acrylique qui sont requis pour la préparation en faisant réagir l'acide glyoxylique avec la cétone appropriée ayant pour formule :

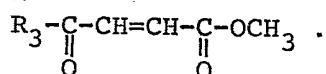


Pour préparer les acides 4,5-dihydro-3-hétérocyclique-1H-pyrazole-5-carboxyliques de formule II dans lesquels R_3 est un radical pyridyle, on fait subir à une acétyl pyridine (2-,

3-, ou 4-, facultativement substituée par un ou deux atomes d'halogène ou radicaux alkyle) une bromation en α pour obtenir la bromométhyl pyridyl cétone correspondante. Un mode opératoire exemplaire pour la bromation est donné dans

- 5 J. Org. Chem., 24, 872 (1959). La réaction d'une bromométhyl pyridyl cétone avec le réactif de Wittig approprié donne un ester méthylique d'acide acrylique ayant pour formule :

XIII



10

Un mode opératoire exemplaire pour cette réaction est donné dans Chem. Ber., 96, 465 (1963). L'hydrolyse d'un ester méthylique de formule XIII donne le dérivé d'acide acrylique
15 correspondant, que l'on peut faire réagir avec l'hydrazine et la potasse dans de l'éthanol aqueux (comme décrit ci-dessus) pour obtenir un acide 4,5-déhydro-3-hétérocyclique-1H-pyrazole-5-carboxylique de formule II.

On prépare les halogénures de mercapto-acyle de
20 formule III par des procédés connus dans la technique ; voir par exemple Arkiv. Kimi. Mineral. Geol., 14A (7), 1940 ; J. Chem. Soc. 2016 (1970) ; J.A.C.S., 69, 2328 (1947) ; et J.A.C.S., 69, 2334 (1947) ; J. Med. Chem., 7, 3 (1964) ; et J. Chem. Soc., 1371 (1954).

25 Les composés de formule I contiennent chacun au moins un atome de carbone asymétrique et existent en conséquence sous des formes stéréoisomères ou bien sous forme de mélanges racémiques. Le mode de synthèse décrit ci-dessus peut faire appel au racémate ou à l'un des énantiomères comme
30 produit de départ. Quand c'est le racémate que l'on utilise comme produit de départ dans le mode de synthèse, les stéréoisomères obtenus dans le produit peuvent être séparés par une cristallisation fractionnée classique du mélange de sels diastéréoisomères formé, par exemple à l'aide d'une amine
35 optiquement active. On présume que l'activité des produits racémiques est due principalement à l'isomère S par rapport à l'atome de carbone de l'amino-acide, et en conséquence c'est cet isomère que l'on préfère.

Les exemples suivants sont des formes de réalisation spécifiques de l'invention.

EXEMPLE 1

Acide (\pm)-3-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-

5 1H-pyrazole-5-carboxylique

A) Acide 4-(2-furanyl)-4-oxo-2-buténoïque

On chauffe à 125-135°C pendant cinq heures environ un mélange de 14,8 g d'acide glyoxylique (dans 18,5 cm³ d'eau) et de 22 g de 2-acétylfuranne ; on élimine l'eau à mesure
10 qu'elle se forme, à l'aide d'un tube de Dean-Stark. La masse cristallise en 16 heures environ et on la dissout dans 600 cm³ d'acétate d'éthyle, puis on l'extrait dans 600 cm³ de carbonate de sodium à 10 %. On traite la solution aqueuse par du charbon actif et un adjuvant de filtration, puis on la
15 filtre. On la rend fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 % et on extrait à l'acétate d'éthyle le solide qui précipite. On sèche sur du sulfate de magnésium la couche acétate d'éthyle et on élimine l'acétate d'éthyle pour obtenir un résidu solide que l'on dissout dans 100 cm³ d'acétonitrile
20 chaud et que l'on laisse refroidir pendant 16 heures environ. On filtre le solide pour obtenir 7,2 g du composé du titre, point de fusion 153-155°C.

B) Acide (\pm)-3-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique

On dissout 660 mg de potasse dans 25 cm³ de méthanol et on ajoute 1,66 g d'acide 4-(2-furanyl)-4-oxo-2-buténoïque. On ajoute ensuite 320 mg d'hydrazine et on met la solution au reflux pendant deux heures. On élimine le méthanol et on dissout le résidu visqueux dans 50 cm³ d'eau. On rend la
30 solution fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 % et il se forme un précipité. On filtre rapidement le solide pour obtenir 1,2 g du composé du titre, point de fusion 185-190°C (décomposition).

C) Acide (\pm)-1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-3-(2-furanyl)-
35 4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique

On dissout 4,5 g d'acide (\pm)-3-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique dans 200 cm³ d'eau contenant 1,38 g de carbonate de sodium (pH 9,4) à 10°C. On ajoute

simultanément 4,15 g de chlorure de 3-(acétylthio)propionyle et une solution de carbonate de sodium à 20 %, en maintenant le pH entre 8,5 et 9,4 et la température à 10°C. On agite le mélange réactionnel final (pH 9,7) à la température ambiante pendant deux heures et on l'extrait à l'acétate d'éthyle (on jette la couche acétate d'éthyle), et on rend la couche aqueuse fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 %. Il se forme un précipité que l'on extrait immédiatement à l'acétate d'éthyle. On sèche la couche acétate d'éthyle et on élimine l'acétate d'éthyle pour obtenir 4,5 g d'une substance cristalline que l'on ne peut recristalliser.

D) Acide (\pm)-3-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On agite 12 cm³ d'ammoniaque sous azote à 10°C pendant 30 minutes, après quoi on ajoute 4,3 g d'acide (\pm)-1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-3-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique. On agite la solution résultante pendant 2,5 heures environ sous azote. On extrait la solution à l'acétate d'éthyle (on jette la couche acétate d'éthyle), puis on la rend fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 %. Il se forme une huile que l'on extrait avec 150 cm³ d'acétate d'éthyle. On extrait la couche aqueuse avec deux fractions supplémentaires de 150 cm³ d'acétate d'éthyle. On extrait les couches organiques réunies avec 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche sur du sulfate de magnésium. On élimine le solvant pour obtenir 3,7 g d'un résidu semi-cristallin que l'on triture avec de l'éther pour obtenir 2,3 g d'un produit fondant à 121-123°C. Ce produit ne cristallisait pas facilement dans les différents solvants que l'on a essayés.

Analyse calculée pour C₁₁H₁₂N₂O₄S:

N, 10,44 ; C, 49,24, H, 4,51 ; S, 11,95

SH, 100 %

trouvée : N, 10,14 ; C, 49,39 ; H, 4,59 ; S, 11,43 ;

SH, 99 %.

EXEMPLE 2

Acide (\pm)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

A) Acide 4-(2-thiényle)-4-oxocrotonique

On chauffe à 125°C en agitant un mélange à deux phases de 18 g d'acide glyoxylique (solution à 80 % d'acide glyoxylique dans l'eau) et de 25,2 g de 2-acétylthiophène, et on poursuit le chauffage et l'agitation pendant 5 heures environ. Il se forme une solution limpide à 115°C, et on élimine l'eau formée au moyen d'un appareil de Dean-Stark. Au refroidissement, le résidu se solidifie. On le dissout dans 100 cm³ d'éther et on l'extrait avec 150 cm³ d'une solution à 20 % de carbonate de sodium. On traite cette solution aqueuse par du charbon actif, on la filtre, et on la rend fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 %. On filtre le solide et on le dissout dans environ un litre d'éther. On sèche la couche étherée sur du sulfate de magnésium et on élimine l'éther pour obtenir 19,1 g du composé du titre, point de fusion 139-142°C.

B) Acide (+)-4,5-dihydro-3-(2-thiényle)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On dissout 3,3 g de potasse dans 100 cm³ de méthanol et on ajoute 9,1 g d'acide 4-(2-thiényle)-4-oxocrotonique. A la solution résultante on ajoute 2 g d'hydrazine et on met la solution au reflux pendant deux heures. On élimine le méthanol et on dissout le résidu visqueux dans 80 cm³ d'eau. On rend la solution fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 %, et il se forme un précipité. On filtre ce précipité et on le sèche à l'air pour obtenir 8,1 g du composé du titre, point de fusion 163-165°C (décomposition). Après recristallisation dans l'éthanol, le composé a un point de fusion constant à 171-173°C (décomposition).

C) Acide (+)-1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyle]-4,5-dihydro-3-(2-thiényle)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On dissout 1,38 g d'acide (+)-4,5-dihydro-3-(2-thiényle)-1H-pyrazole-5-carboxylique dans du carbonate de sodium aqueux à pH 8,6. On abaisse la température à 5°C et on ajoute simultanément 4,15 g de chlorure de 3-(acétylthio)-propionyle et une solution à 25 % de carbonate de sodium, en maintenant le pH entre 8 et 9. Le pH final est de 8,9 et on

agite le mélange réactionnel pendant deux heures à la température ambiante. On l'extrait ensuite à l'acétate d'éthyle et on jette la couche acétate d'éthyle. On rend la couche aqueuse fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 % et on extrait le précipité caoutchouteux avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la couche acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on élimine l'acétate d'éthyle pour obtenir un résidu visqueux (7,2 g) que l'on triture avec de l'éther pour obtenir 5,1 g d'une substance dont le point de fusion est de 127-130°C (décomposition). Après recristallisation dans du CH₃CN (très soluble), le point de fusion est constant à 134-136°C (décomposition).

D) Acide (+)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On ajoute 4,7 g d'acide (+)-1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-4,5-dihydro-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique à une solution refroidie de 12 cm³ d'ammoniaque, et on agite le mélange à 10°C sous azote pendant deux heures. Une solution limpide se forme après dix minutes d'agitation environ. On lave la couche aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (on jette les eaux de lavage) et on rend la couche aqueuse fortement acide avec de l'acide chlorhydrique à 20 %, en présence d'acétate d'éthyle. On extrait la couche aqueuse avec deux fractions supplémentaires de 150 cm³ d'acétate d'éthyle, et on sèche sur sulfate de magnésium les couches organiques réunies. On élimine le solvant, ce qui donne 3,2 g de produit, point de fusion 138-140°C.

Analyse calculée pour C₁₁H₁₂N₂O₃S₂ :

N, 9,85 ; C, 46,46 ; H, 4,26 ; S, 22,55 ;
SH 100 %.

trouvée : N, 9,65 ; C, 46,79 ; H, 4,34 ; S, 22,35 ;
SH 99,9 %.

EXEMPLE 3

Acide (+)-3-(2-thiényl)-4,5-dihydro-1-[D,L-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique

A) Acide D,L-[3,3,3-trifluoro-2-[4-(méthoxy)benzylthio-méthyl]]propionique

On agite à 100-110°C pendant une heure un mélange pur

de 3,9 g d'acide 2-(trifluorométhyl)acrylique [préparé selon les modes opératoires décrits dans J. Med. Chem., 7, 3 (1964) et J. Chem. Soc., 1371 (1954)] et de 4,3 g de 4-méthoxybenzylthiol. Le mélange se solidifie à la température ambiante. La
5 recristallisation dans le cyclohexane donne 6,8 g du composé du titre, point de fusion 72-74°C.

B) Acide (⁺)-4,5-dihydro-1-(benzyloxycarbonyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

A un mélange agité de 9,8 g d'acide (⁺)-4,5-
10 dihydro-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique (voir l'Exemple 2B) et de 13,8 g de carbonate de potassium dans 80 ml d'eau et 40 ml d'acétone, on ajoute lentement 9,3 g de chloroformiate de benzyle dissous dans 50 ml d'acétone, en maintenant la température du mélange à 10-15°C à l'aide d'un
15 bain de glace. Après agitation à la température ambiante pendant deux heures, on dilue le mélange avec un volume égal d'eau et on le lave deux fois à l'éther. On ajuste à pH 3,0, avec de l'acide chlorhydrique 6N, la couche aqueuse, qui contient un peu de matières solides, et on la refroidit et on
20 la filtre pour obtenir le composé du titre.

C) Ester tertio-butylique de l'acide (⁺)-4,5-dihydro-1-(benzyloxycarbonyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On agite dans un récipient sous pression, pendant 16
25 heures environ, un mélange de 6,6 g d'acide (⁺)-4,5-dihydro-1-(benzyloxycarbonyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique, de 5 ml d'isobutylène, de 25 ml d'éther et de 0,25 ml d'acide sulfurique concentré. On décomprime le récipient de réaction (-10°C) et on lave son contenu avec une solution aqueuse de
30 soude refroidie dans la glace. On sèche la fraction organique sur du sulfate de magnésium anhydre et on la concentre sous vide pour obtenir le composé du titre.

D) Ester tertio-butylique de l'acide (⁺)-4,5-dihydro-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

35 On hydrogène sous la pression atmosphérique, jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse, une solution de 5,0 g d'ester tertio-butylique d'acide (⁺)-4,5-dihydro-1-(benzyloxycarbonyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique dans

75 ml d'éthanol contenant 0,5 g de palladium à 5 % sur charbon. On élimine le catalyseur par filtration sur de la "CELITE", et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir le composé du titre.

- 5 E) Ester tertio-butylique de l'acide (\pm)-3-(2-thiényl)-4,5-dihydro-1-[3,3,3-trifluoro-2-[4-(méthoxy)benzylthio-méthyl]-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique

On agite à 0°C un mélange de 2,94 g d'acide D,L-[3,3,3-trifluoro-2[4-(méthoxy)benzylthiométhyl]]propionique et de 2,52 g d'ester tertio-butylique d'acide (\pm)-4,5-dihydro-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique dans 500 ml de dichlorométhane, et on traite le mélange résultant par 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 30 minutes, on retire le bain de refroidissement et on poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 16 heures environ. On sépare les solides par filtration et on lave le filtrat avec du bicarbonate de sodium à 5 %, du bisulfate de potassium à 5 % et de la saumure saturée, et on le sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. L'élimination du solvant donne le composé du titre.

- F) Acide (\pm)-3-(2-thiényl)-4,5-dihydro-1-[D,L-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique

On refroidit à 0°C dans un bain de glace une solution de 3,6 g d'ester tertio-butylique d'acide (\pm)-3-(2-thiényl)-4,5-dihydro-1-[3,3,3-trifluoro-2-[4-(méthoxy)benzylthiométhyl]-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique et de 10 ml d'anisole, puis on ajoute 100 ml d'acide trifluoracétique, suivis par 2,3 g d'acétate mercurique. On retire le bain de glace et on agite le mélange à la température ambiante pendant une heure. Après concentration sous vide, on triture le résidu avec un mélange d'éther et de pentane et on met le solide obtenu en suspension dans de l'eau puis on le sature d'acide sulfhydrique gazeux (10 minutes). On sépare le solide résultant en suspension par filtration sur de la "CELITE". La lyophilisation permet d'obtenir le produit recherché.

EXEMPLE 4

Acide (⁺)-3-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

- 5 A) Ester méthylique de l'acide 4-(2-pyridyl)-4-oxo-2-buténoïque

On traite une solution de 33,4 g de carbométhoxyméthylène triphénylphosphine [Helv. Chim. Acta. 40, 1242 (1957)] dans 500 ml de benzène sec, sous azote, par 10 g de 2-(bromacétyl)pyridine, et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant deux heures. On refroidit ensuite le mélange réactionnel et on le filtre pour séparer le bromure de carbométhoxyméthyl triphénylphosphonium. On traite le filtrat, qui contient de la triphénylphosphine, par du bromacétate de méthyle, et on chauffe à la température de reflux pendant deux heures. Le refroidissement et la filtration permettent d'éliminer encore du sel de phosphonium. On concentre le filtrat sous vide, ce qui donne le composé du titre.

- B) Acide 4-(2-pyridyl)-4-oxo-2-buténoïque

20 On agite un mélange de 15 g d'ester méthylique d'acide 4-(2-pyridyl)-4-oxo-2-buténoïque dans 50 ml de chloroforme avec 3,14 g de soude dans 50 ml d'eau, pendant 5 heures à la température ambiante. On sépare la couche aqueuse, on la lave avec du chloroforme et on l'acidifie avec 4,71 g d'acide acétique, ce qui donne le composé du titre.

- 25 C) Acide (⁺)-3-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique

On dissout 3,29 g de potasse dans 250 ml de méthanol et on ajoute 8,85 g d'acide 4-(2-pyridyl)-4-oxo-2-buténoïque. On ajoute ensuite 1,6 g d'hydrazine et on chauffe la solution à la température de reflux pendant 5 heures. On élimine le solvant sous vide et on dissout le résidu dans 50 ml d'eau puis on le traite par 3,0 g d'acide acétique, ce qui donne le composé du titre.

- 35 D) Acide (⁺)-1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-3-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique

On dissout 3,82 g d'acide (⁺)-3-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique dans 100 ml d'eau contenant

2,12 g de bicarbonate de sodium à 10°C. On ajoute
simultanément 3,9 g de chlorure de 3-(acétylthio)propionyle
dans 15 ml d'éther et une solution de carbonate de sodium à
20 % ; on maintient le pH entre 7,5 et 8,5. On agite ensuite
5 le mélange réactionnel à la température ambiante pendant deux
heures et on l'extrait à l'éther (on jette la couche étherée).
On acidifie la couche aqueuse avec de l'acide acétique et on
l'extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. On sèche
l'extrait sur du sulfate de magnésium anhydre et on le
10 concentre sous vide, ce qui donne le composé du titre.

E) Acide (\pm)-3-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On agite 12 ml d'ammoniaque 7N à 0-5°C sous argon et
on ajoute 3,5 g d'acide (\pm)-1-[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-3-
15 (2-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique. On agite
la solution résultante pendant deux heures sous argon puis on
l'extrait à l'acétate d'éthyle (on jette la couche acétate
d'éthyle). On acidifie la couche aqueuse avec de l'acide
acétique et on l'extrait à l'acétate d'éthyle (trois fractions
20 de 50 ml). On lave les couches organiques réunies avec de la
saumure saturée, on les sèche sur du sulfate de magnésium
anhydre et on les concentre sous vide pour obtenir le composé
du titre.

EXEMPLES 5 à 8

25 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1,
parties A, B et C, mais en remplaçant le 2-acétylfuranne par
le composé de la colonne I ci-dessous et le chlorure de 3-
(acétylthio)propionyle par le chlorure d'acide de la colonne
II ci-dessous, on obtient le composé de la colonne III ci-
30 dessous.

<u>Colonne I</u>	<u>Colonne II</u>	<u>Colonne III</u>
5. 2-acétyl-3-méthylthiophène	Chlorure de 3-(acétylthio)-2-éthylpropionyle	Acide (\pm) -1-[3-(acétylthio)-2-éthyl-1-oxopropyl]-4,5-dihydro-3-(3-méthyl-2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique
6. 2-acétyl-5-chlorothiophène	Chlorure de 3-(benzoylthio)-2-méthylpropionyle	acide (\pm) -1-[3-(benzoylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-3-(5-chloro-2-thiényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique
7. 2-acétyl-5-méthylfuranne	Chlorure de 3,3,3-trifluoro-2-[4-(méthoxy)benzylthio-méthyl]propionyle _f	Acide (\pm) -1-[3,3,3-trifluoro-2-[4-(méthoxy)benzylthiométhyl]-4,5-dihydro-3-(5-méthyl-2-furanyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique
8. 2-bromo-3-acétylfuranne	Chlorure de 3-(acétylthio)-2-méthylpropionyle	Acide (\pm) -1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-3-(2-bromo-3-furanyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique

EXEMPLES 9 à 12

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 4, mais en remplaçant la 2-(bromacétyl)pyridine par le composé de la colonne I ci-dessous et le chlorure de 3-(acétylthio)-
5 propionyle par le composé de la colonne II ci-dessous, on obtient le composé de la colonne III ci-dessous.

<u>Colonne I</u>	<u>Colonne II</u>	<u>Colonne III</u>
9. 3-(bromacétyl)pyridine	Chlorure de 3-(acétylthio)-2-méthylpropionyle	Acide (\pm)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-3-(3-pyridyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique
10. 4-(bromacétyl)pyridine	Chlorure de 3-(benzylthio)-2-éthylpropionyle	Acide (\pm)-4,5-dihydro-1-(2-éthyl-3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(4-pyridyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique
11. 2-bromacétyl-4-méthylpyridine	Chlorure d'(acétylthio)-acétyle	Acide (\pm)-4,5-dihydro-1-(2-mercapto-1-oxoéthyl)-3-(4-méthyl-2-pyridyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique
12. 2-bromacétyl-4-chloropyridine	Chlorure de 4-(acétylthio)-butyryle	Acide (\pm)-3-(4-chloro-2-pyridyl)-4,5-dihydro-1-(4-mercapto-1-oxobutyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

EXEMPLE 13

Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique

A) Acide diéthyl-3,4-dihydro-5H-pyrazole-5,5-dicarboxylique

5 On traite une solution de 29,3 g d'éthylène-malonate de diéthyle dans 300 ml d'éther par du diazométhane éthéré jusqu'à ce qu'une légère couleur jaune persiste. On élimine l'excès de diazométhane au bain-marie, puis on concentre la solution sous vide pour obtenir 32,5 g du composé
10 du titre sous la forme d'une huile.

Analyse calculée pour $C_9H_{14}N_2O_4$: C, 50,45 ; H, 6,58 ;
N, 13,08.

trouvée : C, 50,34 ; H, 6,61 ;
N, 12,90.

15 B) Chlorhydrate d'acide diéthyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5,5-dicarboxylique

On traite une solution froide de 32,5 g d'acide diéthyl-3,4-dihydro-5H-pyrazole-5,5-dicarboxylique dans 250 ml d'éther, par un léger excès d'acide chlorhydrique
20 gazeux. Le produit apparaît sous la forme d'une huile, et cristallise lentement par repos à la température ambiante pendant plusieurs heures, en donnant 31,2 g du chlorhydrate du titre, point de fusion 90-94°C.

Analyse calculée pour $C_9H_{14}N_2O_4 \cdot HCl$: C, 43,12 ; H, 6,03 ;
25 N, 11,17.

trouvée : C, 43,17 ; H, 6,08 ;
N, 11,21.

C) Acide 4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique

On agite et on chauffe à 70-75°C (bain d'huile)
30 une solution de 18,5 g de chlorhydrate d'acide diéthyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5,5-dicarboxylique dans 72 ml d'acide chlorhydrique 1,07N jusqu'à ce que le dégagement de gaz carbonique cesse (6 heures). On refroidit la solution et on fait évaporer l'eau sous vide pour obtenir 12,0 g d'un résidu
35 visqueux.

Pour éliminer l'acide chlorhydrique du produit brut ci-dessus, on en fait lentement passer une solution aqueuse dans une colonne de 100 ml de résine "Dowex 50W-X8" (H^+),

de granulométrie comprise entre 297 et 840 microns. On met de côté les fractions initiales, qui sont fortement acides, en vue de leur purification ultérieure sur de la résine régénérée. On traite la colonne neutre par de l'ammoniaque 5 3N. L'évaporation de l'éluat donne 4,8 g d'acide pur. On obtient 1,5 g supplémentaire d'une substance similaire à partir des fractions acides décrites ci-dessus (il est possible de réduire de manière significative le volume des fractions acides initiales par mise en suspension discontinue prolongée 10 d'une partie de la résine avec le chlorhydrate aqueux avant de mettre la résine dans la colonne).

On place une solution de cette substance dans une petite quantité de méthanol sur sept plaques de préparation (Merck 2 mm) et on la développe dans du méthanol (6 heures). 15 Des trois zones d'absorption des rayons ultra-violetts qui sont détectées, c'est la partie centrale qui contient le produit voulu, que l'on obtient par extraction au méthanol donnant 3,45 g du composé du titre sous la forme d'une huile. D) Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique 20

On combine l'acide ci-dessus avec 1,5 g d'un produit obtenu de la même manière et on dissout le tout dans 40 ml d'eau. On élève le pH à 8,0 à l'aide de soude 1N. On ajoute un égal volume d'acétate d'éthyle et on agite le 25 mélange en même temps que l'on ajoute goutte à goutte une solution de 9,0 g de chlorure de D-3-(acétylthio)-2-méthylpropionyle dans 20 ml d'acétate d'éthyle. On maintient le pH entre 7,5 et 8,0 à l'aide de soude 6N pendant cette addition, qui dure une heure. L'addition une fois terminée, le pH 30 continue à descendre et on le maintient dans l'intervalle optimal en ajoutant continuellement de la soude. Au bout de 6 heures, on met fin à la réaction en séparant l'acétate d'éthyle et en traitant la partie aqueuse par de l'acide chlorhydrique 3N jusqu'à pH 2,0. L'extraction de l'huile 35 résultante à l'acétate d'éthyle donne 6,6 g de produit pur.

On obtient davantage de produit en réunissant la couche acétate d'éthyle initiale à la solution aqueuse extraite et en traitant le tout par de la soude 6N jusqu'à pH

8,0. On ajoute progressivement 2,0 g supplémentaires de chlorure d'acide et on maintient le pH de la réaction entre 7,5 et 8,0 pendant 7 heures en ajoutant la quantité nécessaire de base. Le processus d'élaboration donne 3,1 g de substance 5 ayant les mêmes valeurs R_f que la première fraction.

On répète le mode opératoire ci-dessus une troisième fois (6 heures) sans ajouter de chlorure d'acide. Le rendement de produit impur est de 1,6 g. On réunit les trois fractions.

10 On dissout une petite quantité de cette substance dans de l'acétate d'éthyle et on la traite par une quantité équivalente de 1-adamantanamine. La retransformation du sel résultant en l'acide donne un produit homogène.

Sur la base de ce résultat, on dissout 11,1 g de 15 l'acide acylé impur dans 150 ml d'acétate d'éthyle et on le traite par 6,5 g de 1-adamantanamine. Le sel d'amine précipite immédiatement en donnant 13,1 g d'une substance incolore, point de fusion 167-169°C, $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (MeOH). L'analyse CCM d'une petite quantité de cette substance qui est 20 transformée en l'acide libre montre qu'aucune purification n'a eu lieu, et que la formation du sel d'adamantanamine peut être éliminée de l'élaboration ultérieure. On dissout ensuite 13,1 g du sel d'amine dans 25 ml d'acide chlorhydrique 3N et on l'extrait deux fois au chloroforme. On réunit les extraits, 25 on les sèche et on les concentre pour obtenir 10,7 g d'un mélange semi-solide cireux. On répartit également une solution de cette substance dans 15 ml de méthanol sur dix plaques de gel de silice ("Uniplate") de 18 cm x 18 cm et 2 mm d'épaisseur, et on la développe dans un mélange de 1:1 de méthanol et 30 d'acétate d'éthyle. Des deux fractions absorbant les rayons ultra-violets, celle qui se déplaçait le plus rapidement contenait 5,7 g d'impuretés, et celle qui se déplaçait le plus lentement contenait 3,8 g d'un solide de couleur crème, point de fusion 170-175°C. On obtient les deux produits par 35 extraction au méthanol.

L'analyse élémentaire du solide ci-dessus montre qu'il s'agit du sel d'adamantanamine de l'acide. Une solution de cette substance dans 9 ml d'acide chlorhydrique 3N à la

température ambiante forme progressivement 0,84 g d'un solide incolore, point de fusion 100-102°C, $[\alpha]_{20}^D = -180^\circ$ (MeOH). On traite cette substance par 6 ml de chlorure de méthylène chaud, on la dilue avec 15 ml d'éther et on la maintient à 5°C pendant une heure. Après filtration pour éliminer le gel de silice, on dilue le filtrat avec 15 ml d'éther et on le refroidit à 5°C pendant trois heures pour obtenir 0,04 g de solide, point de fusion 240-245°C. On concentre sous vide le filtrat provenant de la purification précédente, pour obtenir 0,70 g d'un solide incolore, point de fusion 100-102°C, $[\alpha]_{20}^D = -183^\circ$ (MeOH). La cristallisation dans 4,5 ml d'eau chaude donne 0,56 g du produit voulu, point de fusion 104-106°C, $[\alpha]_{20}^D = -205^\circ$ (MeOH).

Analyse calculée pour $C_{10}H_{14}N_2O_4S \cdot H_2O$: C, 43,46 ; H, 5,83 ; N, 10,14 ;
trouvée : C, 43,91 ; H, 5,74 ; N, 9,96.

EXEMPLE 14

Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxo-propyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On agite dans une atmosphère d'argon pendant une heure à la température ambiante une solution de 0,56 g d'acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique dans 5 ml d'ammoniaque 6N froide. On extrait cette solution à l'acétate d'éthyle et on la traite par de l'acide chlorhydrique 3N jusqu'à pH 2. On extrait le produit deux fois à l'acétate d'éthyle, on le sèche et on le concentre en une huile qui se solidifie lentement pendant son entreposage à 5°C. On sèche cette substance sous vide à 85°C pendant plusieurs heures pour éliminer une quantité modérée de chlorure d'ammonium. Le rendement de produit est de 0,28 g, point de fusion 108-110°C, $[\alpha]_{20}^D = -171^\circ$.

Analyse calculée pour $C_8H_{12}N_2O_3S$: C, 44,42 ; H, 5,59 ; N, 12,95 ; S, 14,82 ;
trouvée : C, 44,15 ; H, 5,71 ; N, 12,88 ; S, 14,56.

EXEMPLES 15 à 17

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 13, mais en remplaçant le diazométhane par le composé indiqué dans la colonne I ci-dessous et le chlorure de D-3-(acétylthio)-2-5 méthylpropionyle par le composé indiqué dans la colonne II ci-dessous, on obtient le composé indiqué dans la colonne III ci-dessous.

Colonne I

Colonne II

Colonne III

15. diazoéthane

Chlorure de D-3-(acétylthio)-
2-(trifluorométhyl)propionyle

Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-
1-[3-(acétylthio)-2-(trifluoro-
méthyl)-1-oxopropyl]-3-méthyl-
1H-pyrazole-5-carboxylique

16. 1-diazopropane

Chlorure de D-3-(acétylthio)-
propionyle

Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-
[3-(acétylthio)-1-oxopropyl]-3-
éthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique

17. 1-diazobutane

Chlorure de D-3-(benzoylthio)-
2-méthylpropionyle

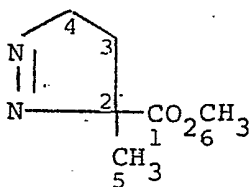
Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-
(benzoylthio)-2-méthyl-1-oxo-
propyl]-3-(n-propyl)-1H-pyrazole-
5-carboxylique

EXEMPLE 18

Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-5-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique

A) Acide méthyl-3,4-dihydro-5-méthyl-5H-pyrazole-5-carboxylique

On traite une solution de 10 g de méthacrylate de méthyle dans 100 ml d'éther par un excès de diazométhane étheré pendant 16 heures environ. On chasse l'éther sous vide pour obtenir 12,5 g du composé du titre sous la forme d'une huile. L'examen de cette huile sur des plaques de gel de silice de chromatographie en couche mince en utilisant un mélange de 40 % d'acétate d'éthyle et de 60 % d'hexane révèle une tache unique à $R_f = 0,34$, visualisée avec de l'acide phosphomolybdique plus de la chaleur. Cette huile a les caractéristiques spectrales suivantes : RMN (^{13}C , CDCl_3 , ppm), 170,9 (C-1), 94,1 (C-2), 28,0 (C-3), 77,1 (C-4), 21,1 (C-5), 52,3 (C-6), IR(pur), 5,78 μ (CO_2CH_3), 6,5 μ ($\text{N}=\text{N}$).



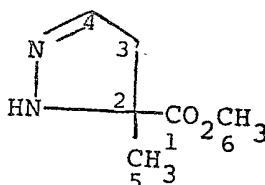
B) Acide méthyl-4,5-dihydro-5-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique

On traite une solution de 0,5 g d'acide méthyl-3,4-dihydro-5-méthyl-5H-pyrazole-5-carboxylique dans 10 ml d'éther par de l'acide chlorhydrique gazeux, ce qui forme rapidement un précipité amorphe. Après refroidissement pendant 16 heures à environ 5°C, on fait décanté l'éther et on lave le résidu plusieurs fois à l'éther. On dissout le résidu dans de l'eau, on le rend basique à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on l'extrait à l'éther. On lave les extraits étherés avec une saumure saturée, on les sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on les concentre pour obtenir 60 mg de produit sous la forme d'une huile.

On lave les eaux de lavage à l'éther initiales avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et une saumure

saturée, on les sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on les concentre pour obtenir 260 mg d'un produit identique aux 60 mg obtenus ci-dessus. L'examen du produit total sur des plaques de gel de silice de chromatographie en couche mince en utilisant un mélange de 40 % d'acétate d'éthyle et de 60 % d'hexane révèle une tache unique à $R_f = 0,34$, visualisée à l'acide phosphomolybdique et à la chaleur. Le produit a les caractéristiques spectrales suivantes :

RMN (^{13}C , CDCl_3 , ppm), 175,2 (C-1), 66,4 (C-2), 43,6 (C-3),
10 142,7 (C-4), 23,5 (C-5), 52,3 (C-6).



15

C) Acide 4,5-dihydro-5-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique

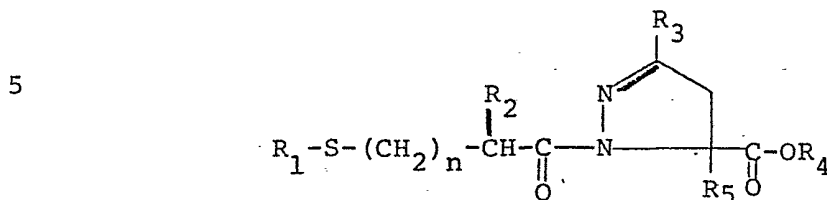
On agite une solution d'acide méthyl-4,5-dihydro-5-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique dans le chloroforme avec de la soude 1N à la température ambiante pendant 5 heures. On sépare la couche aqueuse, on l'acidifie avec 1,5 équivalent d'acide chlorhydrique et on la place dans une colonne de résine d'échange d'ions "AG50W-X8" (forme H^+). On lave la
25 colonne avec de l'eau jusqu'à ce qu'elle soit neutre puis on élue le produit avec de l'ammoniaque 3N. L'évaporation sous vide donne le composé du titre.

D) Acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-5-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique

30 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1D, mais en remplaçant l'acide 4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylique par l'acide 4,5-dihydro-5-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique, on obtient le composé du titre.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule :



10 éventuellement sous la forme d'un sel basique, dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou

arylalkyle, ou un groupement de formule $R_6-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ dans lequel R_6 est un radical alkyle ou aryle ; R_2 est un atome d'hydrogène ou
 15 un radical alkyle ou halo-alkyle ; R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, furanyle, thiényl ou pyridyle, ou bien l'un de ces radicaux hétérocycliques substitué par un ou deux atomes d'halogène ou radicaux alkyle ; R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou arylalkyle ; R_5 est un
 20 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et n est égal à 0, 1 ou 2.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est un atome d'hydrogène.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé
 25 en ce que R_1 est un groupement de formule $R_6-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_2 est un radical méthyle.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en
 30 ce que R_4 est un atome d'hydrogène.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que n est égal à 1.

7. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-[3-(acétylthio)-2-méthyl-1-oxopropyl]-1H-pyrazole-5-carboxylique.
 35

8. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [1(S),5S]-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_3 est un radical furanyle, thiényle ou pyridyle, ou bien l'un desdits radicaux hétérocycliques substitué par un ou deux atomes d'halogène ou radicaux alkyle.
- 5 10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que R_5 est un atome d'hydrogène.
11. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou trifluorométhyle.
- 10 12. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que n est égal à 1.
13. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que R_3 est un radical 2-furanyl ou 2-thiényl.
14. Composé selon la revendication 1, qui est
- 15 l'acide (\pm)-3-(2-furanyl)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique.
15. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide (\pm)-4,5-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-3-(2-thiényl)-1H-pyrazole-5-carboxylique.
- 20 16. Composition à action thérapeutique, en particulier à action anti-hypertensive, caractérisée en ce que son principe actif est au moins un composé selon la revendication 1.