

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 11333**

(54) Nouveaux N-cycloalkylaminoacides utiles notamment comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 149/00; A 61 K 31/19.

(22) Date de dépôt..... 9 juin 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 9 juin 1980, n° 157,420.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 11-12-1981.

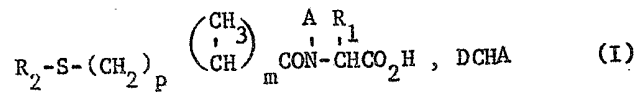
(71) Déposant : Société dite : MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Ralph L. White Jr.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne des N-cycloalkylamino-acides de formule générale :



5 dans laquelle

$R_1$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;

$R_2$  représente l'hydrogène ou un groupe acétyle ou benzoyle ;

A représente un groupe cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle ;

m est égal à 0 ou 1 ;

10 p est égal à 1 ou 2 ; et

DCHA représente la dicyclohexylamine ou rien.

Les composés représentés par la formule I existent manifestement sous des formes diastéréoisomères ou leurs mélanges racémiques, les uns et les autres faisant tous partie de l'invention.

15 On préfère en général la forme stéréoisomère ayant la configuration absolue S (L).

Les composés de l'invention sont de puissants inhibiteurs de l'enzyme responsable de la conversion du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II. L'angiotensine II est l'agent presseur puissant impliqué comme agent causal dans certaines formes d'hypertension.

20 Dernièrement, on a reconnu qu'une substance capable d'interrompre le circuit par lequel est produite l'angiotensine II, c'est-à-dire la conversion ci-dessus mentionnée, constitue un moyen intéressant et efficace de combattre l'hypertension associée avec cet agent presseur.

On a découvert que les composés de l'invention possèdent une activité notable d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Ainsi donc, dans des techniques in vitro, destinées à démontrer cette activité, ces composés sont fortement efficaces. Par exemple ils inhibent l'enzyme de conversion pure isolée du tissu de poumon de lapin, à des quantités d'environ 0,041 à 0,248  $\mu$ mol. Ce sont donc des inhibiteurs notables de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

35 Les composés de l'invention ne sont pas limités à des manifestations in vitro de leur propension à inhiber l'enzyme

de conversion. Par administration orale, on met en lumière un effet antihypertenseur dépendant de la dose chez des rats hypertendus par rétrécissement aortique aigu. Des doses orales de 1 à 200 mg/kg administrées en suspension dans une solution à 0,5% de "Methocel"

5 produisent une diminution de 30 mm Hg de la pression artérielle moyenne chez ces rats.

Les composés de l'invention peuvent être mis sous diverses formes d'administration telles que comprimés, capsules, solutions, etc. pour l'administration convenable utilisant des excipients  
10 et adjuvants classiques avec lesquels il n'y a pas d'incompatibilité. Ces formes de dosage contiennent de 10 à 500 mg d'un composé de formule I ou un de ses sels sous une forme d'une dose unitaire conforme à la pratique pharmaceutique admise.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans  
15 toutefois en limiter la portée.

Exemple 1.

N-(3-Benzoylthio-1-oxopropyl)-N-cyclohexylglycine.

A. N-cyclohexylglycine.

On dissout 37,5 g (0,5 mol) de glycine dans une solution  
20 de 400 ml de MeOH et 20 g (0,5 mol) de NaOH. On ajoute à cette solution 49,0 g (0,5 mol) de cyclohexanone et on agite le mélange résultant pendant 30 min. On ajoute ensuite 15 g de charbon palladié à 5% et on hydrogène dans une secoueuse de Parr pendant 6 h. On ajoute encore 0,5 mol de cyclohexanone et on agite le mélange pendant  
25 30 min et on le place à nouveau sur la secoueuse de Parr pendant 8 h. On filtre le catalyseur et on évapore la solution jusqu'à une bouillie que l'on dissout dans 500 ml d'eau, on extrait par 2 x 150 ml d'EtOAc on acidifie à pH 6 par HCl 6N et on évapore jusqu'à un solide. La recristallisation dans l'eau chaude donne  
30 22 g (28%) de produit, F. 217-220°C ;  $R_f = 0,4$  (gel de silice, CHCl<sub>3</sub>-MeOH-HOAc 8,5:1,0:0,5).

B. N-(3-Benzoylthio-1-oxopropyl)-N-cyclohexylglycine.

On dissout 11 g (0,069 mol) de N-cyclohexylglycine dans 69 ml de NaOH N et on refroidit ensuite cette solution à 0°C  
35 au moyen d'un bain glace-sel. On ajoute à cette solution refroidie, goutte à goutte, simultanément, 11,8 g (0,069 mol) de chlorure de

3-bromopropionyle et 34,5 ml de NaOH 2N en 15 min. On agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 4 h. A ce moment, on ajoute, goutte à goutte, au mélange de réaction une solution de 12,2 g (0,069 mol) de thiobenzoate de potassium dans 69 ml d'eau. On continue l'agitation pendant une nuit. On refroidit ensuite le mélange de réaction au bain de glace et on acidifie à environ pH 2 par HCl concentré. Le produit se sépare en une huile et on l'extrait par 3 x 200 ml d'EtOAc. On combine les extraits organiques, on lave par 2 x 150 ml de HCl N, 2 x 150 ml d'eau, 2 x 150 ml de NaCl saturé et 1 x 150 ml d'eau, on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , on filtre et on évapore jusqu'à une huile. On triture l'huile par l'hexane (mélange d'isomères) pour obtenir un solide blanc que l'on filtre et on recristallise par EtOAc/hexanes pour obtenir 3,8 g (15%) de produit, F. 118-120°C ; chromatographie sur couche mince  $R_f = 0,55$  (toluène-acide acétique 75:25) ; les spectres IR et de RMP sont conformes à la structure.

|                                                                |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Analyse élémentaire :                                          | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ : | 61,87 | 6,63  | 4,01  |
| trouvé :                                                       | 61,91 | 6,70  | 3,85. |

#### 20 Exemple 2.

##### N-cyclohexyl-N-(3-mercapto-1-oxopropyl)glycine.

On agite à la température ambiante pendant 4 h sous atmosphère d'azote la solution de 4,0 g (0,01 mol) du composé de l'exemple 1 dans 15 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré. On filtre le mélange résultant et on lave par 4 x 50 ml d'acétate d'éthyle pour séparer le benzamide formé comme sous-produit. On acidifie la phase aqueuse à pH 2 par l'acide chlorhydrique concentré et on extrait par 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle. On combine les extraits organiques, on lave par 100 ml d'eau, on sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et on évapore jusqu'à obtenir une huile.

On dissout cette huile dans 5 ml de mélange chloroforme-méthanol-acide acétique 64:1:1 et on fait passer sur une colonne de 1,5 cm x 60 cm garnie par 30 g de gel de silice dans le mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-HOAc 64:1:1. On recueille des fractions de 6-7 ml. On utilise la chromatographie sur couche mince pour déterminer les fractions qui contiennent le produit. On réunit ces fractions et on les

évapore jusqu'à une huile que l'on triture par l'hexane (mélange d'isomères) pour obtenir un solide. On filtre le solide et on sèche pour obtenir 0,7 g (30%) de produit, F. 115-116°C ;  $R_f = 0,5$  (gel de silice,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-HOAc, 64:1:1) ; les spectre IR et de RMP sont conformes à la structure.

|   |                                                                |       |       |       |
|---|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| 5 | Analyse élémentaire :                                          | C (%) | H (%) | N (%) |
|   | calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : | 53,85 | 7,81  | 5,71  |
|   | trouvé :                                                       | 53,93 | 7,60  | 5,53. |

Exemple 3.

(S)(-)-N-(3-acétylthio-1-oxopropyl)-N-cyclohexylalanine.

10 A. L-N-cyclohexylalanine.

On ajoute 22,5 g (0,25 mol) d'alanine à une solution de 400 ml de MeOH et 10 g (0,25 mol) de NaOH. On ajoute 24,5 g (0,25 mol) de cyclohexanone et on agite le mélange pendant 30 min. On ajoute ensuite 7,5 g de charbon palladié à 5% et on hydrogène  
 15 sur secoueuse de Parr pendant 4 h. On ajoute encore 0,25 mol de cyclohexanone, on agite le mélange pendant 30 min, puis on place à nouveau sur la secoueuse de Parr pendant une nuit. On filtre le catalyseur et on évapore la solution jusqu'à une bouillie que l'on dissout dans 400 ml d'eau, on extrait par 3 x 100 ml de EtOAc et on  
 20 acidifie à pH 6 par HCl 6N. On filtre le précipité pour obtenir 24 g de produit séché ; F. 275-280°C (décomposition). On évapore le filtrat à la moitié de son volume, on le refroidit et on filtre le précipité pour obtenir encore 9 g de produit ; F. 275-280°C (décomposition). On réunit les deux jets pour obtenir 33 g (77%) de produit ;  
 25  $R_f = 0,35$  (gel de silice,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-HOAc, 8,5:1:0,5).

B. (S)(-)-N-(3-acétylthio-1-oxopropyl)-N-cyclohexylalanine.

On dissout 10 g (0,06 mol) de L-N-cyclohexylalanine dans 120 ml de pyridine. On refroidit cette solution à environ 15°C, puis on ajoute, goutte à goutte, 8,0 ml (10 g, 0,06 mol) de chlorure  
 30 de 3-acétylthiopropionyle à un débit tel que l'on maintienne la température entre 15 et 18°C. On retire ensuite le bain de glace et on agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant une nuit.

On ajoute le mélange de réaction à 140 ml d'eau glacée,  
 35 on acidifie à pH 1-2 par HCl concentré et on extrait par 3 x 150 ml d'éther. On réunit les extraits étherés, on lave par 2 x 100 ml d'eau,

on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , on traite par du "Darco", on filtre et on évapore pour obtenir 9,5 g d'une huile jaune clair.

- On dissout l'huile dans 20 ml de HOAc à 5% dans le toluène et on fait passer sur une colonne de 2,5 x 60 cm garnie avec 150 g de gel de silice dans HOAc à 5% dans le toluène. On élue le produit de la colonne par HOAc à 5%/toluène en recueillant des fractions d'environ 7 ml dans un collecteur de fractions. On contrôle les fractions par chromatographie sur couche mince (HOAc à 5%/toluène) et on réunit les fractions contenant le produit et on évapore jusqu'à une huile, on triture par un mélange d'hexanes jusqu'à obtenir un solide. On recristallise le solide deux fois par le nitrométhane pour obtenir 2,2 g (12%) de produit ; F. 140-141°C ; chromatographie sur couche mince  $R_f = 0,1$  (gel de silice, HOAc à 5%/toluène) ;  $[\alpha]_D^{20} = -0,4^\circ$  (c = 1, MeOH) ; les spectres IR et de RMP sont conformes à la structure attribuée.

|                                                                |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Analyse élémentaire :                                          | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ : | 55,78 | 7,69  | 4,65  |
| trouvé :                                                       | 56,05 | 7,88  | 4,54  |

#### Exemple 4.

- 20 (S)(-)-N-(3-acétylthio-l-oxopropyl)-N-cyclopentylalanine.

##### A. L-N-cyclopentylalanine.

- On ajoute 22,5 g (0,25 mol) d'alanine à une solution de 400 ml de MeOH et 10 g (0,25 mol) de NaOH. On ajoute 21 g (22,1 ml, 0,25 mol) de cyclopentanone et on agite le mélange pendant 30 min. On ajoute ensuite 7,5 g de charbon palladié à 5% et on hydrogène dans une secoueuse de Parr pendant 4 h. On ajoute encore 0,25 mol de cyclopentanone, on agite le mélange pendant 30 min puis on le place à nouveau sur la secoueuse de Parr pendant une nuit. On élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat jusqu'à une bouillie que l'on dissout dans 500 ml d'eau, on extrait par 2 x 150 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie par HCl 6N jusqu'à pH 6. On évapore la solution jusqu'à une bouillie, on triture par l'isopropanol, on filtre le solide et on le sèche pour obtenir 36,5 (92%) ; F 240°C (décomposition)  $R_f = 0,38$  (gel de silice,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:HOAc ; 8,5:1:0,5).

- 35 B. (S)(-)-N-(3-acétylthio-l-oxopropyl)-N-cyclopentylalanine.

On dissout 9,4 g (0,06 mol) de L-N-cyclopentylalanine dans 120 ml de pyridine. On refroidit cette solution à 15°C, puis on

ajoute goutte à goutte 8,0 ml (10 g, 0,06 mol) de chlorure de 3-acétylthiopropionyle à un débit tel que la température soit maintenue entre 15 et 18°C. On retire ensuite le bain de glace et on agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant une nuit.

- 5 On ajoute le mélange de réaction à 300 ml d'eau glacée, on acidifie par HCl concentré jusqu'à pH 1-2 et on extrait par 3 x 200 ml d'éther. On lave les extraits étherés réunis avec 2 x 150 ml d'eau, on sèche sur  $MgSO_4$ , on traite par le Darco, on filtre et on évapore jusqu'à une huile qui cristallise au repos. On triture ce
- 10 solide par l'éther froid, on filtre et on recristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 1,8 g (10%) ; F 123-124°C ;  $R_f = 0,19$  (gel de silice, toluène:acide acétique ; 9:1) ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -0,6$  (c = 2, HOAc) ; les spectres IR et de RMP sont conformes à la structure attribuée.

Analyse élémentaire : C (%) H (%) N (%)

- 15 calculé pour  $C_{13}H_{21}NO_4S$  : 54,33 7,37 4,87  
trouvé : 54,36 7,32 4,83

#### Exemple 5.

#### N-3-acétylthio-1-oxopropyl-N-cycloheptylalanine.

##### A. L-(+)-N-cycloheptylalanine.

- 20 Dans 400 ml de méthanol on place un mélange de 20,0 g (0,50 mol) de NaOH et 56,0 g (0,50 mol) de cycloheptanone et on agite le mélange pendant 16 h. On ajoute ensuite 15,0 g de charbon palladié à 5% et on soumet le mélange à la réduction sous une pression (initiale) de 2,74 bars dans un appareil de Parr. Après 6 h, l'absorption
- 25 correspond à 1,64 bars au lieu d'une valeur théorique de 2,33 bars. On introduit encore 35,0 g (0,31 mol) de cycloheptanone et on laisse reposer le mélange pendant 16 h. On réduit le mélange catalytiquement pendant encore 20 h et l'absorption est encore de 0,89 bar.
- 30 On concentre la solution filtrée jusqu'à un sirop transparent. Après addition de 500 ml d'eau, la dissolution est obtenue et on extrait la solution basique par 500 ml d'acétate d'éthyle. Un solide cristallisé blanc commence à précipiter de la solution aqueuse et on ajuste le pH à 6 par HCl concentré et NaOH N. On filtre la masse
- 35 épaisse et on agite dans 500 ml de 2-propanol le solide humide, on le recueille et on le laisse sécher à l'air : on obtient 82,3 g (89%).

On recristallise un échantillon de 1,0 g par mise en suspension dans 50 ml d'éthanol absolu au reflux et addition lente de 30 ml d'eau.

On filtre la solution chaude et on laisse refroidir : on obtient un solide blanc,  $F > 300^{\circ}\text{C}$  ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 11,8^{\circ}$  ( $c = 1$ , HCl 0,5N).

|   |                                                        |       |       |       |
|---|--------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| 5 | Analyse élémentaire :                                  | C (%) | H (%) | N (%) |
|   | calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : | 64,83 | 10,34 | 7,56  |
|   | trouvé :                                               | 65,15 | 10,43 | 7,29  |

B. N-3-acétylthio-1-oxopropyl-N-cycloheptylalanine.

On maintient à  $5^{\circ}\text{C}$  une solution contenant 100 ml de NaOH N, 18,5 g (0,10 mol) de (S)-N-cycloheptylalanine et 500 ml d'eau tandis que l'on ajoute simultanément 13,0 ml (0,10 mol) de chlorure d'acétylthiopropionyle et 100 ml de NaOH N en 10 min. On dilue le mélange à 800 ml pendant qu'un solide se sépare de la solution. On ajoute 0,20 mol d'acétate de sodium à l'état solide et on introduit rapidement encore 13,0 ml (0,10 mol) de chlorure d'acide. On agite le mélange sans refroidir pendant 6 h et ensuite on filtre. On acidifie le filtrat par l'acide chlorhydrique dilué, on extrait par 2 x 400 ml d'acétate d'éthyle et on lave les extraits réunis par 2 x 200 ml d'eau et on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ .

On concentre la solution filtrée jusqu'à une huile que l'on chromatographie sur une colonne de 60 x 6 cm contenant 300 g de silice, en utilisant un mélange toluène/acide acétique 20:1 comme éluant. On recueille le produit positif à la recherche aux UV à  $R_f = 0,2$  (gel de silice, même éluant) et l'évaporation de l'éluant donne un solide que l'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir 4,8 g d'un solide blanc. On agite l'échantillon dans 50 ml d'éther et on recueille 4,2 g (rendement 13%) de produit ;  $F 110-111^{\circ}\text{C}$  ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,10$  ( $c = 10$ , DMF).

|    |                                                                |       |       |       |
|----|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| 25 | Analyse élémentaire :                                          | C (%) | H (%) | N (%) |
| 30 | calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ : | 57,12 | 7,99  | 4,44  |
|    | trouvé :                                                       | 56,92 | 8,00  | 4,38  |

Exemple 6.

N-[3-benzoylthio-1-oxopropyl]-N-cyclopentylglycine.

A. N-cyclopentylglycine.

On dissout 18,75 g (0,25 mol) de glycine dans une solution de 10 g (0,25 mol) de NaOH dans 400 ml de MeOH. On ajoute à

cette solution 22,1 g (0,25 mol) de cyclopentanone et on agite le mélange résultant pendant 30 min. On ajoute ensuite 7 g de charbon palladié à 5% et on hydrogène ce mélange sur la secoueuse de Parr pendant 6 h. On ajoute encore 0,25 mol de cyclopentanone, on agite le mélange pendant 30 min puis on place à nouveau sur la secoueuse de Parr pendant une nuit. On filtre le catalyseur, on ajoute encore 0,25 mol de cyclopentanone, on agite le mélange pendant 30 min, on ajoute encore 7 g de charbon palladié à 5% et on hydrogène le mélange sur la secoueuse de Parr pendant 4 h (jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène se soit arrêtée). On filtre ensuite le catalyseur et on évapore le filtrat jusqu'à une huile. On ajoute à cette huile 300 ml d'eau. On obtient une solution laiteuse que l'on lave avec 3 x 200 ml de EtOAc. On ajuste ensuite le pH de la phase aqueuse à 6 par HCl concentré et on évapore la solution jusqu'à une bouillie. On triture la bouillie par l'isopropanol et on filtre le solide résultant, on le triture par le nitrométhane froid, on filtre et on sèche pour obtenir 22,6 g (63%) ; la chromatographie sur couche mince présente une tache principale à  $R_f = 0,29$  et deux plus petites taches à  $R_f = 0,38$  et 0,51 (gel de silice  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-HOAc ; 8,5:1:0,5).

20 B. N-[3-benzoylthio-1-oxopropyl]-N-cyclopentylglycine.

On dissout 15 g (0,1 mol) de N-cyclopentylglycine dans 105 ml (0,1 mol) de NaOH N et on refroidit ensuite cette solution au bain de glace. On ajoute simultanément goutte à goutte à cette solution refroidie 10,6 ml (0,1 mol) de chlorure de 3-bromopropionyle et 52,5 ml de NaOH 2N en 15 min. On agite le mélange de réaction pendant 4 h à la température ambiante. A ce moment, on ajoute goutte à goutte une solution de 18,5 g (0,1 mol) de thiobenzoate de potassium dans 100 ml d'eau. On continue l'agitation pendant une nuit.

On refroidit le mélange de réaction au bain de glace et on acidifie par HCl concentré jusqu'à pH 2 sous une couche de 100 ml de EtOAc. On sépare les couches et on extrait la couche aqueuse avec 3 x 100 ml de EtOAc. On lave les couches organiques réunies par 3 x 100 ml de HCl à 10%, 1 x 100 ml d'eau, 2 x 100 ml de NaCl saturé, 1 x 100 ml d'eau, on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , on traite par le Darco, on filtre et on évapore jusqu'à un solide collant. On triture ce solide par  $\text{Et}_2\text{O}$  froid, on filtre et on sèche (poids 7,2 g).

La recristallisation dans le nitrométhane chaud donne 6,0 g (18%) de cristaux jaune clair ; F 151-152°C ; chromatographie sur couche mince  $R_f = 0,30$  (gel de silice, toluène/HOAc 9:1) ; le spectre IR et le spectre de RMP sont conformes à la structure attribuée.

|                                    |       |       |       |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Analyse élémentaire :              | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $C_{17}H_{21}NO_4S$ : | 60,88 | 6,31  | 4,18  |
| trouvé :                           | 60,93 | 6,36  | 4,18  |

#### Exemple 7.

#### 10 Sel de dicyclohexylamine de la N-[2-benzoylthioacétyl]-N-cyclohexylglycine.

A 15,7 g (0,10 mol) de N-cyclohexylglycine dans 100 ml de NaOH N on ajoute goutte à goutte 8,0 ml (0,10 mol) de chlorure de chloroacétyle en même temps que 100 ml de NaOH N. 6 h après, on ajoute rapidement 17,6 g (0,10 mol) de thiobenzoate de potassium et on agite le mélange pendant une nuit.

15 18 h après, la solution est à pH 8. On acidifie la solution par l'acide chlorhydrique dilué et on extrait par 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la couche organique par 100 ml d'eau et on sèche sur  $MgSO_4$ .

On chromatographie le résidu concentré (300 g de silice de qualité pour chromatographie, 0,074-0,250 mm) avec le mélange toluène/acide acétique ; 20:1. On isole sur la plaque de silice de chromatographie la tache positive à la recherche aux UV à  $R_f = 0,05$ , après avoir élué d'abord trois impuretés principales. On dissout dans l'éther le produit recueilli à  $R_f = 0,05$  et l'addition de dicyclohexylamine donne 8,2 g (rendement 16%) du produit désiré ; F 186-188°C.

|                                                   |       |       |       |
|---------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Analyse élémentaire :                             | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $C_{17}H_{21}NO_4S, C_{12}H_{23}N$ : | 67,41 | 8,58  | 5,42  |
| trouvé :                                          | 67,40 | 8,64  | 5,28  |

#### Exemple 8.

#### Sel de dicyclohexylamine de N-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-N-cyclohexylglycine.

35 On met en suspension 12 g (0,076 mol) de N-cyclohexylglycine dans 150 ml de pyridine. On refroidit ce mélange à 15°C au

bain de glace. On ajoute goutte à goutte 13,8 g (0,076 mol) de chlorure de (+)-3-acétylthio-2-mercaptopropanoyle à un débit tel que la température se maintienne à 15°C. On agite le mélange pendant une nuit à la température ambiante.

- 5 On verse le mélange de réaction sur 500 ml d'eau glacée et on acidifie à pH 2 par HCl concentré sous une couche de 100 ml d'éther. On sépare les couches et on extrait la couche aqueuse par 2 x 200 ml d'éther. On réunit les couches étherées, on lave par 1 x 150 ml d'eau, 3 x 100 ml de HCl à 10%, 1 x 100 ml d'eau, 2 x 150 ml  
10 de NaCl saturé, 1 x 100 ml d'eau, on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , on traite par le Darco, on filtre et on évapore jusqu'à une huile.

- On obtient le sel de dicyclohexylaminé en dissolvant 20 g (0,06 mol) de l'huile dans 300 ml d'éther, en refroidissant la solution au bain de glace et en ajoutant goutte à goutte (à pH 8)  
15 13 ml (0,06 mol) de dicyclohexylamine. Il se forme un solide que l'on filtre, on recristallise dans l'acétonitrile, on rince à l'éther et on sèche ; on obtient 7,5 g (20%) ; F 134-135°C ; chromatographie sur couche mince  $R_f = 0,38$  (gel de silice, HOAc à 10%/toluène) ; le spectre IR et le spectre de RMP sont conformes avec la structure  
20 attribuée.

|                                                                                                    |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Analyse élémentaire :                                                                              | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}, \text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}$ : | 64,69 | 9,61  | 5,8   |
| trouvé :                                                                                           | 64,39 | 9,71  | 5,6   |

#### Exemple 9.

- 25 N-(2-benzoylthioacétyl)-N-cyclohexylglycine.

- On agite 6,0 g (0,012 mol) du composé de l'exemple 7 dans un mélange de 100 ml d'hydrogénosulfate de potassium à 5% et 100 ml d'acétate d'éthyle pendant 30 min. On extrait la couche aqueuse séparée par 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave les couches organiques  
30 réunies avec 100 ml d'eau et on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ .

L'évaporation sous pression réduite donne une huile transparente qui cristallise par trituration dans 200 ml d'hexane. On recristallise le solide dans le toluène pour obtenir 2,6 g (rendement 65%) ; F 115-117°C.

- 35 Analyse élémentaire :
- |                                                                |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
|                                                                | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : | 60,88 | 6,31  | 4,18  |
| trouvé :                                                       | 60,86 | 6,25  | 4,11  |

Exemple 10.N-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-N-cycloheptylglycine.

On dissout 20,0 g (0,5 mol) d'hydroxyde de sodium dans 400 ml de méthanol. On ajoute 37,5 g (0,5 mol) de glycine et 56,0 g (0,5 mol) de cycloheptanone et on agite la solution pendant 1 h. On réduit la solution sur un appareil de Parr avec 15,0 g de charbon palladié à 5% (50% d'eau) sous une pression initiale de 1,85 bar. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée après 2 h. On filtre le mélange et on concentre jusqu'à un produit pâteux que l'on dissout dans 200 ml d'eau et on amène à pH 6,0 par HCl concentré et une solution de NaOH N. L'évaporation laisse un produit pâteux que l'on agite dans 400 ml de propanol. La filtration donne 54,0 g (63%) de N-cycloheptylglycine brute après séchage à l'air.

On ajoute 100 ml d'eau et 100 ml de NaOH N à 17,1 g (0,10 mol) de l'acide. On refroidit la solution à 10°C, on ajoute 200 ml de chlorure de méthylène et on maintient le mélange agité à 5-10°C tandis que l'on ajoute rapidement 18,2 g (0,080 mol) de chlorure de 3-benzoylthiopropionyle. Pour maintenir la solution à pH 7-8,5, on ajoute goutte à goutte NaOH N selon le besoin et on ajoute 80 ml de la solution basique en 1 h. On continue à agiter pendant 20 h. On sépare les solutions. On jette la phase aqueuse (pH 7) et on récupère la couche organique humide. On traite la solution organique par 200 ml de HCl N, on la sépare et on la lave avec 100 ml d'eau et on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ . L'évaporation sous pression réduite donne un résidu huileux.

On dissout l'huile dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute goutte à goutte de la dicyclohexylamine jusqu'à ce que le papier au tournesol humide donne une couleur vert clair. Il se forme lentement un solide jaune clair que l'on recueille et on recristallise dans le nitrométhane.

On agite le solide recristallisé avec 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml de solution de  $\text{KHSO}_4$  à 5% pendant 1 h. On lave la couche organique séparée par 100 ml d'eau, on sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et on évapore sous pression réduite jusqu'à un solide. On agite ce solide dans 50 ml d'éther et on recueille 2,1 g de produit (7,2% ; rendement global 4,5%), F 148-149°C.

On recristallise un échantillon dans l'acétonitrile :

F 149-151°C.

|                                    |       |       |       |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Analyse élémentaire :              | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $C_{19}H_{25}NO_4S$ : | 62,44 | 7,45  | 3,83  |
| 5 trouvé :                         | 62,79 | 6,93  | 3,85  |

Exemple 11.

N-cyclopentyl-N-(3-mercapto-1-oxopropyl)-glycine.

On dissout 2 g (0,006 mol) du composé de l'exemple 6 dans l'hydroxyde d'ammonium concentré. On agite cette solution pendant 10 4 h à la température ambiante. On sépare par filtration le solide résultant et on dilue le filtrat par l'eau. On lave cette solution par 3 x 50 ml de EtOAc. On acidifie ensuite la couche aqueuse à pH 2 par HCl concentré. On extrait la solution aqueuse par 3 x 50 ml de EtOAc. On lave les extraits réunis par 2 x 50 ml d'eau, on sèche sur 15  $MgSO_4$ , on traite par le Darco et on évapore jusqu'à une huile. Après trituration par un mélange d'hexanes, on filtre le solide et on obtient 1,0 g (72%) de produit ; F 105-107°C ; chromatographie sur couche mince  $R_f = 0,5$  (gel de silice, HOAc à 25%/toluène). Le spectre IR et le spectre de RMP sont conformes à la structure attribuée.

|                                    |       |       |       |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| 20 Analyse élémentaire :           | C (%) | H (%) | N (%) |
| calculé pour $C_{10}H_{17}NO_3S$ : | 51,92 | 7,41  | 6,06  |
| trouvé :                           | 52,08 | 7,49  | 6,03  |

Exemple 12.

N-cyclohexyl-N-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-glycine.

25 On dissout 1,5 g (0,005 mol) de N-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-N-cyclohexylglycine dans 2,6 ml (0,04 mol) d'hydroxyde d'ammonium concentré. On agite cette solution pendant 4 h à la température ambiante. On dilue la solution par 50 ml d'eau, on lave avec 3 x 50 ml de EtOAc et on acidifie la couche aqueuse à 30 pH 2 par HCl concentré. On extrait cette couche par 3 x 50 ml de EtOAc. On réunit les extraits, on lave par 2 x 50 ml d'eau, on sèche sur  $MgSO_4$  et on évapore jusqu'à une huile.

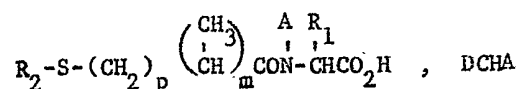
Après trituration avec un mélange d'hexanes, on filtre le solide et on obtient 0,6 g de produit (46%) ; F 83-86 ; chromatographie sur couche mince  $R_f = 0,61$  (75% de toluène/HOAc). Le spectre 35 IR et le spectre de RMP sont conformes à la structure attribuée.

| Analyse élémentaire :              | C (%) | H (%) | N (%) |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| calculé pour $C_{12}H_{21}NO_3S$ : | 55,57 | 8,16  | 5,40  |
| trouvé :                           | 55,48 | 8,01  | 5,27  |

- Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux
- 5 modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.

## R E V E N D I C A T I O N S

1. N-cycloalkylaminoacides, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :



5 dans laquelle

$R_1$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;

$R_2$  représente l'hydrogène ou un groupe acétyl ou benzoyl ;

A représente un groupe cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle ;

m est égal à 0 ou 1 ;

10 p est égal à 1 ou 2 ; et

DCHA représente la dicyclohexylamine ou rien.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-N-cyclohexylglycine.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-cyclohexyl-N-(3-mercapto-1-oxopropyl)glycine.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en (S)-(-)-N-(3-acétylthio-1-oxopropyl)-N-cyclohexylalanine.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en (S)-(-)-N-(3-acétylthio-1-oxopropyl)-N-cyclopentylalanine.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-3-(acétylthio)-1-oxopropyl-N-cycloheptylalanine.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-[3-benzoylthio-1-oxopropyl]-N-cyclopentylglycine.

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en sel de dicyclohexylamine de la N-(2-benzoylthio-acétyl)-N-cyclohexylglycine.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en sel de dicyclohexylamine de la N-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-N-cyclohexylglycine.

10. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-(2-benzoylthioacétyl)-N-cyclohexylglycine.

11. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-N-cycloheptylglycine.

12. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-cyclopentyl-N-(3-mercapto-1-oxopropyl)-glycine.
13. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en N-cyclohexyl-N-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl)-  
5 glycine.
14. Nouveaux médicaments utiles notamment comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, caractérisés en ce qu'ils contiennent comme composé actif au moins un N-cycloalkylamino-acide selon la revendication 1 ou un de ses sels.
- 10 15. Médicaments selon la revendication 14, notamment en comprimés, capsules ou solutions, caractérisés en ce qu'ils sont conditionnés pour l'administration de quantités correspondant à 10 à 500 mg du composé actif.