



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 207/08
C 07 D 211/32
C 07 D 401/12



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11)

638 183

(21) Numéro de la demande: 3453/79

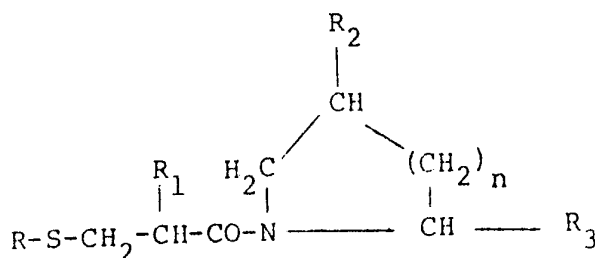
(22) Date de dépôt: 11.04.1979

(30) Priorité(s): 14.04.1978 US 896420

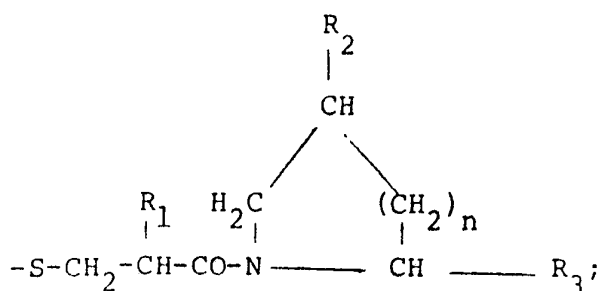
(24) Brevet délivré le: 15.09.1983

(45) Fascicule du brevet
publié le: 15.09.1983(73) Titulaire(s):
E.R. Squibb & Sons, Inc., Princeton/NJ (US)(72) Inventeur(s):
Sesha Iyer Natarajan, Lawrenceville/NJ (US)
Miguel Angel Ondetti, Princeton/NJ (US)(74) Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

(54) Dérivés de pyrrolidine et de pipéridine.

(57) Les dérivés de pyrrolidine et de pipéridine répondant
à la formule générale:

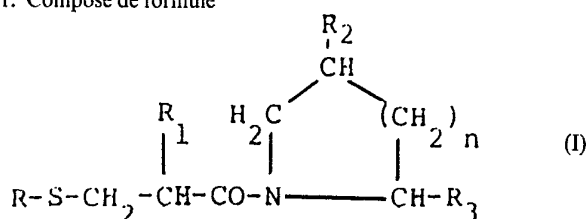
dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un groupe
acyle en C₂ à C₇ ou le groupe



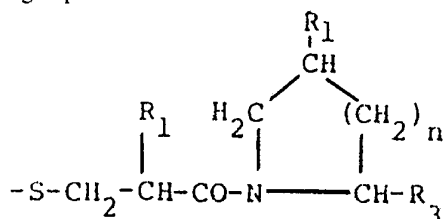
R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur;
R₂ est un atome d'hydrogène ou un hydroxyle;
R₃ est un groupe hydroxyméthyle, di (alkoxyle inférieur) méthyl ou formyle;
n vaut 1 ou 2;
et leurs produits d'additions bisulfiteux lorsque R₃
est un groupe formyle, sont efficaces comme agents
hypotenseurs.

REVENDECATIONS

1. Composé de formule



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un groupe acyle en C₂ à C₇ ou le groupe



R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₂ est un atome d'hydrogène ou un hydroxyle, R₃ est un des groupes hydroxyméthyle, di(alkoxy inférieur)méthyle ou formyle, n vaut 1 ou 2, et les produits d'addition des bisulfites de métaux monovalents, quand R₃ est un groupe formyle.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que n vaut 1.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que n vaut 1 et que R₃ est un groupe formyle.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe acétyle, R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₃ est un groupe formyle et n vaut 1 ou 2.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe acétyle, R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₃ est un groupe hydroxyméthyle et n vaut 1 ou 2.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que n vaut 1, R est un groupe acétyle et R₁ est un méthyle.

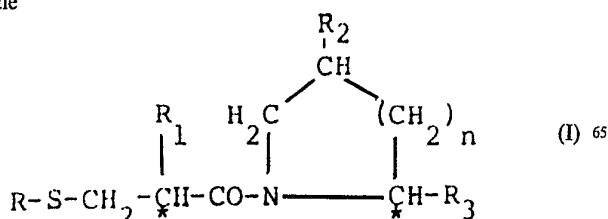
7. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que n vaut 1, R est un groupe acétyle, R₁ et R₂ sont des atomes d'hydrogène et R₃ est un groupe formyle, ayant pour nom 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que n vaut 1, R est un groupe acétyle, R₁ est un méthyle, R₂ est un hydrogène et R₃ est un groupe formyle, ayant pour nom 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R, R₁ et R₂ sont des atomes d'hydrogène, R₃ est un groupe formyle et n vaut 1, ayant pour nom 1-(3-mercaptopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

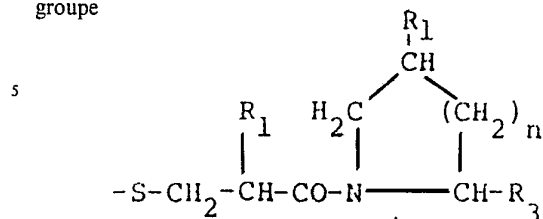
10. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R et R₂ sont des atomes d'hydrogène, R₁ est un méthyle, R₃ est un groupe formyle et n vaut 1, ayant pour nom 1-(3-mercaptopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Cette invention concerne de nouveaux composés de formule générale



2

dans laquelle R est un hydrogène, un groupe acyle en C₂ à C₇ ou le groupe



R₁ est un hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R₂ est un hydrogène ou un hydroxyle, R₃ est un groupe hydroxyméthyle, di(alkoxy inférieur)méthyle ou formyle, n vaut 1 ou 2,

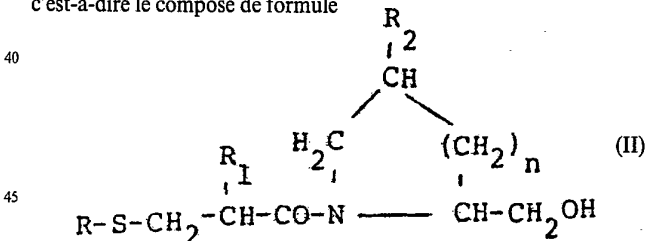
ainsi que les produits d'addition avec le bisulfite. Les astérisques indiquent des atomes de carbone asymétriques. Les composés préférés de formule I sont ceux dans lesquels R est un groupe acétyle, R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, tout spécialement l'hydrogène ou un méthyle, R₃ est un groupe hydroxyméthyle ou formyle, spécialement un groupe formyle, et n vaut 1 ou 2, de préférence 1.

La configuration L- est choisie de préférence pour les parties pyrrolidine ou pipéridine substituées.

Les groupements alkyles inférieurs représentés par R₁ comprennent les radicaux d'hydrocarbures à chaîne droite ou ramifiée du méthyle à l'heptyle, par exemple les méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle et autres. Les membres en C₁ à C₄, et plus particulièrement les membres en C₁ et C₂, sont pris de préférence.

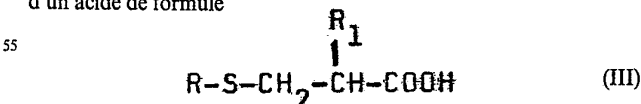
Les groupes acyles incluent les radicaux acyles des acides gras inférieurs en C₂ à C₇, par exemple les groupes acétyle, propionyle, butyryle et autres. De manière similaire, on choisira avantagement les groupes acyles ayant jusqu'à quatre atomes de carbone, et de préférence le groupe acétyle.

Les composés de formule I dans laquelle R₃ est un groupe formyle peuvent être obtenus par oxydation du composé correspondant de formule I dans laquelle R₃ est un groupe hydroxyméthyle, c'est-à-dire le composé de formule

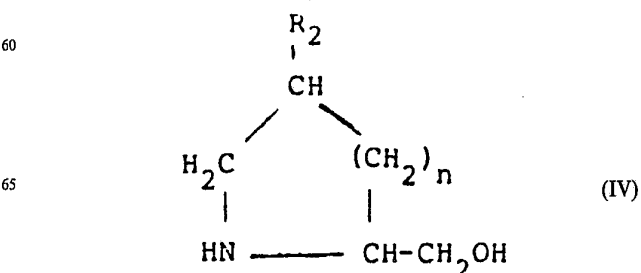


dans laquelle les symboles ont la même signification que ci-dessus, par du dioxyde de manganèse, des mélanges diméthylsulfoxyde/dicyclohexylcarbodiimide, trioxyde de chrome/pyridine, etc. On prendra de préférence la méthode d'oxydation utilisant le mélange diméthylsulfoxyde/dicyclohexylcarbodiimide.

Les composés de formule II peuvent être obtenus par le couplage d'un acide de formule

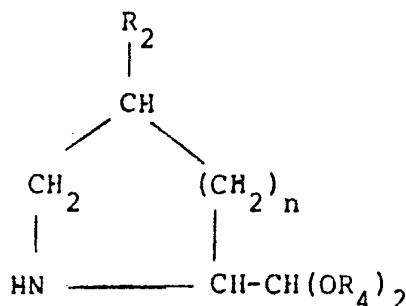


avec un aminoalcool de formule

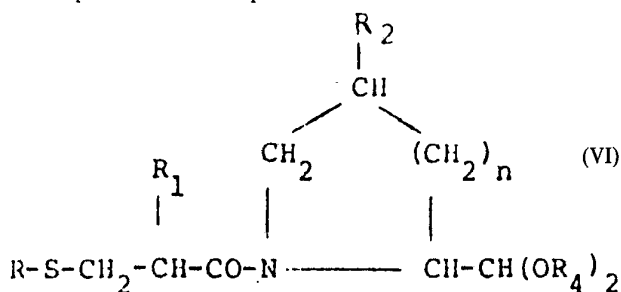


au moyen de n'importe quelle méthode qui est utilisée pour former des liaisons amides, voir par exemple «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl) partie I, pp. 736 et suiv., partie II, pp. 1 et suiv. (1974). On préférera la méthode de l'ester activé, c'est-à-dire celle utilisant l'ester nitrophényle.

Une méthode de préparation des composés de formule I dans laquelle R_3 est un groupe di(alcoyle inférieur)méthyle consiste à acyler au moyen d'un acide de formule III le dérivé acétal de



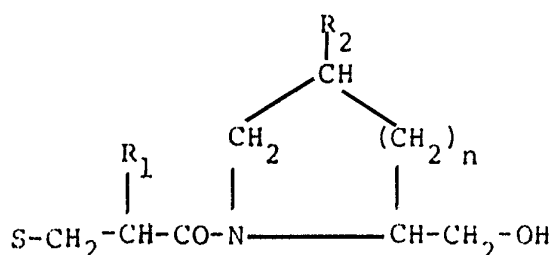
dans laquelle R_4 est un alkyle inférieur et R_2 est défini comme ci-dessus, pour donner le composé de formule



Le corps de formule VI peut être hydrolysé en composé de formule I dans lequel R_3 est un groupe formyle.

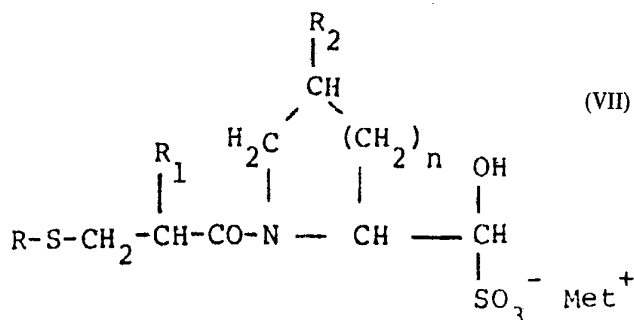
Le composé de formule VI peut aussi être préparé à partir du composé de formule I (R_3 est un groupe formyle) par acétylation avec un alcool aliphatique et un acide.

Les composés de formule II dans lesquels R est le groupe



sont obtenus par l'oxydation par de l'iode d'un composé de formule II dans lequel R est un hydrogène.

Les aldéhydes de formule I, c'est-à-dire lorsque R_3 est un groupe formyle, forment des produits d'addition bisulfite avec les bisulfites métalliques, principalement les bisulfites des métaux alcalins comme le bisulfite de sodium, le bisulfite de potassium, etc. Ceux-ci peuvent être décrits par la formule



dans laquelle Me représente l'ion métallique, par exemple le sodium ou le potassium.

Bien que ces produits d'addition bisulfite présentent aussi l'activité hypotensive décrite ci-dessous, ils sont principalement utilisés pour isoler les aldéhydes sous des formes pures et pour caractériser les produits.

Les produits de formule I possèdent des atomes de carbone asymétriques qui sont indiqués par des astérisques. En conséquence, les composés existent donc sous des formes stéréo-isomères ou en mélange racémique. Tous ces produits entrent dans la portée de cette invention. Les synthèses décrites ci-dessus peuvent utiliser un mélange racémique ou un des énantiomères comme point de départ. Lors de l'utilisation d'un mélange racémique pour la synthèse, les stéréo-isomères obtenus dans le produit final peuvent être séparés par les méthodes habituelles de chromatographie et de cristallisation fractionnée. En général, on prendra de préférence l'isomère L- par rapport au carbone de l'hétérocycle.

Les composés de cette invention sont efficaces comme agents hypotenseurs. Ils inhibent la conversion du décapeptide angiotensine I en angiotensine II, et donc ils sont efficaces dans la réduction ou dans l'élimination de l'hypertension causée par l'angiotensine. L'action de l'enzyme rénine sur l'angiotensinogène, une pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Cette angiotensine II est une substance hypertensive active qui a été reconnue comme agent causal de plusieurs formes d'hypertension chez différents mammifères, le rat et le chien.

Les composés de cette invention interviennent dans la séquence angiotensinogène $\rightarrow$ rénine $\rightarrow$ angiotensine I $\rightarrow$ ACE $\rightarrow$ angiotensine II en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine et en réduisant, ou même en éliminant, la formation de la substance hypertensive, soit l'angiotensine II. Donc, par l'administration d'une composition contenant un composé ou un mélange de composés de formule I, ou d'un sel de ceux-ci, qui soit acceptable du point de vue physiologique, on parvient à éliminer chez des mammifères l'hypertension causée par l'angiotensine. Une dose unique, ou de préférence répartie en deux ou quatre doses journalières, fournie sur la base de 0,1 à 100 mg/kg/d, et de préférence entre environ 1 et 50 mg/kg/d, agit dans la réduction de la pression sanguine comme indiqué par les expériences sur l'animal de S.L. Engel, T.R. Schaeffer, M.H. Waugh et B. Rubin, décrites dans «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.» 143, 483 (1973).

La substance est administrée de préférence oralement, mais on peut aussi utiliser les voies parentérales comme les injections sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou intrapéritonéale. Les alcools de formule I présentent aussi cette activité, mais ils sont moins puissants et ne sont utilisés que lorsque l'on désire des composés moyennement actifs suivant des doses situées à l'extrémité supérieure du domaine donné ci-dessus. Ils sont donc utilisés principalement comme produits intermédiaires, ou pour purifier ou isoler un produit.

Les composés de cette invention peuvent être utilisés, pour obtenir une réduction de la pression sanguine, dans des compositions sous forme de tablettes, capsules ou élixirs destinés à l'administration par voie orale, ou sous forme de solutions ou suspensions stériles pour l'administration par voie parentérale. On mélange environ 10 à 500 mg d'un ou de plusieurs composés de formule I avec un support accepté physiologiquement, un excipient, un liant, un agent conservateur, un stabilisant, un arôme, etc., pour obtenir une dose acceptée par la pratique pharmaceutique. La quantité de substance active de ces préparations est telle que l'on obtient un dosage approprié, situé dans le domaine indiqué. Les exemples suivants illustrent cette invention et ils représentent les conditionnements préférés particulièrement. Toutes les températures sont en degrés Celsius.

*Exemple 1:**Ester p-nitrophényle de l'acide 3-(acétylthio)propionique*

A une solution glacée d'acétate d'éthyle (75 ml) contenant de l'acide 3-(acétylthio)propionique (7,4 g, 50 mmol) et du p-nitrophénol (8,4 g, 60 mmol) on ajoute par portions, en agitant, du dicyclohexylcarbodiimide (10,3 g, 50 mmol). Après 30 min on enlève le bain de glace et on brasse la solution pendant la nuit, à température ambiante. La dicyclohexylurée qui a précipité est éliminée par filtration, on évapore l'acétate d'éthyle et on dissout le résidu dans de l'éthanol. L'ester p-nitrophényle de l'acide 3-(acétylthio)propionique se sépare par cristallisation. Rendement 8,6 g (63,7%), P.F. 71-73°.

*Exemple 2:**1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine*

Du L-prolinol est préparé suivant la méthode décrite dans «J. Org. Chem.» 32, 2388, (1967).

Une solution de L-prolinol (2,25 g, 22,5 mmol) et d'ester p-nitrophényle de l'acide 3-(acétylthio)propionique (6,4 g, 25 mmol) dans du diméthylformamide (45 ml) est maintenue à température ambiante pendant 6 h. On évapore le diméthylformamide et on passe le résidu, la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine, sur une colonne de chromatographie contenant du gel de silice (400 g, Mallinckrodt, SilicAR CC-7) en utilisant un mélange benzène/acétone 1:9 pour l'élution. Rendement 4,6 g (88%), $R_f = 0,17$, gel de silice, mélange benzène/acétone 4:1.

*Exemple 3:**1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde*

A une solution de 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine (1,84 g) dans du DMSO (10,6 ml) on ajoute une solution de benzène (10 ml) contenant de la pyridine (0,64 ml) et de l'acide trifluoroacétique (0,32 ml). On ajoute à ce mélange de la dicyclohexylcarbodiimide (4,96 g), par portions. Après avoir maintenu la solution à température ambiante pendant 16 h, on la dilue avec de l'éther (200 ml), puis on ajoute une solution d'acide oxalique (2,2 g) dans du méthanol (5 ml). Après 30 min on filtre la solution pour éliminer la dicyclohexylurée qui a précipité. La solution d'éther est concentrée et redissoute dans du toluène (10 ml) lorsqu'une petite portion se sépare sous forme d'huile. Les parties solubles dans le toluène sont passées sur une colonne de chromatographie contenant du gel de silice (150 g, Mallinckrodt, SilicAR CC-7) en utilisant un mélange de 7% d'acétone dans du toluène pour l'élution. Rendement en 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde: 1,2 g, $R_f = 0,33$, gel de silice, mélange benzène/acétone 4:1, $\alpha_D^{25} = -103^\circ$ ($c = 1,5$, CHCl_3).

*Exemple 4:**Ester p-nitrophénylique de l'acide 3-acétylthio-2-méthylpropionique*

En substituant l'acide 3-acétylthio-2-méthylpropionique à l'acide 3-acétylthiopropionique dans le procédé de l'exemple 1, on obtient l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-acétylthio-2-méthylpropionique; $R_f = 0,66$ (gel de silice, chloroforme).

*Exemple 5:**1-(3-Acétylthio)-2-méthylpropionyl-2-L-hydroxyméthyl-pyrrolidine*

En substituant l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-acétylthio-2-méthylpropionique à l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-acétylthiopropionique dans le procédé de l'exemple 2, on obtient la 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyle)-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine; $R_f = 0,17$ (gel de silice, mélange toluène/acétone 4:1), $\alpha_D^{25} = -36,1^\circ$ ($c = 0,83$, MeOH).

*Exemple 6:**1-(3-Acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde*

En substituant la 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine à la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine dans le procédé de l'exemple 3, on obtient le 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde; $R_f = 0,40$ (gel de silice, toluène/acétone 4:1), $\alpha_D^{25} = -104^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

*Exemple 7:**1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-DL-hydroxyméthylpipéridine*

En substituant la 2-DL-hydroxyméthylpipéridine (préparée à partir d'acide DL-pipécolique selon la méthode décrite dans «J. Org. Chem.» 32, 2388 (1976) pour la préparation de L-prolinol) au L-prolinol dans la méthode de l'exemple 2, on obtient la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-DL-hydroxyméthylpipéridine.

*Exemple 8:**1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-DL-pipéridinecarboxaldéhyde*

En substituant la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-DL-hydroxyméthylpipéridine à la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine dans la méthode de l'exemple 3, on obtient le 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-DL-pipéridinecarboxaldéhyde.

*Exemple 9:**1-(3-Butanoylthiopropionyl)-2-DL-pyrrolidinecarboxaldéhyde*

En substituant l'acide 3-(butanoylthio)propionique à l'acide 3-(acétylthio)propionique dans la méthode de l'exemple 1, on obtient l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-(butanoylthio)propionique. En utilisant ce produit dans la méthode de l'exemple 2 et en substituant le DL-prolinol au L-prolinol, puis en poursuivant comme dans l'exemple 3, on obtient le 1-(3-butanoylthiopropionyl)-2-DL-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

*Exemple 10:**Produit d'addition du bisulfite de sodium avec la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde*

On ajoute une solution de bisulfite de sodium (172 mg) dans de l'eau (15 ml) à de la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde (400 mg) et on brasse la suspension pendant 16 h à température ambiante. La solution devient pratiquement transparente. On filtre la solution et, par lyophilisation, on obtient une poudre blanche (510 mg). Le spectre RMN de ce produit montre l'absence du proton aldéhyde mais la présence d'un nouveau doublet à 4,9; $\alpha_D^{25} = -38,6^\circ$ ($c = 1,4$, H_2O).

*Exemple 11:**1-(3-Mercaptopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine*

On dissout de la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine (1 g) dans de l'hydroxyde d'ammonium 5,5M (6 ml) et on maintient la solution sous argon pendant 30 min à température ambiante. Le mélange est concentré sous vide, puis il est passé à travers une colonne de résine échangeuse d'ions Dowex 50 (forme hydrogène) et lavé avec de l'eau. On élimine l'eau par lyophilisation. Rendement 770 mg, $R_f = 0,5$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1, gel de silice), $\alpha_D^{25} = -53,3^\circ$ ($c = 0,1$, CHCl_3).

*Exemple 12:**1,1'-[Dithio-bis(3-propionyl)]-bis-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine*

On dissout de la 1-(3-mercaptopropionyl)-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine (0,95 g) dans de l'eau (20 ml) et on ajuste le pH avec de l'hydroxyde de sodium 1N à 6,5. Une solution éthanolique d'iode est ajoutée goutte à goutte jusqu'à l'apparition d'une coloration jaune persistante. On élimine cette coloration par une goutte de thiosulfate

de sodium et on passe la solution à travers une colonne de résine échangeuse d'ions Dowex 50. La solution aqueuse est concentrée à sec pour donner la 1,1'-[dithio-bis(3-propionyl)]-bis-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine.

Exemple 13:

1,1'-[Dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

En substituant la 1,1'-[dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-hydroxyméthylpyrrolidine à la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine dans la méthode de l'exemple 3, on obtient le 1,1'-[dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Exemple 14:

1-(3-Mercaptopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

On dissout du 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde (1 g) dans un mélange de méthanol (5 ml) et d'hydroxyde de sodium 2N (5 ml) sous argon. Après 30 min, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acide chlorhydrique 2N (20 ml) et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée à sec sous vide pour donner le 1-(3-mercaptopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde. Ce produit doit être utilisé juste après sa préparation car il est instable.

Exemple 15:

1,1'-[Dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

En substituant la 1-(3-acétylthio-3-méthylpropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine à la 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pyrrolidine dans la méthode de l'exemple 11, puis en soumettant le produit aux procédés des exemples 12 et 13, on obtient le 1,1'-[dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Exemple 16:

1-(3-Mercapto-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

En substituant le 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde au 1-(3-acétylthio-propionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde dans la méthode de l'exemple 14, on obtient le 1-(3-mercaptopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Exemple 17:

1-Benzoyloxycarbonyl-4-benzyl-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal

a) On dissout de la 1-benzoyloxycarbonyl-4-benzoyloxy-L-proline (4,55 g), obtenue à partir de 4-benzoyloxyproline («Biochem. Biophys. Acta» 303, 198 (1973) et de chlorure de benzoyloxycarbonyl, et du 3,5-diméthylpyrazole (1,15 g) dans du chloroforme (200 ml). On ajoute du dicyclohexylcarbodiimide (2,06 g) et on brasse le mélange sur un bain de sel/glace pendant 1 h, puis à température ambiante pendant 16 h. On filtre le précipité et on concentre à sec le filtrat. Le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle, lavé par de l'acide chlorhydrique N et de l'eau. La couche organique est séchée et concentrée à sec sous vide pour donner le 1-benzoyloxycarbonyl-4-benzoyloxy-L-proline-3,5-diméthylpyrazolide.

b) Le diméthylpyrazolide (5,3 g) dissous dans du tétrahydrofurane (200 ml) est ajouté à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (20 mmol) dans du tétrahydrofurane, pendant une période de 1 h, en maintenant la température entre -15 et -20°. Après brassage pendant une autre heure à cette température, on ajoute lentement à -20° de l'acide chlorhydrique 2N (12 ml) sous un léger courant d'argon. Le précipité d'hydroxyde d'aluminium est éliminé par centrifugation, et on élimine le solvant sous vide. Le résidu est dissous dans de l'éther, lavé avec de l'eau et évaporé. Le résidu est dissous dans du méthanol absolu et on ajoute 0,02 ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse le mélange reposer à tem-

pérature ambiante pendant 3 d, on concentre à sec, le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et de l'eau. La phase organique est séchée et concentrée à sec sous vide pour donner le 1-benzoyloxycarbonyl-4-benzyl-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal.

Exemple 18:

1-(3-Acétylthiopropionyl)-4-hydroxy-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

a) On dissout du 1-benzoyloxycarbonyl-4-benzyl-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal (4,8 g) dans du méthanol (150 ml), on ajoute du palladium à 10% sur charbon actif (500 mg) et on brasse le mélange sous un courant d'hydrogène jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution de dioxyde de carbone. On élimine le catalyseur par filtration et on concentre à sec le filtrat sous vide. Le résidu et de l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-(acétylthio)propionique (2,8 g) sont dissous dans du diméthylformamide (20 ml), et on laisse le mélange reposer à température ambiante pendant 16 h. Le solvant est éliminé sous vide et le résidu est passé sur une colonne de chromatographie contenant du gel de silice, en utilisant un gradient de benzène/acétone pour isoler le 1-(3-acétylthiopropionyl)-4-hydroxy-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal.

b) Le diméthylacétal du paragraphe a est mis en suspension dans de l'acide chlorhydrique 0,1N et on brasse le mélange à température ambiante jusqu'à l'hydrolyse complète de l'acétal. Le mélange aqueux est extrait avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium et concentrée à sec sous vide pour donner du 1-(3-acétylthiopropionyl)-4-hydroxy-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Exemple 19:

1-(3-Acétylthio-2-méthylpropionyl)-4-hydroxy-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

En substituant de l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-acétylthio-2-méthylpropionique à l'ester p-nitrophénylique de l'acide 3-acétylthiopropionique dans la méthode de l'exemple 18, on obtient le 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-4-hydroxy-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Exemple 20:

1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal

Une solution faite de 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde (1 g) dans du méthanol absolu (10 ml) et de 0,02 ml d'acide chlorhydrique concentré est laissée à température ambiante pendant 3 d. Le solvant est éliminé sous vide et le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution de bicarbonate de sodium et de l'eau. La couche organique est séchée et concentrée à sec pour donner le 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal.

Exemple 21:

1-(3-Acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal

En substituant du 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde au 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde dans la méthode de l'exemple 20, on obtient du 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal.

Exemple 22:

1-(3-Mercapto-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal

On dissout du 1-(3-acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal (1 g) dans un mélange de méthanol (5 ml) et d'hydroxyde de sodium 2N (5 ml). Après 60 min

on dilue le mélange avec de l'eau (30 ml). Le pH est ajusté à 5 et on extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. La couche organique est lavée, séchée et concentrée à sec pour donner le 1-(3-mercapto-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde diméthylacétal.

Les produits supplémentaires suivants sont synthétisés par les méthodes des exemples dont le numéro est indiqué entre parenthèses, en utilisant les dérivés correspondants de l'acide pipécolique et de la 2-(hydroxyméthyl)pipéridine comme produits de départ.

Exemples:

- 23 1-(3-Mercaptopropionyl)-2-L-(hydroxyméthyl)pipéridine (exemple 11)
- 24 1,1'-[Dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-(hydroxyméthyl)pipéridine (exemple 12)
- 25 1,1'-[Dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde (exemple 13)
- 26 1-(3-Mercaptopropionyl)-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde (exemple 14)
- 27 1,1'-[Dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde (exemple 15)
- 28 1-(3-Mercapto-2-méthylpropionyl)-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde (exemple 16)
- 29 1-(3-Acétylthiopropionyl)-5-hydroxy-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde (exemples 17 et 18)
- 30 1-(3-Acétylthio-2-méthylpropionyl)-5-hydroxy-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde (exemple 19)
- 31 1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde diméthylacétal (exemple 20)
- 32 1-(3-Acétylthio-2-méthylpropionyl)-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde diméthylacétal (exemple 21)
- 33 1-(3-Mercapto-2-méthylpropionyl)-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde diméthylacétal (exemple 22)
- 34 1-(3-Butanoylthiopropionyl)-2-DL-pipéridinecarboxaldéhyde (exemple 9)
- 35 1-(3-Acétylthiopropionyl)-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde, produit d'addition du bisulfite de sodium (exemple 10)

- 36 Produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1-(3-mercapto-2-méthylpropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde (exemple 10)

5 *Exemple 37:*

Produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1,1'-[dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

- 10 En substituant le 1,1'-[dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde au 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde dans la méthode de l'exemple 10, on obtient le produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1,1'-[dithio-bis-(3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

15 *Exemple 38:*

Produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1,1'-[dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde

- 20 En substituant le 1,1'-[dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde au 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde dans la méthode de l'exemple 10, on obtient le produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1,1'-[dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde.

Exemple 39:

30 *Produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1,1'-[dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde*

- 35 En substituant le 1,1'-dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde au 1-(3-acétylthiopropionyl)-2-L-pyrrolidinecarboxaldéhyde dans la méthode de l'exemple 10, on obtient le produit d'addition du bisulfite de sodium et du 1,1'-[dithio-bis-(2-méthyl-3-propionyl)]-bis-2-L-pipéridinecarboxaldéhyde.