

---

Octroiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8800100**

Nederland

⑲ NL

---

⑤4 **Nieuwe peptiderivaten en werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze derivaten.**

⑤1 Int.Cl<sup>4</sup>: C07K 5/06, C07C 143/72, A61K 37/02.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.  
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade  
Dr. Kuiperstraat 6  
2514 BB 's-Gravenhage.

---

②1 Aanvraag Nr. 8800100.

②2 Ingediend 18 januari 1988.

③2 Voorrang vanaf 21 januari 1987, 7 maart 1987.

③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: P 3701526 , P 3707339 .

⑥2 - -

---

④3 Ter inzage gelegd 16 augustus 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Nieuwe peptidederivaten en werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze derivaten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe renine-remmers, op hun bereiding en toepassing en op farmaceutische preparaten die ze bevatten.

5 De uitvinding verschaft verbindingen met formule I, waarin

A een acylgroep met formule VII voorstelt, waarin  $R_6$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-10 koolstofatomen, die desgewenst door alkoxy met 1-5 koolstofatomen of aryloxy met 6 tot 10 koolstofatomen gesubstitueerd is, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een (C<sub>3-10</sub>)-cycloalkyl-(C<sub>1-5</sub>)-alkylgroep, een arylgroep met 6-10 koolstofatomen, een uit 5 of 6 leden bestaande heteroarylgroep die één of twee stikstofatomen, zuurstof- of zwavelatomen of één stikstofatoom en één zuurstofatoom en/of één zwavelatoom bevat of een heteroaryl- (C<sub>1-5</sub>)-alkylgroep, waarin het heteroarylgedeelte uit 5 of 6 leden bestaat en één of twee stikstofatomen, zuurstof- of zwavelatomen of één stikstofatoom en één zuurstofatoom en/of één zwavelatoom bevat, een alkoxygroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen of een (C<sub>6-10</sub>)aryl-

(C<sub>1-5</sub>)-alkylgroep of een groep met formule R<sub>10</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,  
waarin R<sub>10</sub> een rechte of vertakte alkylgroep met 1-5 koolstof-  
atomen, n een geheel getal van 1-20 en m een geheel getal van

5 R een waterstofatoom of een acetylgroep is,  
voorstelt, of

A een groep met formule XI, waarin

R<sub>7</sub> een alkylgroep met rechte of vertakte keten  
en 1-5 koolstofatomen of een arylgroep met 6-10 koolstofatomen,  
10 en

R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> respectievelijk een waterstofatoom,  
een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen  
of een arylgroep met 6-10 koolstofatomen zijn, voorstelt,

R<sub>1</sub> een waterstofatoom of een alkylgroep met  
15 rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen weergeeft,

B en C, die al of niet gelijk zijn, een binding  
of een groep met formule XII weergeven, waarin

R<sub>1</sub> een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft  
en R<sub>11</sub> een hydrofiele of lipofiele aminozuurzijketen is,  
20 waarbij

B en C niet gelijktijdig een binding kunnen zijn,

D een binding of  $-O-$ ,  $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R_1 \end{array}$  of  $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R_1 \end{array}$

voorstelt, waarin R<sub>1</sub> een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft,

25 R<sub>2</sub> een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-10 C-atomen,  
een (C<sub>3-10</sub>)cycloalkyl (C<sub>1-5</sub>) alkylgroep waarvan het cyclo-  
alkylgedeelte desgewenst gesubstitueerd is, een (C<sub>6-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)-  
alkylgroep of een heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)-alkylgroep, waarin het  
heteroaryl-gedeelte uit 5 of 6 leden bestaat en 1 of 2 stikstof-  
30 atomen, zuurstof- of zwavelatomen of één stikstofatoom en een  
zuurstofatoom en/of een zwavelatoom bevat, of een groep met  
formule XIII, waarin

R<sub>15</sub> een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-4  
koolstofatomen of de benzylgroep is, s = 0 of 1 en p = 1 of 2,  
35 voorstelt,

$R_3$  een waterstofatoom, een hydroxylgroep, een aminogroep of een groep met formule  $-\text{OCOR}_2$ , waarin  $R_2$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, weergeeft,

5  $R_4$  en  $R_5$ , die al of niet gelijk zijn, respectievelijk een waterstofatoom, een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen, een  $(\text{C}_{6-10})$ -aryl- $(\text{C}_{1-5})$ -alkylgroep of een heteroaryl- $(\text{C}_{1-5})$ -alkylgroep, waarin het heteroarylgedeelte uit 5 of 6 leden bestaat en één of twee stikstofatomen, zuurstof- of zwavelatomen of één stikstofatoom en één zuurstof-  
10 atoom en/of één zwavelatoom bevat, of een groep met formule XIV, waarin  $R_{12}$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen of een hydroxyalkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen en  $R_{13}$  een hydroxylgroep, een alkoxygroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen, een  
15 aminogroep of een alkylaminogroep met 1-5 koolstofatomen, waarbij de alkylgroep een rechte of vertakte keten heeft, een aminomethylpyridylgroep of een benzylgroep voorstellen of waarin  
de groep met formule XV een groep met formule XVI, XVII, XVIII of XIX weergeeft, waarin  $R_{14}$  een waterstof-  
20 atoom, een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een benzylgroep of een groep met formule XX is, waarin  $R_{16}$  een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een  $(\text{C}_{1-4})$ alkoxy  $(\text{OC}_2\text{H}_2)_q\text{-CH}_2$ - groep, waarin  $q$  een geheel getal van 2-5 is, weergeeft en

Y een groep met formule XXI, XXII of XXIII voorstelt, waarin  $R_4$  en  $R_5$  de hiervoor gegeven betekenissen hebben.

De koolstofatomen die door  $R_2$  en  $R_3$  zijn gesubstitueerd kunnen de R- of S-configuratie bezitten. Verbindingen met formule I, waarin de koolstofatomen die door  $R_2$  en  $R_3$  zijn gesubstitueerd de in formule Iy gegeven configuratie hebben, verdienen aanbeveling.

30 Aanbevolen verbindingen met formule I hebben formule Iy, waarin

$A^Y$  voorstelt tert.-butyloxycarbonyl, pivaloyl, bis(1-naftyl-methyl)acetyl, benzoyl of 1-adamantylcarbonyl,

35  $B^Y$  een binding, fenylalanine of  $\beta$ -cyclohexylalanine weergeeft,

$C^y$  voorstelt histidine, norleucine, fenylalanine  
of leucine,

$Y^y$  een groep met formule XXI of XXII is,

5  $R_1^y$  een waterstofatoom of de methylgroep voor-  
stelt,

$R_2^y$  voorstelt isobutyl, benzyl, cyclohexylmethyl  
of 1-adamantylmethyl,

$R_3^y$  een hydroxylgroep, aminogroep of een groep  
met formule  $OCOCH_3$  of  $OCOC(CH_3)_3$  voorstelt,

10  $R_4^y$  een waterstofatoom, een methyl-, i.-propyl-,  
i.-butyl- of n-butylgroep weergeeft,

$R_5^y$  een methyl-, i.-propyl-, i.-butyl- of  
n.-butylgroep voorstelt, of waarin de groep met formule XXIV  
een pyrrolidinyl-, piperidinyl- of een morfolinylgroep weergeeft  
en

15

$D^y$  een  $\text{>NH}$ ,  $\text{>N-i-propyl}$ ,  $\text{>CH}_2$  of  $\text{>CH-i-propyl}$ -  
groep voorstelt.

Bijzonder aanbevolen verbindingen met formule I  
hebben formule Iz, waarin

20  $A^z$  een tert.-butyloxycarbonyl- of bis(1-naftyl-  
methyl)-acetyl groep voorstelt,

$B^z$  een binding, fenylalaninyl of  $\beta$ -cyclohexyl-  
alaninyl weergeeft,

$C^z$  voorstelt histidine, leucine of norleucine,

25  $Y^z$  een groep met formule XXI of XXII voorstelt,

$R_1^z$  een waterstofatoom is,

$R_2^z$  voorstelt cyclohexylmethyl of 1-adamantyl-  
methyl,

$R_3^z$  een hydroxyl- of aminogroep weergeeft,

30  $R_4^z$  een waterstofatoom of de methylgroep voor-  
stelt,

$R_5^z$  een waterstofatoom of een isopropyl- of  
isobutylgroep voorstelt of waarin de groep met formule XXV  
een pyrrolidinyl-, piperidinyl- of morfolinylgroep is en

35

D<sup>z</sup> een  $\text{>NH}$  of  $\text{>CH}$ -isopropyl- of  $\text{CH}_2$ -groep weergeeft.

Indien in formule I R<sub>6</sub> een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-10 koolstofatomen voorstelt, is deze groep in het bijzonder de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.-butyl-, 2,2-dimethylethyl-, pentyl- of hexylgroep enz., in het bijzonder de methyl-, tert.-butyl- en 2,2-dimethylethylgroep en indien deze groep gesubstitueerd is door aryl-oxy, is deze groep in het bijzonder de fenoxymethyl- of 1- of 2-nafthyloxymethylgroep, bij voorkeur de 1-nafthyloxymethylgroep en indien deze groep een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen voorstelt, geeft ze de cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl- of cycloheptylgroep weer, indien ze een (C<sub>3-10</sub>)cycloalkyl-(C<sub>1-5</sub>)alkylgroep voorstelt, kan cycloalkyl een hiervoor gegeven betekenis hebben en kan bovendien de adamantylgroep zijn en is in het bijzonder een cyclohexylethyl- of (1-adamentyl)ethylgroep, indien deze groep een arylgroep met 6-10 koolstofatomen voorstelt, is ze in het bijzonder een fenyl- of 1- of 2-naftylgroep, bij voorkeur een 1-naftylgroep en indien ze een heteroarylgroep weergeeft, is ze in het bijzonder een pyridyl-, thienyl- of furylgroep, indien ze een heteroarylalkylgroep voorstelt bezitten het heteroarylgedeelte en het alkylgedeelte bij voorkeur de hiervoor genoemde betekenissen, indien ze een alkoxygroep met rechte of vertakte keten weergeeft, is ze in het bijzonder een ethoxy- of tert.-butoxygroep en indien ze een (C<sub>6-10</sub>)aryl-(C<sub>1-5</sub>)-alkoxygroep voorstelt, heeft ze in het bijzonder de betekenissen die hiervoor voor alkyl en aryl zijn gegeven en ze is bij voorkeur de benzyloxygroep.

A geeft dan de overeenkomstige carbonylverbindingen van R<sub>6</sub> weer.

Indien R<sub>7</sub> een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voorstelt, heeft deze substituent de hiervoor voor alkyl gegeven betekenissen en indien ze een arylgroep is, is deze substituent in het bijzonder een fenyl- of 1- of 2-naftylgroep,

in het bijzonder de 1-naftylgroep.

Indien  $R_8$  en  $R_9$  een alkylgroep met 1-5 koolstof-  
atomen weergeven, hebben deze substituenten de hiervoor voor  
alkyl gegeven betekenissen en indien ze een arylgroep zijn,  
5 stellen ze een fenyl-, 1- of 2-naftyl-, bij voorkeur 1-naftylgroep,  
voor. De laatste betekenis wordt aanbevolen voor  $R_8$ , terwijl  
waterstof de aanbevolen betekenis voor  $R_9$  is.

In de  $R_{10}^O(CH_2CH_2O)_m$ -groep stelt  $R_{10}$  bij  
voorkeur een methylgroep voor, is  $n$  bij voorkeur een geheel getal  
10 van 4-12, in het bijzonder 7 en verdient het aanbeveling dat  
 $m = 1$ .

De hydrofiele of lipofiele aminozuurzijketen  
in de definitie van  $R_{11}$  kan bijvoorbeeld een *n*-butyl-, isobutyl-,  
benzyl-, 4-imidazolylmethyl-, 2-methylthioethyl-, cyclohexyl-  
15 methyl- of een pyridylmethylgroep zijn.

Geeft  $R_1$  een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen  
weer, dan kunnen de alkylgroepen de hiervoor gedefinieerde  
betekenissen hebben en zijn in het bijzonder de methylgroep.

Stelt  $R_2$  een alkylgroep met 1-10 koolstofatomen  
20 voor, dan kan deze groep een rechte of vertakte keten hebben en  
de hiervoor vermelde alkylgroepen zijn en indien deze substituent  
een  $C_{3-10}$ -cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkylgroep voorstelt die desgewenst  
in het cycloalkylgedeelte gesubstitueerd is, dan is deze  
substituent bij voorkeur de cyclohexylmethylgroep, waarbij  
25 de cycloalkylgroep desgewenst gesubstitueerd is door oxo of  
hydroxyl of di-gesubstitueerd (spiro geanelleerd) is door een  
groep met formule XXVI, waarin  $o$  een 2- of 3-adamantylgroep,  
bij voorkeur 1-adamantylmethyl, voorstelt, terwijl indien elke  
substituent een  $(C_{6-10})$ aryl- $(C_{1-5})$ alkylgroep voorstelt,  
30 deze substituent bij voorkeur een benzyl- of naftylmethylgroep  
voorstelt en indien ze een heteroarylalkylgroep weergeeft,  
stelt het heteroarylgedeelte in het bijzonder een pyridyl-,  
thienyl- of furylgroep voor en heeft het alkylgedeelte een  
hiervoor gedefinieerde betekenis.

Indien  $R_4$  en  $R_5$  een  $(C_{6-10})$ aryl- $(C_{1-5})$ -alkyl-  
35 groep voorstelt, geven deze substituenten bij voorkeur een

fenyl-(C<sub>1-5</sub>)-alkylgroep weer, in het bijzonder een benzylgroep, terwijl indien ze een heteroarylalkylgroep voorstellen, het heteroarylgedeelte in het bijzonder een pyridyl-, thienyl- of furylgroep voorstelt en alkyl een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft. Stellen R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voor, dan heeft alkyl een hiervoor gedefinieerde betekenis.

Geeft R<sub>12</sub> een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen weer, dan heeft alkyl één van de hiervoor gedefinieerde betekenissen, doch is in het bijzonder de isopropyl-, n-butyl-, isobutyl- en 2-methylbutylgroep. Hydroxyalkyl is bij voorkeur een hydroxymethyl- of hydroxyethylgroep. Geeft R<sub>13</sub> een aminomethylpyridylgroep weer, dan is dit bij voorkeur de aminomethyl-2-pyridylgroep.

In R<sub>14</sub> heeft alkyl met 1-5 koolstofatomen de hiervoor aangegeven betekenissen.

Het bereiden van de verbindingen met formule I kan als volgt worden uitgevoerd:

a) verbindingen met formule Ia, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en R<sub>3</sub>' een waterstofatoom, hydroxylgroep of een groep met formule -OCOR<sub>2</sub> is, waarin R<sub>2</sub> een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, kunnen worden verkregen door reactie van een verbinding met formule II, waarin A, B en C de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met een verbinding met formule III, waarin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Y en D de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben,

b) verbindingen met formule Ib, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, kunnen worden verkregen door reductie van een verbinding met formule IV, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, en

c) verbindingen met formule Ic, waarin A, B, C, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en D' een -O- of  $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{R}_1 \end{array}$  groep voorstelt, waarin R<sub>1</sub>



een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, kunnen worden verkregen door reactie van een verbinding met formule V, waarin

A, B, C, D', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub>' de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met een verbinding met formule VI, waarin

5 Y, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en X een halogeenatoom, in het bijzonder een chlooratoom, voorstelt,

d) verbindingen met formule Id, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en s' = 1, kunnen worden verkregen door

10 oxydatie van een verbinding met formule Ie, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben,

e) verbindingen met formule If, waarin

15 A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, kunnen worden verkregen door de benzylgroep van verbindingen met formule Ig, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, af te splitsen,

f) verbindingen met formule Ih, waarin A, B, C,

20 D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, kunnen worden verkregen door invoering van een alkylgroep in verbindingen met formule If, zoals hiervoor gedefinieerd,

g) verbindingen met formule Ii, waarin

25 A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, kunnen worden verkregen door van verbindingen met formule Ij, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, de benzylgroep af te splitsen,

h) verbindingen met formule Ik, waarin C, D, Y,

30 R<sub>1</sub> - R<sub>5</sub> en R<sub>7</sub> - R<sub>9</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, kunnen worden verkregen door reactie van een verbinding met formule IX, waarin R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met een verbinding met

35 formule X, waarin C, D, Y, R<sub>1</sub> - R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en de verkregen voorlopers van verbindingen met formule I desgewenst worden omgezet in verbindingen met

formule I.

De werkwijze volgens stap a) voor het bereiden van verbindingen met formule Ia wordt geschikt op dusdanige wijze uitgevoerd dat de verbindingen met formule II in reaktie worden gebracht met een verbinding met formule III volgens een methode die geschikt is voor peptidekoppeling. De reaktie kan bijvoorbeeld verlopen in aanwezigheid van N,N'-dicyclohexylcarbodiimide of N-ethyl-N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimide en N-hydroxysuccinimide of 1-hydroxybenzotriazol, waarbij als oplosmiddel bijvoorbeeld dimethylformamide wordt toegepast en de reaktie wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0°C en bij voorkeur kamertemperatuur. Men kan de reaktie eveneens laten verlopen in aanwezigheid van 50 % propaanfosforzuuranhydride in methyleenchloride in aanwezigheid van een base, zoals N-methylmorpholine, in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld dimethylformamide. In dat geval wordt de reaktie eveneens geschikt uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0°C en kamertemperatuur, bij voorkeur bij kamertemperatuur.

De reductie van de verbindingen met formule IV volgens stap b) vindt volgens bekende werkwijzen plaats, bijvoorbeeld door katalytische hydrogenering in aanwezigheid van een geschikte katalysator, bijvoorbeeld palladium op aktieve houtskool, in een geschikt oplosmiddel, zoals ethanol, bij temperaturen tussen 0 en ongeveer 50°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur, en een druk tussen 1-5 atmosfeer, bij voorkeur 1 atmosfeer.

De bij stap c) beschreven reaktie van verbindingen met formule V met verbindingen met formule VI vindt geschikt plaats in aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld triethylamine of N-methylmorpholine, in een inert oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran of dimethylformamide, bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 50°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur. Indien Y de C = O groep voorstelt, kan de reaktie eveneens verlopen met het overeenkomstige isocyanaat  $R_4N = C = O$ , waarbij verbindingen met formule I, waarin  $R_5$  een waterstof-

atoom voorstelt, worden verkregen.

Bij werkwijze d) wordt de oxydatie uitgevoerd met behulp van een oxydatiemiddel, bijvoorbeeld waterstof-

5 peroxyde, dat met de verbindingen met formule Ie reageert in een zuur oplosmiddel, bijvoorbeeld 100 % azijnzuur, bij een temperatuur lager dan kamertemperatuur, bijvoorbeeld 10°C.

10 De werkwijze volgens stap e) wordt uitgevoerd door reactie van natrium in vloeibare ammoniak bij een temperatuur van ongeveer -40°C met een verbinding met formule Ig, waarbij de benzylgroep wordt afgesplitst. De uitgangsverbindingen met formule Ig kunnen uit geschikte uitgangsmaterialen worden verkregen volgens werkwijze c).

15 De werkwijze volgens stap f) is een alkyleringswerkwijze waarbij verbindingen met formule If eerst bij ongeveer -40°C reageren met natrium in vloeibare ammoniak en daarna met een (C<sub>1-4</sub>) alkylhalogenide, in het bijzonder een alkylbromide met 1-4 koolstofatomen.

20 Het katalytisch afsplitsen van de benzylgroep van verbindingen met formule Ij volgens stap g) geschiedt in aanwezigheid van een palladium (10 % op houtskool) katalysator in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, bij een waterstofdruk van 1-5 atm., bij temperaturen van ongeveer 60°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur.

25 De reactie van een lacton met formule IX met een verbinding met formule X volgens werkwijze h) wordt uitgevoerd volgens methoden die bekend zijn uit de literatuur, bijvoorbeeld in een geschikt oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran of chloroform, desgewenst in een aanwezigheid van een acylerings-

30 katalysator, zoals 4-dimethylaminopyridine, bij een temperatuur tussen 0 en ongeveer 80°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur of de terugvloei temperatuur van tetrahydrofuran of chloroform.

35 De bij de hiervoor beschreven werkwijzen toegepaste uitgangsverbindingen zijn hetzij bekend (zie bijvoorbeeld E. Wünsch in: Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie",

Volume XV/1 en XV/2, "Synthese von Peptiden", Georg Thieme, Stuttgart, 1984), hetzij kunnen op een bekende wijze worden bereid, zoals bijvoorbeeld in de volgende voorbeelden is beschreven.

5 De verbindingen met formule I verkregen volgens de uitvinding kunnen op een bekende wijze worden afgescheiden en gezuiverd. Racemische en/of diastereoisomere mengsels kunnen op een bekende wijze worden gescheiden.

10 Bevatten de verbindingen met formule I zure of basische groepen, dan kunnen ze eveneens desgewenst zouten vormen, bijvoorbeeld metaalzouten, zoals natriumzouten of zuur-additiezouten, zoals hydrochloriden.

De in de volgende voorbeelden in °C opgegeven temperaturen zijn ongecorrigeerd.

15 Voorbeeld 1:

(2R,3S)-3-(tert-butyloxycarbonylamino)-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaan-sulfonzuur.dimethylamide.

Men loste 4 g methaansulfonzuur.dimethylamide op in 50 ml tetrahydrofuran en mengde deze oplossing bij een  
20 temperatuur tussen 0 en 5°C met 20 ml N.-butyllithium (1,6 M in hexaan). Na 30 min. voegde men ineens 3,7 g N-tert.-BOC-cyclohexylalaninal toe. Daarna goot men na 30 min. het reactiemengsel uit in ether een 2N oplossing van wijnsteenzuur in water, scheidde de organische fase af, droogde boven  
25 magnesiumsulfaat en verdampte het oplosmiddel onder verminderde druk. Het ruwe produkt werd gechromatografeerd over silicagel met een mengsel van ether en hexaan (30-70 %). Het hoofdprodukt werd verkregen als een kleurloze olie, die bij staan vast werd. Smeltpunt: 86-87°C. Het 2R,3R) isomeer werd als een bijprodukt  
30 verkregen.

Voorbeeld 2:

(2R,3S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]undec-8-yl)-2-hydroxybutaan-sulfonzuur.dimethylamide

35 De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit 5,2 g methaansulfonzuur.dimethyl-

amide, 26 ml n.-butyllithium en 6 g van het overeenkomstige aldehyde, smpt.: 48-50°C.

Voorbeeld 3:

(2R,3S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-cyclohexyl-2-azido-butaansulfonzuur.dimethylamide

5

Men loste 1 g van het bijproduct van voorbeeld 1

(2R,3R isomeer) op in 10 ml toluen en mengde deze oplossing bij -30°C met 1,5 g trifenylfosfine, 30 ml ammoniak (een ongeveer 1N oplossing in benzeen) en 0,9 ml van de diethyl-  
10 ester van azodicarbonzuur. Vervolgens roerde men het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur en filtreerde daarna af over silicagel. Men verkreeg een niet te scheiden mengsel van de in de titel genoemde verbinding en (3S)-(tert.-butyloxycarbonyl)-4-cyclohexyl-1-buteen-sulfonzuur dimethyl-  
15 amide.

Voorbeeld 4:

(2R,3S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-(2-naftyl)-butaan-sulfonzuur dimethylamide

20

De in de titel genoemde verbinding werd als een kleurloze olie analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit 1,7 g methaansulfonzuur.dimethylamide, 8,5 ml butyllithium en 2 g van het overeenkomstige aldehyde.

Voorbeeld 5:

(2R,3S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino) 2-hydroxy-5-methyl-hexaan-sulfonzuur.dimethylamide.

25

De in de titel genoemde verbinding werd als een mengsel van diastereoisomeren (ongeveer 2:1) analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit 4 g methaansulfonzuur.dimethylamide,  
30 60 ml n.-butyllithium en 4 g N-tert.-BOC-leucinal.

Voorbeeld 6

(3S,4S)-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentaaan-sulfonzuur.dimethylamide

35

Men loste 1 g methaansulfonzuur.dimethylamide op in 10 ml tetrahydrofuran en druppelde hieraan bij een tempera-

tuur tussen 0 en 5°C 5,1 ml n.-butyllithium toe. Na 30 min. voegde men 1 g (2S)-2-((1S)-tert.-butyloxy-carbonylamino-2-cyclohexyl-ethyl)oxiran toe. Na 20 min. verdeelde men het mengsel tussen ether en een 2N oplossing van wijnsteenzuur in water, scheidde de organische fase af, droogde en concentreerde door verdamping. Het ruwe produkt werd herkristalliseerd uit een mengsel van methyleenchloride en hexaan. Smeltpunt: 110-111°C.

Voorbeeld 7:

(1S,3S,4S)-4-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentaa-n-sulfonzuurdimethylamide

De in de titel genoemde verbinding werd als een mengsel van diastereo-isomeren (ongeveer 1:5) op analoge wijze als beschreven in voorbeeld 6 verkregen uit 0,4 g isobutaan-sulfonzuurdimethylamide, 1,5 ml n.-butyllithium en 200 mg epoxyde.

Voorbeeld 8:

(2R,3S)-3-(N-Boc-fenylalanyl-fenylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuurdimethylamide

Men loste 330 mg van het sulfonzuuramide van voorbeeld 1 op in 1 ml methyleenchloride en voegde 1 ml trifluorazijnzuur toe. Na 1 uur verdeelde men het mengsel tussen een 2N oplossing van natriumcarbonaat in water en methyleenchloride, scheidde de organische fase af, droogde met kaliumcarbonaat en concentreerde door verdampen. Daarna voegde men 230 mg BocPhePheOH, 225 mg HOBt en ongeveer 5 ml methyleenchloride toe. Het mengsel werd afgekoeld tot 0-5°C, 170 mg dicyclohexylcarbodiimide werden toegevoegd en men roerde nog ongeveer 15 uren bij kamertemperatuur. Het neergeslagen dicyclohexylureum werd afgefiltreerd en het ruwe produkt werd gechromatografeerd over silicagel met een mengsel van ether en methyleenchloride 50-90 %.  $[\alpha]_D^{20} = -29,1^{\circ}$  (c = 0,6 in CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

. 8800100

Voorbeeld 9:

(2R,3S)-3-(N-BOC- $\beta$ -cyclohexylalanyl- $\beta$ -cyclohexyl-alanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaan-sulfonzuur-dimethylamide

5 Men loste 50 mg van het produkt van voorbeeld 8 op in 5 ml ethanol en hydrogeneerde 24 uren bij 40°C/2 atmosfeer waterstof over Rh-Alox (5 %). De katalysator werd afgefiltreerd en het produkt werd uit benzeen gelyofiliseerd.  $[\alpha]_D^{20} = -46,1^\circ$  (c = 0,6 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

10 Voorbeeld 10:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaan-sulfonzuur-dimethylamide

15 Men liet 160 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-NMe<sub>2</sub> (voorbeeld 1) analoog aan voorbeeld 8 reageren met 100 mg BOCPhenleOH, 100 mg hydroxybenzotriazool en 80 mg dicyclohexylcarbodiimide.  $[\alpha]_D^{20} = -32,4^\circ$  (c = 0,2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Voorbeeld 11:

20 (2R,3S)-3-(N-BOC- $\beta$ -cyclohexylalanyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaan-sulfonzuur-dimethylamide

Men hydrogeneerde 20 mg van het produkt van voorbeeld 10 op precies dezelfde wijze als beschreven in voorbeeld 9.  $[\alpha]_D^{20} = -38,2^\circ$  (c = 0,1 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

25 Voorbeeld 12:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaan-sulfonzuur-dimethylamide.

30 Men liet 225 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-NMe<sub>2</sub> (voorbeeld 1) met 236 mg BOCPhenHisOH, 160 mg hydroxybenzotriazool en 120 mg dicyclohexylcarbodiimide analoog aan voorbeeld 8 reageren. Voor de peptidekoppeling gebruikte men dimethylformamide in plaats van methyleenchloride. Na chromatograferen over een mengsel van methanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-10 %, verkreeg men twee diastereo-isomeren:  $[\alpha]_D^{20} = -32,2^\circ$  (c = 0,2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1;

diastereoisomeer B:  $[\alpha]_D^{20} = -26,0^\circ$  (c = 0,6 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

Voorbeeld 13:

(2R,3S)-3- $\bar{N}$ -(bis-(1-naftylmethyl)acetyl)norleucyl $\bar{A}$ amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur dimethylamide.

5

Men liet 200 mg BOC-SO<sub>2</sub>-ChatinNMe<sub>2</sub> (voorbeeld 1) met 240 mg N-(bis-(1-naftylmethyl)acetyl)-Nle-OH, 140 mg hydroxybenzotriazool en 110 mg dicyclohexylcarbodiimide analoog aan voorbeeld 8 reageren.  $[\alpha]_D^{20} = -43,9^\circ$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

10

Voorbeeld 14:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-2-amino-4-cyclohexyl-butaan-sulfonzuur dimethylamide.

Men liet 150 mg van het sulfonzuuramide mengsel van voorbeeld 3 analoog aan voorbeeld 8 reageren met 100 mg BOCPhenleOH, 700 mg hydroxybenzotriazool en 80 mg dicyclohexylcarbodiimide. Daarna loste men het ruwe produkt op in ethanol en hydrogeneerde 4 uren bij 20°C en 1 atmosfeer waterstof over palladium op kool (10 %). Door chromatograferen over silicagel met een mengsel van methanol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0-5 %) verkreeg men de in de titel genoemde verbinding  $[\alpha]_D^{20} = -37,1^\circ$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), evenals BOC-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-desoxy-chatine-NMe<sub>2</sub>  $[\alpha]_D^{20} = -26,4^\circ$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

15

20

Voorbeeld 15:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1,4-dioxaspiro $\bar{4},\bar{5}$ undec-8-yl)-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur dimethylamide.

25

Men liet 335 mg van het sulfonamide van voorbeeld 2 met 290 mg BOC-Phe-NleOH, 200 mg hydroxybenzotriazool en 158 mg dicyclohexylcarbodiimide analoog aan voorbeeld 8 reageren.  $[\alpha]_D^{20} = -32,6^\circ$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

30

Voorbeeld 16:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-oxocyclohexyl)-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur dimethylamide.

35

Men loste 200 mg van het produkt van voorbeeld 15



op in 10 ml van een mengsel van tetrahydrofuran en water en mengde met enkele druppels geconcentreerd zoutzuur. Na 10 uren verdeelde men het mengsel tussen ethylacetaat en een waterige natriumbicarbonaatoplossing, scheidde de organische fase af, droogde en concentreerde door verdampen.  $[\alpha]_D^{20} = -45,6^{\circ}$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Voorbeeld 17:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-oxycyclohexyl)-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men loste 70 mg van het produkt van voorbeeld 16 op in 5 ml methanol. Daarna voegde men 10 mg natriumboriumhydride toe, roerde 15 min. bij kamertemperatuur en verdeelde vervolgens tussen ethylacetaat en een 2N oplossing van natriumcarbonaat in water.  $[\alpha]_D^{20} = -31,1^{\circ}$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Voorbeeld 18:

(3S,4S)-4-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentaaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men liet 135 mg van het sulfonamide van voorbeeld 6 met 75 mg BOC-Phe-Nle-OH, 70 mg hydroxybenzotriazool en 52 mg dicyclohexylcarbodiimide analoog aan voorbeeld 8 reageren.  $[\alpha]_D = -10^{\circ}$  (c = 0,2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Voorbeeld 19:

(1S,3S,4S)-4-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentaaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men liet analoog aan voorbeeld 8 47 mg van het mengsel van diastereoisomeren van voorbeeld 7 reageren met 40 mg BOC-Phe-Nle-OH, 28 mg hydroxybenzotriazool en 22 mg dicyclohexylcarbodiimide. Door chromatograferen over silicagel met een mengsel van ether en hexaan 50-100 % werden twee diastereoisomeren: A:  $[\alpha]_D^{20} = -36,4^{\circ}$ , B:  $[\alpha]_D^{20} = -10,0^{\circ}$  (c = 0,1 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) verkregen.

Voorbeeld 20:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-(2-naftyl)-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

5 Men liet 130 mg van het sulfonamide van voorbeeld 4 analoog aan voorbeeld 8 reageren met 115 mg BOC-PheNleOH, 85 mg hydroxybenzotriazool en 65 mg dicyclohexylcarbodiimide.  $[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$  (c = 0,2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Voorbeeld 21:

10 (2R,3S)-3-[N-(bis-(1-naftylmethyl)acetyl)-norleucyl]amido-2-hydroxy-5-methyl-hexaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men liet 100 mg van het mengsel van diastereoisomeren van voorbeeld 5 reageren met 70 mg BOC-PheNleOH, 15 70 mg hydroxybenzotriazool en 51 mg dicyclohexylcarbodiimide volgens voorbeeld 8. Het produkt werd verkregen als een niet scheidbaar mengsel van diastereoisomeren (ongeveer 2:1).

Voorbeeld 22:

20 (2S,3S)- en (2R,3S)-3-(BOC-fenylalanyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-1-isobutyl-sulfamoylamino-2-butanol.

Men voegde een oplossing van 94 mg isobutylsulfamoylchloride in 1 ml dioxan toe aan een mengsel van 273 mg (2S,3S)-3-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol en 0,1 ml triethylamine in 11 ml dioxan en roerde het 25 verkregen mengsel 20 uren bij kamertemperatuur en concentreerde het vervolgens onder verminderde druk. Het verkregen residu werd opgelost in ethylacetaat en de oplossing werd gewassen met verdund zoutzuur, een oplossing van natriumbicarbonaat in 30 water en een oplossing van natriumchloride in water. Door drogen boven watervrije natriumsulfaat, indampen onder verminderde druk en chromatograferen (silicagel met een mengsel van dichloormethaan en methanol 40:1 als elutiemiddel) verkreeg men de in de titel genoemde verbinding als een amorf, vast 35 produkt,  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  (c = 0,5 in dichloormethaan).

Onder toepassing van (2R,3S)-3-(BOC-fenyl-

alaninyl-norleucinyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol wordt volgens dezelfde werkwijze (2R,3S)-3-(BOC-fenylalaninyl-norleucinyl)-amido-4-cyclohexyl-isobutyl-sulfamoylamino-2-butanol als een amorf, vast produkt verkregen,  $[\alpha]_D^{20} = -3,2^\circ$  (c = 0,5 in dichloormethaan).

De bij deze werkwijze toegepaste uitgangsmaterialen werden op de hierna beschreven wijze verkregen :

a) (3S)-3-BOC-amido-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanon  
(tussenprodukt 1)

Men voegde een oplossing van 32,6 ml nitromethaan in 160 ml tetrahydrofuran en 160 ml hexamethylfosforzuur triamide onder koelen met ijs en krachtig roeren toe aan een suspensie van 18,0 g natriumhydride (80 % in minerale olie) in 180 ml tetrahydrofuran. Men roerde de verkregen oplossing een uur bij kamertemperatuur, koelde daarna af tot 0°C en voegde een oplossing van 69,9 g N-BOC-L-β-cyclohexyl-alanine-3,5-dimethylpyrazolide in 700 ml tetrahydrofuran toe. Na 20 uren roeren mengde men het mengsel met 600 ml 1N-zoutzuur, extraheerde 2x met ether, waste de gecombineerde, organische extracten met een oplossing van natriumchloride in water, droogde boven watervrije natriumsulfaat en dampte onder verminderde druk in. Na chromatograferen van het ruwe produkt over silicagel onder toepassing van een mengsel van toluen en ethylacetaat (6:1) als elutiemiddel verkreeg men het hiervoor genoemde tussenprodukt 1 als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 97-98°C.

b) (2S,3R)- en (2R,3S)-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanol.  
(tussenprodukten 2A en 2B)

Men voegde 2,27 g natriumboriumhydride in kleine porties toe aan een met ijs gekoelde oplossing van 18,9 g van het tussenprodukt 1, zoals hiervoor werd verkregen, in 190 ml ethanol. Daarna roerde men een uur, zonder koelen, waarna men de pH van de oplossing door toevoegen van een 10 %-ige oplossing van wijnsteenzuur in water onder koelen instelde op 3, de oplossing

5 onder verminderde druk indampste, 2x extraheerde met ether, de gecombineerde organische fasen waste met een oplossing van natriumchloride in water, droogde boven watervrije natriumsulfaat en onder verminderde druk indampste. Door behandeling van het overblijvende olieachtige mengsel van twee diastereo-  
isomeren met een mengsel van ether en hexaan verkreeg men isomeer 2B, dat een smpt. van 116-118<sup>o</sup>C (ontl.) had.  
Door chromatograferen van de moederloog over silicagel onder toepassing van een mengsel van hexaan en ether (2:1) als elutie-  
10 middel verkreeg men isomeer 2B als een olie.

De Rf-waarden (silicagel, een mengsel van hexaan en ether 2:1) bedroegen voor 2A 0,136 en voor isomeer 2B 0,106.

c) (2S,3S)- en (2R,3S)-1-amino-3-BOC-amino-4-  
cyclohexyl-2-butanol.

15 (de tussenprodukten 3A en 3B)

Men voegde 5,96 g ammoniumformiaat in kleine porties gedurende een uur, in een inerte atmosfeer, toe aan een mengsel van 7,5 g van het tussenprodukt 2A, dat op de hiervoor beschreven wijze werd verkregen, en 0,75 g palladium (10 % op  
20 dierlijke kool) in 50 ml methanol. Na 17 uren roeren bij kamertemperatuur filtreerde men de suspensie door celite en dampste het filtraat onder verminderde druk in. Het residu werd opgenomen in 2N-zoutzuur, 2x gewassen met ether en de waterfase werd alkalisch gemaakt door toevoegen van natriumbicarbonaat.  
25 De waterfase werd 2x geextraheerd met ethylacetaat, de organische fasen werden gecombineerd, gedroogd boven watervrije natriumsulfaat en onder verminderde druk ingedampt. Het schuimachtige residu werd omgezet in het waterstofoxalaat en werd gekristalliseerd uit ether. Het waterstofoxalaat van het tussenprodukt 3A  
30 werd verkregen met een smpt. van 165-166<sup>o</sup>C (ontl.).

Het waterstofoxalaat van het tussenprodukt 3B, dat op analoge wijze werd verkregen uit tussenprodukt 2B, smolt bij 137-138<sup>o</sup>C (ontl.).

d) (2S,3S)- en (2R,3S)-3-BOC-amino-1-Cbz-amino-4-  
cyclohexyl-2-butanol

(tussenprodukten 4A en 4B).

Men voegde bij een temperatuur tussen 2 en 5°C

5 4,18 ml benzylchloroformiaat toe aan een oplossing van  
5,28 ml triethylamine en 6,3 g van het tussenprodukt 3A, dat  
volgens de hiervoor beschreven werkwijze werd verkregen, in  
120 ml dichloormethaan, waarna men de verkregen oplossing 30 min.  
roerde bij kamertemperatuur. Daarna verdunde men met dichloor-  
10 methaan en waste met 0,25 N zoutzuur, een verzadigde oplossing  
van natriumbicarbonaat in water en water. De organische fase  
werd gedroogd boven natriumsulfaat en werd onder verminderde  
druk ingedampt. Door chromatograferen van het residu over  
silicagel onder toepassing van een mengsel van toluen en  
15 ethylacetaat (3:1) als elutiemiddel verkreeg men het tussenprodukt  
4A als een enigszins geelachtige olie.

Tussenprodukt 4B werd als een olie volgens  
dezelfde werkwijze verkregen uit tussenprodukt 3B.

e) (2S,3S)- en (2R,3S)-3-amino-1-Cbz-amino-  
4-cyclohexyl-2-butanol

(tussenprodukten 5A en 5B)

Men voegde onder koelen 8,06 g van het tussen-  
produkt 4A toe aan 80 ml van het mengsel van azijnzuur en  
geconcentreerd zoutzuur (9:1), roerde de verkregen oplossing  
25 1 uur bij kamertemperatuur en dampte daarna droog. Het hydro-  
chloride van het tussenprodukt 5A werd hierbij als een kleurloze  
schuim verkregen.

Het hydrochloride van het tussenprodukt 5B werd  
volgens dezelfde werkwijze verkregen uit het tussenprodukt 4B.

f) (2S,3S)- en (2R,3S)-3-(BOC-fenylalaninyl-  
norleucinyl)-amino-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-  
2-butanol

Men voegde 4,06 ml difenylfosforylazide en  
4,94 ml triethylamine geleidelijk toe aan een met ijs gekoelde  
35 oplossing van 6,68 g BOC-Phe-Nle-OH en 6,3 g van het ruwe

hydrochloride van het tussenprodukt 5A in dimethylformamide en roerde de verkregen heldere oplossing een nacht bij kamertemperatuur, waarna men deze oplossing onder verminderde druk concentreerde, het residu opnam in dichloormethaan en de oplossing  
5 in dichloormethaan waste met 0,25N zoutzuur, een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat in water en water en droogde boven watervrije natriumsulfaat. Na indampen onder verminderde druk chromatografeerde men het residu over silicagel (een mengsel van dichloormethaan en ethanol (49:1 als elutiemiddel) en  
10 kristalliseerde het verkregen produkt uit een mengsel van dichloormethaan en hexaan. Het aldus verkregen tussenprodukt 6A smolt bij 167-168°C (ontl.).

Het tussenprodukt 6B, dat een smpt van 150-151°C (ontl.) heeft, werd verkregen volgens dezelfde werkwijze  
15 uit het tussenprodukt 5B.

g) (2S,3S)- en (2R,3S)-1-amino-3-(BOC-fenylalaninyl-norleucinyl)-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(tussenprodukten 7A en 7B)

Men hydrogeneerde 7,0 g van het tussenprodukt  
20 6A en 0,7 g palladium op actieve houtskool (10%) in 140 ml methanol 1,5 uur bij kamertemperatuur in een waterstofatmosfeer bij atmosferische druk en verdunde het mengsel daarna met dichloormethaan en filtreerde door celite. Na indampen van het filtraat onder verminderde druk en kristalliseren van het residu  
25 uit een mengsel van methanol en ether verkreeg men het tussenprodukt 7A als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 140-141°C,  $[\alpha]_D^{20} = -38,5^\circ$  (c = 1 in methanol).

Het tussenprodukt 7B werd als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 168-169°C (ontl.) volgens dezelfde  
30 werkwijze uit tussenprodukt 6B verkregen.

$[\alpha]_D^{20} = -25,6^\circ$  (c = 1 in methanol).

Voorbeeld 23

(2S,3S)-3-(BOC-fenylalaninyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-2-butanol.

5 De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 22 onder toepassing van dimethylsulfamoylchloride in plaats van isobutylsulfamoylchloride verkregen.

$[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  (c = 0,1 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Voorbeeld 24:

10 (2R,3S)-3-(N-benzoyl-dehydrofenylalaninyl-norleucyl)-amido-1-dimethylsulfamoyl-amino-5-methyl-2-hexanol.

De in de titel genoemde verbinding werd verkregen als een mengsel van diastereoisomeren (ongeveer 2:1) met een smpt. van  $194-196^\circ\text{C}$  (ontl.) analoog aan voorbeeld 21, onder  
15 toepassing van N-benzoyldehydrofenylalaninyl-norleucine in plaats van BOC-Phe-Nle-OH.

Voorbeeld 25:

N-(3-cyclohexylpropionyl)-norleucine.

Men voegde onder koelen met ijs een oplossing van  
20 1,92 g 3-cyclohexylpropionzuurchloride in 22 ml ether toe aan een oplossing van 1,31 g norleucine in 22 ml van een 1N oplossing van natriumhydroxyde in water en roerde het mengsel 1 uur bij  $0^\circ\text{C}$ . Daarna zuurde men het mengsel aan met 0,25N zoutzuur, extraheerde 2x met ether, waste de gecombineerde organische  
25 fasen met een verzadigde natriumchlorideoplossing, droogde boven natriumsulfaat en concentreerde <sup>door verdampen</sup> onder verminderde druk in. Door kristalliseren van het residu uit een mengsel van ether en hexaan verkreeg men de in de titel genoemde verbinding, die een smeltpunt van  $138-139^\circ\text{C}$  had.

30 Voorbeeld 26:

(2S,3S)-3-(3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol.

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 22 f) als een amorf produkt verkregen onder  
35 toepassing van 3-cyclohexyl-propionyl-norleucine (voorbeeld 25)

in plaats van BOC-Phe-Nle-OH.

Voorbeeld 27:

(2S,3S)-3-(3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)  
amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol

5

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld XXII g) als een amorf produkt verkregen door hydrogeneren van de verbinding van voorbeeld 26.

Voorbeeld 28:

10

(2S,3S)-3-(3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)  
amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-  
2-butanol.

15

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 22 als een amorf produkt verkregen onder toepassing van (2S,3S)-3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol en dimethylsulfamoylchloride,  
 $[\alpha]_D^{20} = -25,7^\circ$  (c = 1 in methanol) (sintert vanaf  $78^\circ\text{C}$ ).

Tussenprodukten:

N-(bis-1-naftylmethyl)-acetyl-Nle-OH.

20

Men loste 660 mg bis-(1-naftylmethyl)-azijnzuur en 280 mg van de methylester van norleucine op in methyleen-chloride en koelde af tot  $0^\circ\text{C}$ . Daarna voegde men 400 mg dicyclohexylcarbodiimide toe en roerde ongeveer 15 uren bij kamertemperatuur. Vervolgens werd het neergeslagen dicyclohexyl-ureum afgefiltreerd, het filtraat geconcentreerd door indampen, het verkregen residu opgelost in methanol en gemengd met 200 mg natriumhydroxyde (opgelost in water). Na 2 uren werd het mengsel aangezuurd met 2N-zoutzuur, geextraheerd met methyleen-chloride, gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het ruwe produkt werd herkristalliseerd uit een mengsel van methyleenchloride en hexaan, smpt.:  $157-159^\circ\text{C}$ .

30

Bis-(1-naftylmethyl)-azijnzuur.

Men loste 4,6 g natrium op in 100 ml ethanol.

35

Daarna voegde men 16 g van de diethylester van malonzuur en 40 g 1-chloormethylnaftaleen toe. Vervolgens werd het mengsel 24 uren onder terugvloeiing verhit, afgekoeld



en de neergeslagen zouten werden door toevoegen van ijswater  
opgelost. De organische fase werd afgescheiden, de waterfase  
werd geextraheerd met ether en de gecombineerde organische  
fasen werden gedroogd boven magnesiumsulfaat en door indampen  
5 geconcentreerd. Het ruwe produkt werd toegevoegd aan een mengsel  
van 50 ml water, 700ml ethanol en 20 ml kaliumhydroxyde en  
werd 4 uren onder terugvloeiing verhit. Daarna werd het reactie-  
mengsel afgekoeld, aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur en  
geextraheerd met ether. De oplossing in ether werd gedroogd,  
10 geconcentreerd door verdampen en het verkregen residu werd  
verhit op 180-200°C. Na afkoelen tot kamertemperatuur loste  
men het glasachtige residu op in methyleenchloride en sloeg neer  
met hexaan. Smpt.: 171-172°C.

(1-tert.-butyloxycarbonylamino-6-cyclohexyl-ethyl)-  
oxiran

---

15 Men suspendeerde 6 g van een natriumhydride  
dispersie (80 % in witte olie) in een mengsel van 60 ml dimethyl-  
sulfoxyde en 30 ml tetrahydrofuran. Men koelde de suspensie af  
tot 0-5°C en druppelde een oplossing van 13 g trimethylsulfonium-  
20 jodide in 50 ml dimethylsulfoxyde toe. Na 10 min. voegde men  
50 ml t-BOC-cyclohexylalaninal (0,54 M in toluen) toe en liet  
de temperatuur oplopen tot kamertemperatuur. Het reaktiemengsel  
werd verdund met ijswater, de organische fase werd afgescheiden,  
4x gewassen met water, gedroogd boven magnesiumsulfaat en  
25 geconcentreerd door indampen. Door chromatograferen over silicagel  
met een mengsel van ether en hexaan 10-30 % verkreeg men de in  
de titel genoemde verbinding, tezamen met een weinig van het  
diastereoïsoomeer (verhouding ongeveer 3:1). smpt.: 58-59°C.

Voorbeeld 29:

30 (2R,3S)-3- $\bar{N}$ -[1-adamantyl]propionyl]norleucyl $\bar{7}$ -  
amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-  
dimethylamide.

---

De in de titel genoemde verbinding werd analoog  
aan voorbeeld 8 verkregen onder toepassing van N- $\bar{3}$ -(1-adamantyl)  
35 propionyl $\bar{7}$ -norleucine in plaats van BOC-Phe-PheOH.

$\bar{\alpha}_7$ D<sup>20</sup> = -25,7° (c = 1 in methanol).

Het uitgangsmateriaal adamantyl-propionyl norleucine, smpt.: 119-120<sup>o</sup>C, werd analoog aan voorbeeld 25 uitgaande van adamantylpropionylchloride en norleucine verkregen.

Voorbeeld 30:

5

(2R,3S)-3-(N-BOC-β-cyclohexylalanylhistidyl)-amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

10

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van 190 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-N(Me)<sub>2</sub> - voorbeeld 1 - met 201 mg BOC-Cha-His-OH in aanwezigheid van 70 mg hydroxybenzotriazool en 102 g dicyclohexylcarbodiimide. Het ruwe produkt werd gechromatografeerd over silicagel (een mengsel van methanol en methyleenchloride 1-10 % als elutiemiddel).

15

$[\alpha]_D^{20} = -38,9^{\circ}$  (c = 0,2 in methyleenchloride).

Voorbeeld 31:

20

(2R,3S)-3-[N]-bis-(1-naftylmethyl)acetyl)histidyl/amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

25

Men liet 80 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-N Me<sub>2</sub> (voorbeeld 1) analoog aan voorbeeld 8 reageren met 100 mg N-(bis-(7-naftylmethyl)-acetyl)-Nle-OH in aanwezigheid van 50 mg hydroxybenzotriazool en 44 mg dicyclohexylcarbodiimide. Daarna chromatografeerde men het verkregen, ruwe produkt over silicagel onder toepassing van een mengsel van methanol en methyleenchloride 1-10 % als elutiemiddel.

$[\alpha]_D^{20} = -17,1^{\circ}$  (c = 0,2 in methyleenchloride).

Voorbeeld 32:

30

(2R,3S)-3-[N-BOC-β-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-alanyl-norleucyl]/amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

35

Men liet analoog aan voorbeeld 8 96 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-NMe<sub>2</sub> (voorbeeld 1) reageren met 98 mg BOC-BOL-NLE-OH in aanwezigheid van 35 mg hydroxybenzotriazool en 50 mg dicyclohexylcarbodiimide. Daarna herkristalliseerde men het

ruwe produkt uit een mengsel van methyleenchloride en hexaan.  
 $[\alpha]_D^{20} = -52,4^\circ$  (c = 0,2 in methyleenchloride).

Voorbeeld 33:

5 (2R,3S)-3-(N-[2-methoxy-poly(2-ethoxy)acetyl]-  
ferylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-  
hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men liet 35 mg H-Phe-HIS-SO<sub>2</sub>-Chatine-NMe<sub>2</sub>  
met 60 mg van een mengsel van oligomeren van polyethyleenglycol-  
zuren (molekuulgewicht ongeveer 350) in aanwezigheid van  
10 13 mg dicyclohexylcarbodiimide en 10 mg hydroxybenzotriazol in methy-  
leenchloride reageren en zuiverde het verkregen reactieprodukt  
door chromatograferen over silicagel (onder toepassing van een  
mengsel van methanol en methyleenchloride 5-10 % als elutie-  
middel).

15 Voorbeeld 34:

(2R,3S)-3-[N-(bis-(1-naftylmethyl)acetyl)-  
methionyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-  
sulfonzuur-dimethylamide.

Men liet analoog aan voorbeeld 8 165 mg  
20 BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-NMe<sub>2</sub> (voorbeeld 1) reageren met 203 mg  
N-(bis-(7-naftylmethyl)acetyl)-Met-OH in aanwezigheid van  
115 mg hydroxybenzotriazol en 90 mg dicyclohexylcarbodiimide.  
 $[\alpha]_D^{20} = -45,3^\circ$  (c = 0,1 in methyleenchloride).

Voorbeeld 35:

25 (2R,3S)-3-[N-(bis-(1-naftylmethyl)acetyl)-  
methion(D,L-S-oxyd)yl]amido-4-cyclohexyl-2-  
hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men loste 20 mg van de in de titel genoemde  
verbinding van voorbeeld 34 op in ijsazijn en voegde aan deze  
30 oplossing 10 mg natriumperboraat toe. Na 1 uur werd het mengsel  
verdeeld tussen methyleenchloride en verzadigde oplossing van  
natriumbicarbonaat in water. De organische fase werd gedroogd  
en ingedampt. Het in de titel genoemde produkt werd als een  
mengsel van diastereoisomeren (1:1) verkregen.

35

Voorbeeld 36:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1-adamantyl)-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-dimethylamide.

5 Men liet analoog aan voorbeeld 8 69 mg BOC-SO<sub>2</sub>-adatine-NMe<sub>2</sub> met 61 mg BOC-Phe-Nle-OH reageren in aanwezigheid van 64 mg hydroxybenzotriazool en 62 mg N-ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDCI). Daarna werd het ruwe  
10 produkt gechromatografeerd over silicagel onder toepassing van een mengsel van hexaan en ethylacetaat (1:1) als elutiemiddel. De in de titel genoemde verbinding is volgens H-NMR een mengsel van diastereoisomeren (2R,3S:2S,3S = 60:40.)

Het uitgangsmateriaal BOC-SO<sub>2</sub>-Adatine-NMe<sub>2</sub> (60 tot 40 mengsel van diastereoisomeren) werd analoog aan  
15 voorbeeld 1 bereid door reactie van N-tert.BOC-adamantylalaninal en methaansulfonzuurdimethylamide.

Voorbeeld 37:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-5,5-dimethyl-2-hydroxy-hexaan-sulfonzuur-dimethylamide.

20 Men liet analoog aan voorbeeld 8 235 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Neotine-NMe<sub>2</sub> met 180,3 mg BOC-Phe-Nle-OH in aanwezigheid van 198 mg hydroxybenzotriazool en 187 mg EDCI (zie voorbeeld 36) reageren. Het ruwe produkt werd gechromatografeerd over sili-  
25 cagel onder toepassing van een mengsel van hexaan en ethylacetaat (1:2) als elutiemiddel. Na herkristalliseren uit een mengsel van hexaan en ethylacetaat verkreeg men de in de titel genoemde verbinding als een mengsel van diastereoisomeren (2R,3S:2S, 3S = 65:35) met een smeltpunt van 159-163<sup>o</sup>C.

30 De uitgangsverbinding BOC-SO<sub>2</sub>-Neotine-NMe<sub>2</sub> (een 65:35 mengsel van diastereoisomeren) werd analoog aan voorbeeld 1 bereid uit N-tert.BOC-neopentalglycinal en methaansulfonzuurdimethylamide.

35

. 8800100

Voorbeeld 38:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-pyrrolidinamide.

5 Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-pyrrolidine met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -30,0^{\circ}$  (c = 0,28 in ethanol).

10 Het uitgangsmateriaal BOC-SO<sub>2</sub>-chatine-pyrrolidine werd analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit BOC-cyclohexylalaninal en methylsulfonyl-pyrrolidine.

Voorbeeld 39:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-piperidineamide.

15 Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen uit BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-piperidine en BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -32,6^{\circ}$  (c = 0,27 in ethanol).

20 Het uitgangsmateriaal BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-piperidine werd analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit BOC-cyclohexylalaninal en methylsulfonylpiperidine.

Voorbeeld 40:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuur (4-benzyl)piperazineamide.

25 Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen uit BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-benzyl)piperazine en BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -25,6^{\circ}$  (c = 0,32 in ethanol). De uitgangsverbinding BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-benzyl)piperazine werd analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit BOC-cyclohexylalaninal en 4-benzyl-2-methylsulfonylpiperazine. Het uitgangsmateriaal 4-benzyl-1-methylsulfonylpiperazine werd analoog aan de in de literatuur beschreven werkwijzen verkregen door reactie van N-benzylpiperazine met methaansulfonylchloride in aanwezigheid van pyridine in acetonitril bij een

30

35

temperatuur tussen -10 en 30°C.

Voorbeeld 41:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-  
4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-  
piperazineamide

5

Men voegde aan een oplossing van 110 mg BOC-Phe-  
Nle-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-benzyl)-piperazine (de verbinding van voor-  
beeld 40) in 120 ml ijsazijn 20 mg van een 10 %-ige palladium  
op houtskoolkatalysator toe. Daarna werd het mengsel gedurende  
10 6 uren bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd.  
Het reaktiemengsel werd gefiltreerd over hyflo en het filtraat  
werd drooggedampt. Het verkregen residu werd opgelost in een  
ijs-watermengsel, een weinig alkalisch gemaakt met een 10 %-ige  
oplossing van natriumcarbonaat in water, geextraheerd met  
15 methyleenchloride, gedroogd boven natriumsulfaat, gefiltreerd  
en drooggedampt.

Door chromatograferen over silicagel onder  
toepassing van methyleenchloride die 10 % ethanol bevatte als  
elutiemiddel verkreeg men het in de titel genoemde produkt  
20  $[\alpha]_D^{20} = -22,5^\circ$  (c = 0,2 in ethanol).

Voorbeeld 42:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)-amido-  
4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur  
(4-acetyl)piperazineamide.

25

Het in de titel genoemde produkt werd analoog  
aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-  
(4-acetyl)-piperazine met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -19,5^\circ$   
(c = 0,21 in ethanol).

30

Het uitgangsmateriaal BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-acetyl)-  
piperazine werd verkregen door analoog aan voorbeeld 41  
BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-benzyl)piperazine te hydrogeneren (zie voor-  
beeld 40) en het verkregen BOC-SO<sub>2</sub>-Chatinepiperazine analoog  
aan in de literatuur beschreven werkwijzen in aanwezigheid  
van triethylamine in methyleenchloride bij 0°C te laten reageren  
35 met acetylchloride.

Voorbeeld 43:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-  
[4-(2,5,8,11-tetraoxadodecanyl)carbonyl]-  
piperazineamide

5

Het in de titel genoemde produkt werd verkregen door analoog aan voorbeeld 8 te laten reageren BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-[2,5,8,11-tetraoxadodecanyl]carbonyl)-piperazine met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -16,7^\circ$  (c = 0,12 in ethanol).

10

Het uitgangsmateriaal BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-[2,5,8,11-tetraoxadodecanyl]carbonyl)piperazine werd volgens een op zichzelf bekende wijze verkregen door 500 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-piperazine (zie voorbeeld 42) te laten reageren met 260 mg 2,5,8,11-tetraoxadodecanyl-koolzuur in aanwezigheid van 240 mg dicyclohexylcarbodiimide en 320 mg hydroxybenzotriazool in 10 ml N,N-dimethylformamide.

15

Voorbeeld 44:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuur-  
(4-methyl)piperazineamide

20

Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-methyl)-piperazine met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -25,0^\circ$  (c = 0,44 in ethanol).

25

BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-(4-methyl)-piperazine werd analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit BOC-cyclohexylalaninal en 4-methyl-1-(methylsulfonyl)piperazine.

Voorbeeld 45:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-morfolineamide.

30

Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-morfolide met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -31,9^\circ$  (c = 0,87 in ethanol).

35

BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-morfolide werd analoog aan voorbeeld 1 verkregen uit BOC-cyclohexylalaninal en morfoline.

Voorbeeld 46:

5 (2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-piperidineamide.

Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 12 verkregen door reactie van BOC-SO<sub>2</sub>-Chatine-piperidine (zie voorbeeld 39) met BOC-Phe-His-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -14,1^\circ$  (c = 0,17 in pyridine).

10

Voorbeeld 47:

15 (2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methylmercapto-pentaaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Het in de titel genoemde produkt werd analoog aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-SO<sub>2</sub>-mettine-NMe<sub>2</sub> met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -31,0^\circ$  (c = 0,67 in ethanol).

15

BOC-SO<sub>2</sub>-mettine-NMe<sub>2</sub> werd analoog aan voorbeeld 1 bereid uit BOC-methioninal en methaansulfonzuurdimethylamide.

20

Voorbeeld 48:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methylsulfinyl-pentaaan-sulfonzuur-dimethylamide.

Men voegde onder roeren bij 10°C 0,01 ml van een 30 %-ige waterstofperoxydeoplossing toe aan een oplossing van 50 mg BOC-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-mettine-NMe<sub>2</sub> (het in de titel genoemde produkt van voorbeeld 47) in 0,25 ml ijsazijn en roerde het verkregen mengsel nog 40 min. bij 10°C. Daarna dampte men het mengsel droog en chromatografeerde het residu over silicagel onder toepassing van methyleenchloride die 7 % ethanol bevatte als elutiemiddel. Het verkregen, in de titel genoemde, produkt is een ongeveer 1:1 mengsel van diastereoisomeren, smpt.: sinteren vanaf 82°C.

25

30



Voorbeeld 49:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido-  
2-hydroxy-4-benzylmercapto-butaan-sulfonzuur-  
dimethylamide.

5 Het in de titel genoemde produkt werd analoog  
aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-CYS (BZL)  
(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> met BOC-Phe-Nle-OH.  $[\alpha]_D^{20} = -32,0^\circ$   
(c = 0,40 in ethanol).

10 BOC-CYC(BZL) (OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> werd analoog aan  
voorbeeld 1 bereid door reactie van BOC-S-benzyl-L-cysteinal  
met methaansulfonzuur-dimethylamide.

15 BOC-S-benzyl-L-cysteinal werd analoog aan  
werkwijzen beschreven in de literatuur bereid door reactie van  
BOC-5-benzyl-L-cysteine met 3,5-dimethylpyrazool in chloroform  
in aanwezigheid van dicyclohexylcarbodiimide en reductie van  
het verkregen BOC-5-benzyl-L-cysteine-3,5-dimethylpyrazolide  
met diisobutylaluminiumhydride in toluen.

Voorbeeld 50:

20 (2R,3R)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido  
2-hydroxy-4-mercapto-butaan-sulfonzuur-  
dimethylamide.

Men voegde aan een oplossing van 300 mg  
BOC-Phe-Nle-CYS (BZL) (OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (het in de titel vermelde  
produkt van voorbeeld 49) in 8 ml tetrahydrofuran en 20 ml  
25 vloeibare ammoniak bij -40°C in porties 60 mg natrium toe.  
Daarna werd het blauw gekleurde reaktiemengsel nog 15 min.  
bij -40°C geroerd, waarna ammoniumchloride in porties werd  
toegevoegd totdat de blauwe kleur verdween. Het reaktiemengsel  
werd drooggedampt, het residu werd opgenomen in water en met  
30 ethylacetaat geextraheerd. De organische fase werd gewassen met  
water en een verzadigde oplossing van natriumchloride in water,  
gedroogd boven natriumsulfaat, gefiltreerd en drooggedampt.  
Het residu werd gechromatografeerd over silicagel onder toepassing  
van methyleenchloride, die 2 % ethanol bevatte, als elutiemiddel.  
35 Het verkregen, in de titel genoemde produkt had een

$$[\alpha]_D^{20} = -33,6^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in ethanol}).$$

Voorbeeld 51:

(2R,3R)-3-(N-BOC-fenylalanyl-norleucyl)amido  
2-hydroxy-4-ethylmercapto-butaan-sulfonzuur-  
dimethylamide.

5

Men voegde aan een oplossing van 300 mg  
BOC-Phe-Nle-Cys (BZL)(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (het in de titel genoemde  
produkt van voorbeeld 49) in 8 ml tetrahydrofuran en 20 ml  
vloei-bare ammoniak, zoals beschreven in voorbeeld 50, natrium  
en vervolgens ammoniumchloride toe. Na toevoeging van ammonium-  
chloride bij -40°C voegde men een oplossing van 0,05 ml  
ethylbromide in 2 ml tetrahydrofuran toe. Het reaktiemengsel  
werd nog 10 min. geroerd bij -40°C en daarna werd, zoals  
beschreven in voorbeeld 50, opgewerkt en gezuiverd. Hierdoor  
werd het in de titel genoemde produkt verkregen.

10

15

$$[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ \quad (c = 0,36 \text{ in ethanol}).$$

Voorbeeld 52:

(2R,3S)-3-[N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-  
glucosyl-1-O)-isobutyrylfenylalanyl-norleucyl]-  
amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaan-sulfonzuur-  
dimethylamide.

20

Het in de titel genoemde produkt werd analoog  
aan voorbeeld 8 verkregen door reactie van BOC-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-  
Chatine-NMe<sub>2</sub> (het in de titel genoemde produkt van voorbeeld 10)  
met (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glycosyl-1-O-)isoboterzuur.

25

$$[\alpha]_D^{20} = -39,2^\circ \quad (c = 0,68 \text{ in ethanol}).$$

(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucosyl-1-O)-  
isoboterzuur werd analoog aan in de literatuur beschreven werk-  
wijzen verkregen door condensatie van α-D-acetobroomglucose met  
2-hydroxy-2-methyl-propionzuur, benzylester en vervolgens  
hydrogenering onder toepassing van een 10 %-ige palladium op  
houtschoolkatalysator.

30

35

Voorbeeld 53:

(2R,3S)-3- $\overline{N}$ -( $\beta$ -D-glucosyl-1-0)-isobutyryl-  
fenylylanyl-norleucyl $\overline{1}$ amido-4-cyclohexyl-2-  
hydroxybutaan-sulfonzuur, dimethylamide

5

Men voegde aan een oplossing van 150 mg

(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosyl-1-0)isobutyryl-Phe-Nle-  
SO<sub>2</sub>-Chatine-NMe<sub>2</sub> (het in de titel genoemde produkt van voorbeeld  
52) in 5 ml methanol bij kamertemperatuur een oplossing van  
34 mg natrium in 1,5 ml methanol toe. Daarna roerde men het  
10 reaktiemengsel 30 min. bij kamertemperatuur, neutraliseerde  
met 100 ml van de zure ionenuitwisselaar Amberlyst 15, filtreerde  
en dampte droog. Het residu werd gechromatografeerd over silicagel  
onder toepassing van methyleenchloride, die 10 % ethanol bevatte,  
als elutiemiddel. Het verkregen, in de titel genoemde produkt  
15 had een  $[\overline{\alpha}]_D^{20} = -41,6^{\circ}$  (c = 0,30 in ethanol).

Voorbeeld 54:

(2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-histidyl)amido-  
1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-  
butanol.

20

Men mengde onder koelen met ijs 402 mg

BOC-Phe-His-OH, 332 mg (2S,3S)-3-amino-1-(n-butyl-carbamoylamino)-  
4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride (het tussenprodukt 8A) en  
0,28 ml triethylamine in 6,7 ml dimethylformamide met 0,23 ml  
difenylfosforylazide. Daarna roerde men het mengsel 19 uren bij  
25 kamertemperatuur en concentreerde door verdampen onder hoog-  
vacuum. Het residu werd opgenomen in ethylacetaat en achtereen-  
volgens gewassen met waterige wijnsteenzuur, een verzadigde  
natriumwaterstofcarbonaatoplossing en een natriumchlorideoplossing,  
waarna werd gedroogd boven watervrije natriumsulfaat en door  
30 verdamping werd geconcentreerd. Door chromatograferen van het  
residu (silicagel, 4 bar, een mengsel van methyleenchloride  
en ethanol, 19:1) werd de in de titel genoemde verbinding met  
een smeltpunt van 141-142°C,  $[\overline{\alpha}]_D^{20} = -11,8^{\circ}$  (c = 1 in methanol),  
verkregen.

35

Voorbeeld 55:

(2R,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-histidyl)amido-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol.

5 De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 54 verkregen onder toepassing van (2R,3S)-3-amino-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride (8B), smpt.: 148-9°C,  $[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$  (c = 1 in methanol).

De tussenprodukten 8A en 8B die in de voorbeelden 54 en 55 werden toegepast kunnen als volgt worden bereid:

10 a) (3S)-3-BOC-amido-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanon  
butanon  
(tussenprodukt 1D)

Zie voorbeeld 22a.

15 b) (2S,3R)- en (2R,3S)-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanol  
1-nitro-2-butanol  
(tussenprodukten 9A en 9B)

Zie voorbeeld 22b.

20 c) (2S,3S)- en (2R,3S)-1-amino-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
cyclohexyl-2-butanol  
(tussenprodukten 10A en 10B)

Zie voorbeeld 22c.

d) (2S,3S)-3-BOC-amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
4-cyclohexyl-2-butanol  
(tussenprodukt 11A)

25 Men mengde een oplossing van 1,15 g van tussenprodukt 10A (vrije base) in 5 ml watervrije tetrahydrofuran onder koelen met ijs met 0,45 ml n-butylisocyaan, roerde het mengsel een uur bij kamertemperatuur en dampte onder verminderde druk in. Het residu werd opgenomen in ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met 0,25 N-zoutzuur, een verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing en een natriumchlorideoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en door verdampen geconcentreerd.  
30 De in de titel genoemde verbinding werd als een ruwe schuim verkregen.

35 (2R,3S)-3-BOC-amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol (tussenprodukt 11B) werd op een analoge

wijze als een ruwe schuim uit tussenprodukt 10B verkregen.

e) (2S,3S)-3-amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-  
cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride  
(tussenprodukt 8A)

5 Men roerde 1,39 g van het ruwe tussenprodukt  
11A 1 uur bij kamertemperatuur in 14 ml van een mengsel van  
ijsazijn en geconcentreerd zoutzuur (9:1) en concentreerde door  
verdampen onder hoog-vacuum. Het residu werd 2x resp. opgenomen  
in toluen en weer drooggedampt. De in de titel genoemde verbinding  
10 werd als een amorfe schuim verkregen.

(2R,3S)-3-amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-  
cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride (tussenprodukt 8B) werd op  
analoge wijze uit tussenprodukt 11B verkregen als een amorf  
residu.

15 Voorbeeld 56:

(2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)amido-  
1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-  
butanol

Men mengde een oplossing van 273 mg (2S,3S)-1-amino-  
20 3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-2-butanol  
(tussenprodukt 12A) in 10 ml watervrije tetrahydrofuran bij  
0°C met 0,055 ml isopropylisocynaat, roerde 1 uur bij kamer-  
temperatuur en concentreerde door verdampen onder hoog-vacuum.  
Door kristalliseren van het residu uit een mengsel van methyleen-  
25 chloride, methanol en hexaan verkreeg men de in de titel genoemde  
verbinding, smpt.: 167-168°C (ontl.),  $[\alpha]_D^{20} = -16,2^\circ$   
(c = 1 in methanol).

Het in dit voorbeeld toegepaste tussenprodukt  
12A kan als volgt worden bereid:

30 a) (2S,3S)- en (2R,3S)-3-BOC-amino-1-CBZ - amino-  
4-cyclohexyl-2-butanol  
(tussenprodukten 13A en 13B)

Men voegde 4,18 ml benzylchloroformiaat bij een  
temperatuur van 2 - 5°C toe aan een oplossing van 5,28 ml  
35 triethylamine en 6,3 g tussenprodukt 10A, dat volgens de werkwijze

van voorbeeld 55 was verkregen, in 120 ml dichloormethaan en roerde de verkregen oplossing 30 min. bij kamertemperatuur. Daarna verdunde men haar met dichloormethaan en waste met 0,25N zoutzuur, een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat in water en water. De organische fase werd gedroogd boven natriumsulfaat en onder verminderde druk ingedampt. Door chromatograferen van het residu over silicagel, onder toepassing van een mengsel van toluen en ethylacetaat (3:1) als elutie-middel verkreeg men het tussenprodukt 13A als een enigszins geelachtige olie.

Tussenprodukt 13B werd als een olie, onder toepassing van dezelfde werkwijze, uit tussenprodukt 10B verkregen.

b) (2S,3S)- en (2R,3S)-3-amino-1-CBZ-amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(tussenprodukten 14A en 14B)

Zie voorbeeld 22e.

c) (2S,3S)- en (2R,3S)-3-(BOC-fenylalaninyl-norleucinyl)amino-1-CBZ-amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(tussenprodukten 15A en 15B)

Zie voorbeeld 22f.

d) (2S,3S)- en (2R,3S)-1-amino-3-(BOC-fenylalaninyl-norleucyl)-amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(tussenprodukten 16A en 16B)

Zie voorbeeld 22g.

Voorbeeld 57:

(2S,3S)-3-[N-(3-cyclohexylpropionyl)-norleucyl]amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol.

Men mengde een oplossing van 135 mg N-(3-cyclohexylpropionyl)norleucine, 154 mg (2S,3S)-3-amino-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol-hydrochloride en 150 ml 1-hydroxybenzotriazol in 2,6 ml dimethylformamide bij 0°C met 104 mg N,N'-dicyclohexylcarbodiimide en 0,07 ml triethylamine, roerde eerst 1 uur bij 0°C en daarna 15 uren bij kamertemperatuur,

koelde weer af tot  $-^{\circ}\text{C}$  en filtreerde het verkregen dicyclohexyl-  
ureum af. Het filtraat werd onder hoog-vacuüm ingedampt en het  
residu werd opgenomen in methyleenchloride en achtereenvolgens  
gewassen met 0,25N zoutzuur, een verzadigde natriumwaterstof-  
5 carbonaatoplossing en water. De organische fase werd gedroogd  
boven natrium-sulfaat en door indampen geconcentreerd. Door  
chromatograferen van het residu (silicagel, 6 bar, een mengsel  
van methyleenchloride en ethanol 19:1) verkreeg men de amorfe,  
in de titel genoemde, verbinding  $[\bar{\alpha}]_D^{20} = -18,0^{\circ}$  ( $c = 1$  in  
10 methanol).

De in voorbeeld 57 toegepaste tussenprodukten  
kunnen als volgt worden verkregen:

a) N-3-cyclohexylpropionyl-norleucine

Men mengde een oplossing van 1,31 g L-norleucine  
15 in 22 ml ether en 22 ml van een 1N-natriumhydroxydeoplossing  
bij  $0^{\circ}\text{C}$  met 1,92 g 3-cyclohexylpropionzuurchloride, roerde  
1 uur bij  $0^{\circ}\text{C}$ , zuurde daarna aan met 0,25N zoutzuur en extraheerde  
2x met ether. De gecombineerde organische fasen werden gewassen  
met een verzadigde natriumchlorideoplossing, gedroogd boven  
20 natriumsulfaat en door indampen geconcentreerd. Door kristalli-  
seren van het residu uit een mengsel van ether en hexaan verkreeg  
men de in de titel genoemde verbinding met een smeltpunt van  
138-139 $^{\circ}\text{C}$  (ontl.).

b) (2S,3S)-3-amino-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol-HCl

Men verkreeg (2S,3S)-3-BOC-amino-1-(isopropyl-  
carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol analoog aan voorbeeld 55d),  
onder toepassing van het tussenprodukt 10A en isopropyliso-  
cyanaat. De BOC-beschermende groep werd analoog aan voorbeeld 55e)  
30 van het verkregen produkt afgesplitst en aldus werd de amorfe,  
in de titel genoemde, verbinding verkregen.

Voorbeeld 58:

(2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)amido-1- $\overline{[bis-(dimethylamino)]}$ fosforylamido-4-cyclohexyl-2-butanol

5 Men mengde een oplossing van 273 mg (2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)-amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol (tussenprodukt 16A, zie voorbeeld 56 d)) en 0,07 ml triethylamine in 3,4 ml watervrije tetrahydrofuran bij 0°C met een oplossing van 0,076 ml fosforzuur-bis(dimethylamide)-chloride in 3,4 ml watervrije tetrahydrofuran. De verkregen  
10 suspensie werd bij kamertemperatuur gemengd met nog eens 6,8 ml tetrahydrofuran en 3,4 ml hexamethylfosforzuurtriamide en een spatelpunt 4-dimethylaminopyridine en roerde de heldere oplossing 5 dagen bij kamertemperatuur. Vervolgens werd de  
15 oplossing onder hoog-vacuum geconcentreerd<sup>men</sup>, nam het residu op in ethylacetaat, waste achtereenvolgens met ijskoud 0,25N-zoutzuur, een verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing en een natriumchlorideoplossing, droogde boven natriumsulfaat en concentreerde door verdamping. Door kristalliseren van het  
20 residu uit een mengsel van methyleenchloride en hexaan verkreeg men de in de titel genoemde verbinding met een smeltpunt van 171-172°C (ontl.),  $\overline{[\alpha]_D}^{20} = -27,7^\circ$  (c = 1 in chloroform).

Voorbeeld 59:

25 (2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)-1-(N-benzyl-4-piperidinocarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol.

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 56 verkregen, onder toepassing van N-benzyl-4-piperidino-isocynaat in plaats van isopropylisocynaat,  
30 smpt.: 166-8°C,  $\overline{[\alpha]_D}^{20} = -13,5^\circ$  (c = 1 in methanol).



Voorbeeld 60:

(2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(4-piperidinocarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol.

5 Men hydrogeneerde 200 mg van de in de titel genoemde verbinding van voorbeeld 59 in 20 ml methanol 20 uren bij kamertemperatuur in een waterstofatmosfeer in aanwezigheid van palladium (10 % op actieve houtskool), filtreerde daarna de suspensie door Celite en concentreerde het filtraat door  
10 verdamping. Door kristalliseren van het residu met een mengsel van methanol en ether verkreeg men de in de titel genoemde verbinding, smeltpunt: 173-175°C,  $[\bar{\alpha}]_D^{20} = -15,5^{\circ}$  (c = 1 in methanol).

Voorbeeld 61:

15 (2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(dimethyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 56 verkregen, onder toepassing van dimethyl-carbamoylchloride en triethylamine in plaats van isobutyl-isocyaan, smpt.: 157-158°C,  $[\bar{\alpha}]_D^{20} = -10,0^{\circ}$   
20 (c = 2 in methanol).

Voorbeeld 62:

25 (2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(isopropyl-carbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol.

Men mengde een oplossing van 189 mg N-BOC-fenylalaninyl-norleucine, 172 mg (2S,3S)-3-amino-1-(isopropyl-carbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol (tussenprodukt  
30 17) en 150 mg 1-hydroxybenzotriazool in 3,4 ml dimethylformamide bij 0°C met 99 mg N-ethyl-N'-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimidehydrochloride en 0,07 ml triethylamine, roerde 1 uur bij 0°C en 20 uren bij kamertemperatuur en concentreerde vervolgens in een roterende verdampingsinrichting bij 30°C. Het residu  
35 werd opgenomen in methyleenchloride, achtereenvolgens gewassen met koud 0,25N zoutzuur, een verzadigde natriumwaterstofcarbonaat-

oplossing en water, gedroogd boven natriumsulfaat en door verdampen geconcentreerd. Door chromatograferen van het residu (silicagel, 5 bar, een mengsel van methyleenchloride en ethanol) verkreeg men de in de titel genoemde verbinding,  $[\alpha]_D^{20} = -5,0^{\circ}$  (c = 1 in methanol).

5

Het in dit voorbeeld toegepaste tussenprodukt 17 kan als volgt worden verkregen:

a) (2S,3S)-3-N-BOC-amino-1-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol

10

Een mengsel van 3,26 g tussenprodukt 10A (zie voorbeeld 55c) 1,59 g natriumcarbonaat en 1,02 ml isopropyljodide in 30 ml tetrahydrofuran werd 16 uren onder terugvloeiing verhit, daarna werd de afgekoelde suspensie gefiltreerd en het filtraat werd door verdamping geconcentreerd. Door chromatograferen van het residu (silicagel, 4 bar, een mengsel van methyleenchloride, methanol en geconcentreerde ammonia 90:9:1) verkreeg men de in de titel genoemde verbinding (amorf).

15

b) (2S,3S)-3-N-BOC-amino-1-(isopropylcarbamoyl)-isopropyl-amino-4-cyclohexyl-2-butanol.

20

Men mengde een oplossing van 591 mg van het hiervoor beschreven produkt in 6 ml tetrahydrofuran bij  $0^{\circ}\text{C}$  met 0,2 ml isopropylisocyaanaat, roerde 20 uren bij kamertemperatuur en concentreerde daarna door indampen. Door chromatografie (silicagel, 5 bar, een mengsel van methyleenchloride en ethanol 19:1) verkreeg men de amorfe, in de titel genoemde, verbinding.

25

Voorbeeld 63:

(2S,3S)-3-N-(1-adamantyl-propionyl)-norleucyl-1-isopropylcarbamoyl-amino-4-cyclohexyl-2-butanol

30

De in de titel genoemde verbinding werd analoog aan voorbeeld 57 verkregen onder toepassing van N-(1-adamantyl-propionyl)norleucine in plaats van N-(3-cyclohexyl-propionyl)norleucine, smpt.:  $230-231^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -24,5^{\circ}$  (c = 1 in dimethylformamide).

35

Voorbeeld 64:

(2S,3S)-3-(N-BOC-norleucyl)-amido-1-(isopropyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

De in de titel genoemde verbinding werd analoog  
5 aan voorbeeld 57 verkregen, onder toepassing van N-BOC-norleucine in plaats van N-(3-cyclohexylpropionyl)norleucine, smpt.: 225-226°C (ontl.).

Voorbeeld 65:

(2S,3S)-3-norleucyl)amido-1-(isopropylcarbamoyl)-  
10 amino-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride.

Men behandelde 339 mg van het produkt van  
voorbeeld 64 met 3,4 ml van een mengsel van ijsazijn en  
geconcentreerd zoutzuur en werkte daarna het reaktiemengsel op  
analoog aan voorbeeld 55e. De in de titel genoemde verbinding  
15 werd als een kleurloze schuim verkregen.

Voorbeeld 66:

(2S,3S)-3-N- $\int$ 1-benzoyl-amino-2-(1-naftyl)  
propenoyl-norleucyl $\int$ amino-4-cyclohexyl-1-  
(isopropylamino-carbamoyl)amino-2-butanol

20 Men mengde een oplossing van 168 mg van het produkt van voorbeeld 65, 120 mg 5-(1-naftyl-methylideen)-2-fenyl-4-oxazolon (azalacton van 1-naftaldehyde en N-benzoyl-glycine) en 0,056 ml triethylamine in 2,7 ml chloroform met een spatelpunt 4-dimethylaminopyridine, verhitte het mengsel  
25 4 uren onder terugvloeiing en concentreerde daarna door verdampen. Door chromatograferen van het residu (silicagel, 6 bar, ethylacetaat) verkreeg men de amorfe, in de titel genoemde verbinding,  $\int \alpha \int_D^{20} = -58,2^\circ$  (c = 1 in methanol).

Voorbeeld 67:

30 (2S,3S)-3- $\int$ N-(bis(1-naftyl-methyl)acetyl)norleucyl $\int$ amino-4-cyclohexyl-1-(isopropyl-carbamoyl)-amino-2-butanol.

De in de titel genoemde verbinding werd analoog  
aan voorbeeld 57 verkregen, onder toepassing van N-(bis(1-naftyl-  
35 methyl)acetyl)norleucine in plaats van N-(3-cyclohexylpropionyl)-

norleucine, smpt.: 173-174°C,  $[\alpha]_D^{20} = -52,0^\circ$  (c = 1 in methanol).

Voorbeeld 68:

(2S,3S)-3-(N-cyclopentyl-carbonyl-fenylalaninyl)-  
norleucyl)amino-4-cyclohexyl-1-(isopropyl-  
carbamoyl)-amino-2-butanol.

5

Door koppeling van N-cyclopentylcarbonyl-fenyl-  
alanine en (2S,3S)-3-(norleucyl)amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-  
4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride (voorbeeld 65) analoog  
aan voorbeeld 57 verkreeg men de in de titel genoemde verbinding,  
smpt.: 213-215°C (ontl.),  $[\alpha]_D^{20} = -18,2^\circ$  (c = 0,5 in methanol).

10

Voorbeeld 69:

(2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-histidyl)amido-1-  
(isopropyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

15

De in de titel genoemde verbinding werd  
verkregen als een amorf poeder, analoog aan voorbeeld 57, onder  
toepassing van N-BOC-fenylalaninyl-histidine in plaats van  
N-(3-cyclohexylpropionyl)norleucine,  $[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ$  (c = 1  
in methanol).

Afkortingen:

20

In de voorgaande voorbeelden werden de volgende  
afkortingen gebruikt:

SO<sub>2</sub>Adatine (2R,3S)-4-(1-adamantyl)-3-amino-2-hydroxy-  
butaansulfonzuur,

SO<sub>2</sub>Chatine (2R,3S)-3-amino-4-cyclohexyl-2-hydroxy-  
butaansulfonzuur,

25

SO<sub>2</sub>Sta (2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-5-methyl-hexaan-  
sulfonzuur,

SO<sub>2</sub>-Amirochatine (2R,3S)-2,3-diamino-4-cyclohexyl-butaan-  
sulfonzuur,

30

SO<sub>2</sub>-desoxy-  
chatine (3S)-3-amino-4-cyclohexyl-butaansulfonzuur,

SO<sub>2</sub>-Dioxolan (2R,3S)-3-amino-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]-  
undec-8-yl)-2-hydroxybutaansulfonzuur,

SO<sub>2</sub>-onChatine (2R,3S)-3-amino-4-(2'-oxocyclohexyl)-2-  
hydroxy-butaansulfonzuur,

35

SO<sub>2</sub>-olChatine (2R,3S)-3-amino-4-(4'-hydroxycyclohexyl)-2-  
hydroxy-butaansulfonzuur,

	SO <sub>2</sub> (2-Naphtine)	(2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-naftyl)-butaansulfonzuur,
	SO <sub>2</sub> Neotine	(2R,4S)-3-amino-5,5-dimethyl-2-hydroxyhexaansulfonzuur,
5	Achps	(3S,4S)-4-amino-5-cyclohexyl-3-hydroxypentaaansulfonzuur,
	Achips	(1S,3S,4S)-4-amino-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentaaansulfonzuur,
	SO <sub>2</sub> -Mettine	(2R,3S)-3-amino-5-methylmercapto-2-hydroxypentaaansulfonzuur,
10	SO <sub>2</sub> -Mettine(O)	(2R,3S)-3-amino-5-methylsulfinyl-2-hydroxypentaaansulfonzuur,
	Cys(BZL)(OH)CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	(2R,3R)-3-amino-4-benzylmercapto-2-hydroxybutaansulfonzuur,
15	Cys(Et)(OH)CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	(2R,3R)-3-amino-4-ethylmercapto-2-hydroxybutaansulfonzuur en
	Cys(OH)CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	(2R,3R)-3-amino-4-mercapto-2-hydroxybutaansulfonzuur

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten een farmakologische werking. Ze kunnen als geneesmiddel worden toegepast.

Zoals uit standaardproeven blijkt bezitten ze werkingen die typerend zijn, in het bijzonder voor enzymremmers. De remmende werking met betrekking tot een specifiek enzym hangt natuurlijk van de gehele peptidestructuur af. De hiervoor beschreven verbindingen die in het bijzonder geschikt zijn als remmers van de reninewerking, indien toegepast op een humaan synthetisch tetradecapeptidesubstraat in een concentratie van  $10^{-5}$ M -  $10^{-11}$ M, geven een remming van 50 % van de enzymwerking van puur humaan renine volgens de methode van F. Cumin en med. (Bioch. Biophys. Acta 913, 10-19 (1987)).

Volgens de "antibody-trapping" methode van K. Poulsen en J. Jorgensen (J. Clin. Endocrin. Metab. 39 [1974] 816-825) remmen ze de humane plasma reninewerking in een concentratie van  $10^{-5}$ M -  $10^{-11}$ M.

De in de titel genoemde verbindingen van de voorbeelden 12, diastereoisomeer A (laagste remmende concentra-

5 tie 0,17 nM/l, hoogste remmende concentratie 17nM/l  $IC_{50} = 1,7$  nM/l),  
23 (laagste remmende concentratie 0,75 nM/l, hoogste remmende  
concentratie 75 nM/l,  $IC_{50} = 7,5$  nM/l), 11 (laagste remmende  
concentratie 0,75 nM/l, hoogste remmende concentratie 75 nM/l),  
10  $IC_{50} = 7,5$  nM/l), 31 (laagste remmende concentratie 0,8 nM/l,  
hoogste remmende concentratie 80 nM/l;  $IC_{50} = 8,0$  nM/l), 67  
(laagste remmende concentratie 1,1 nM/l, hoogste remmende  
concentratie 110 nM/l;  $IC_{50} = 11$  nM/l) en 54 (laagste remmende  
concentratie 1,6 nM/l, hoogste remmende concentratie 160 nM/l;  
10  $IC_{50} = 16$  nM/l) worden aanbevolen ter voorkoming en behandeling  
van hypertensie en hartinsufficiëntie.

15 De verbindingen volgens de uitvinding zijn  
daardoor geschikt ter voorkoming en behandeling van aandoeningen  
die gekenmerkt worden door een slechte enzymfunctie en waarvoor  
een remming van de enzymatische werking is geïndiceerd.

Als renineremmers zijn ze bijvoorbeeld geschikt  
om te worden toegepast ter voorkoming en behandeling van  
hypertensie en hartinsufficiëntie ("decompensatio cordis").

20 Voor de hiervoor genoemde toepassingen hangt  
de toe te dienen dosis af van de toegepaste verbinding, de  
wijze van toediening en de gewenste behandeling. In het  
algemeen worden bevredigende resultaten verkregen indien de  
verbindingen in een dagelijkse dosis van 0,02 mg/kg  
tot ongeveer 10 mg/kg lichaamsgewicht van het dier worden  
25 toegediend. Voor grotere zoogdieren ligt de aanbevolen  
dagelijkse dosis tussen ongeveer 1 mg en ongeveer 500 mg,  
geschikt bijvoorbeeld oraal in dosis van 0,25 mg tot ongeveer  
500 mg 1-4x daags of in een langzaam vrijkomende vorm toegediend.

30 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen  
zowel in vrije vorm, of, indien zure of basische groepen aan-  
wezig zijn, in een farmakologisch aanvaardbare zoutvorm worden  
toegediend. Dergelijke zoutvormen hebben dezelfde mate van  
werking als de vrije vormen en kunnen op een bekende wijze  
worden verkregen. De onderhavige uitvinding heeft eveneens  
35 betrekking op farmaceutische preparaten die één of een aantal

5 verbindingen volgens de uitvinding in vrije vorm en/of in een farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm; desgewenst tezamen met farmaceutisch aanvaardbare adjuvantia en/of dragers, bevatten. Dergelijke farmaceutische preparaten kunnen voor toepassing bij enterale, bijvoorbeeld orale, toediening, bijvoorbeeld als tabletten of voor toepassing bij parenterale toediening, bijvoorbeeld als injecteerbare oplossingen of suspensies, worden geformuleerd.

C o n c l u s i e s

1. Verbindingen met formule I, waarin

A een acylgroep met formule VII voorstelt,

5 waarin  $R_6$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-10  
koolstofatomen, die desgewenst gesubstitueerd kan zijn door  
alkoxy met 1-5 koolstofatomen of aryloxy met 6-10 koolstof-  
atomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een  
( $C_{3-10}$ )-cycloalkyl-( $C_{1-5}$ )-alkylgroep, een arylgroep met 6-10  
10 koolstofatomen, een 5- of 6 leden bevattende heteroarylgroep  
die 1 of 2 stikstofatomen, zuurstof- of zwavelatomen of één  
stikstofatoom en een zuurstofatoom en/of een zwavelatoom bevat,  
of een heteroaryl-( $C_{1-5}$ )-alkylgroep, waarin het heteroarylgedeelte  
uit 5 of 6 leden bestaat en 1 of 2 stikstofatomen, zuurstof- of  
15 zwavelatomen of één stikstofatoom en een zuurstofatoom en/of  
één zwavelatoom bevat, een alkoxygroep met rechte of vertakte  
keten en 1-5 koolstofatomen of een ( $C_{6-10}$ )-aryl-( $C_{1-5}$ )-alkoxy-  
groep of een groep met formule  $R_{10}O(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m$ ,  
waarin  $R_{10}$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5  
20 koolstofatomen is, n een geheel getal van 1-20 is en m een  
geheel getal van 1-5 is, of een groep met formule VIII, waarin  
R een waterstofatoom of een acetylgroep weergeeft, voorstelt, of  
waarin

A een groep met formule XI voorstelt, waarin

25  $R_7$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten  
en 1-5 koolstofatomen of een arylgroep met 6-10 koolstofatomen is  
en

$R_8$  en  $R_9$  respectievelijk een waterstofatoom,  
een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstof-  
30 atomen of een arylgroep met 6-10 koolstofatomen weergeven,

$R_1$  een waterstofatoom of een alkylgroep met  
rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen voorstelt,

B en C, die al of niet gelijk zijn, een binding  
of een groep met formule XII voorstellen, waarin

35  $R_1$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft



en  $R_{11}$  een hydrofiele of lipofiele aminozuurzijketen is, waarbij  
B en C niet gelijktijdig een binding kunnen zijn,  
D een binding of  $-O-$ ,  $-\overset{\text{N}}{\underset{\text{R}_1}{|}}-$  of  $-\overset{\text{CH}}{\underset{\text{R}_1}{|}}-$

5 voorstelt, waarin  $R_1$  een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft,

$R_2$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-10 koolstofatomen, een  $(C_{3-10})$ cycloallyl $(C_{1-5})$ alkylgroep, waarvan het cycloalkylgedeelte desgewenst gesubstitueerd is,  
10 een  $(C_{6-10})$ aryl $(C_{1-5})$ -alkylgroep of een heteroaryl $(C_{1-5})$ -alkylgroep, waarin het heteroarylgedeelte 5 of 6 leden bevat en één of twee stikstofatomen, zuurstof- of zwavelatomen of één stikstofatoom en één zuurstofatoom en/of één zwavelatoom bevat, of een groep met formule XIII, waarin

15  $R_{15}$  een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of de benzylgroep is,  $s = 0$  of 1 en  $p = 1$  of 2, weergeeft,

$R_3$  een waterstofatoom, een hydroxylgroep, een aminogroep of een groep met formule  $-\text{OCOR}_2$ , waarin  $R_2$   
20 een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, is

$R_4$  en  $R_5$ , die al of niet gelijk kunnen zijn, resp. een waterstofatoom, een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen, een  $(C_{6-10})$ -aryl $(C_{1-5})$ -alkyl- of een heteroaryl $(C_{1-5})$ -alkylgroep, waarin het heteroarylgedeelte  
25 uit 5 of 6 leden bestaat en één of twee stikstofatomen, zuurstof- of zwavelatomen of één stikstofatoom en één zuurstofatoom en/of één zwavelatoom bevat of een groep met formule XIV, waarin  $R_{12}$  een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen of een hydroxyalkylgroep met rechte of vertakte  
30 keten en 1-5 koolstofatomen,  $R_{13}$  een hydroxylgroep, een alkoxygroep met rechte of vertakte keten en 1-5 koolstofatomen, een aminogroep of een alkylaminogroep met 1-5 koolstofatomen, waarbij de alkylgroep recht of vertakt kan zijn, een aminomethylpyridylgroep of een benzylgroep zijn, voorstelt, of waarin

35 de groep met formule XV een groep met formule

XVI, XVII, XVIII of XIX is, waarin  $R_{14}$  een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een benzylgroep of een groep met formule XX is, waarin  $R_{16}$  een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een  $(C_{1-4})$ alkoxy  $(OC_2H_2)_q-CH_2-$  groep is, waarin  
5 q een geheel getal van 2-5 is,

Y een groep met formule XXI, XXII of XXIII voorstelt, waarin  $R_4$  en  $R_5$  de hiervoor gegeven betekenissen hebben.

2. Verbindingen volgens conclusie 1 met formule  
10 Iy, waarin

$A^y$  een tert.-butyloxycarbonyl-, pivaloyl-, bis(1-naftyl-methyl)acetyl-, benzoyl- of 1-adamantylcarbonyl-groep,

$B^y$  een binding of een fenylalanine- of  $\beta$ -cyclohexylalaninegroep,  
15

$C^y$  histidine, norleucine, fenylalanine of leucine,

$Y^y$  een groep met formule XXI of XXII,

$R_1^y$  waterstof of de methylgroep,

$R_2^y$  isobutyl, benzyl, cyclohexylmethyl of 1-adamantyl-methyl,  
20

$R_3^y$  hydroxyl, amino of groepen met formule  $OCOCH_3$  of  $OCOC(CH_3)_3$ ,

$R_4^y$  waterstof, methyl, i-propyl, i-butyl of n-butyl,  
25

$R_5^y$  methyl, i-propyl, i-butyl of n-butyl of de groep met formule XXIV een pyrrolidiny-, piperidiny- of een morfolinyngroep en

$D^y$   $\text{>NH}$ ,  $\text{>N-i-propyl}$ ,  $\text{>CH}_2$  of  $\text{>CH-i-propyl}$ -groepen voorstellen.  
30

3. Verbindingen volgens conclusie 1 met formule Iz, waarin:

$A^z$  een tert.-butyloxycarbonyl- of bis(1-naftyl-methyl)-acetylgroep,

$B^z$  een binding of een fenylalaniny- of  $\beta$ -cyclo-  
35

hexylalaninylgroep,

$C^Z$  histidine, leucine of norleucine,

$Y^Z$  een groep met formule XXI of XXII,

$R_1^Z$  een waterstofatoom,

5

$R_2^Z$  een cyclohexylmethyl- of 1-adamantylmethyl-

groep,

$R_3^Z$  een hydroxyl- of aminogroep,

$R_4^Z$  een waterstofatoom of de methylgroep,

$R_5^Z$  een waterstofatoom of de isopropyl- of

10

isobutylgroep, of de groep met formule XXV een pyrrolidinyl-,  
piperidinyl- of een morfolinylgroep vormen en

$D^Z$  een  $>NH$  of  $>CH$ -isopropyl- of  $>CH_2$ -groep

voorstellen.

4. Een verbinding volgens conclusie 1 gekozen

15

uit:

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-histidyl)amido-1-(n-butyl-  
carbomoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol,

(2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-histidyl)amido-1-(n-butyl-  
carbomoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol,

20

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(isopropyl-  
carbomoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,

(2S,3S)-3-[N-(3-cyclohexylpropionyl)-norleucyl]amido-1-  
(isopropyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,

25

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-[bis-  
(dimethylamino)]fosforylamido-4-cyclohexyl-2-butanol,

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)-1-(N-benzyl-4-  
piperidino-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(4-piperi-  
dinocarbomoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,

30

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(dimethyl-  
carbomoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,

(2S,3S)-3-(N-BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(iso-  
propyl-carbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol,

35

(2S,3S)-3-[N-(1-Adamantyl)-propionyl]-norleucyl]-1-(iso-  
propylcarbomoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,

- (2S,3S)-3-(N-BOC-Norleucyl)-amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol,
- (2S,3S)-3-(Norleucyl)amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochloride,
- 5 (2S,3S)-3-N-[1-benzoyl-amino-2-(1-naftyl)propenoyl-norleucyl]amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylaminocarbamoyl)amino-2-butanol,
- (2S,3S)-3-[N-(Bis(1-naftylmethyl)acetyl)-norleucyl]amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol,
- 10 (2S,3S)-3-(N-cyclopentyl-carbonyl-fenylalaninyl-norleucyl)amino-4-cyclohexyl-1-(isopropyl-carbamoyl)amino-2-butanol,
- (2S,3S)-3-(N-BOC-fenylalaninyl-histidyl)amido-1-(isopropyl-carbamoyl)-amino-4-cyclohexyl-2-butanol,
- (2S,3S)-3-(tert-butylloxycarbonylamino)-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaansulfonzuurdimethylamide,
- 15 (2R,3S)-3-(tert-Butylloxycarbonylamino)-4-(1,4-dioxaspiro-[4,5]undec-8-yl)-2-hydroxybutaan-sulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(tert.-Butylloxycarbonylamino)-4-cyclohexyl-2-azidobutaan-sulfonzuurdimethylamide,
- 20 (2R,3S)-3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-(2-naftyl)-butaan-sulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-2-hydroxy-5-methylhexaan-sulfonzuurdimethylamide,
- ((3S,4S)-4-(tert-butylloxycarbonylamino)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentaan-sulfonzuurdimethylamide,
- 25 (1S,3S,4S)-4-(tert.-Butylloxycarbonylamino)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentaan-sulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-fenylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- 30 (2R,3S)-3-(N-BOC-β-cyclohexylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- 35

- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3- $\bar{\Gamma}$ N-(BIS-(1-Naf tylmethyl)acetyl)norleucyl $\bar{\Gamma}$ amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- 5 (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-amino-4-cyclohexyl-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1,4-dioxa-spiro $\bar{\Gamma}$ 4,5 $\bar{\Gamma}$ undec-8-yl)-2-hydroxy-butaansulfonzuur dimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-oxacyclo-10 hexyl)-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-hydroxy-cyclohexyl)-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (3S,4S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl)-3-hydroxy-pentaansulfonzuurdimethylamide,
- 15 (1R,3S,4S)-4-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-isopropyl-pentaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-(2-naftyl)-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3- $\bar{\Gamma}$ N-(BIS-(1-naftylmethyl)acetyl)-norleucyl $\bar{\Gamma}$ amido-2-hydroxy-5-methyl-hexaansulfonzuurdimethylamide,
- 20 (2S,3S)- en (2R,3S)-3-(BOC-Fenylalanyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-1-isobutyl-sulfamoylamino-2-butanol,
- (2S,3S)-3-(BOC-Fenylalaninyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethyl sulfamoylamino-2-butanol,
- 25 (2R,3S)-3-(N-Benzoyl-dehydrofenylalaninyl-norleucyl)-amido-1-dimethyl sulfamoyl-amino-5-methyl-2-hexanol
- N-(3-cyclohexylpropionyl)-norleucine
- (2S,3S)-3-(3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol,
- 30 (2S,3S)-3-(3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol,
- (2S,3S)-3-(3-cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-2-butanol,
- (2R,3S)-3- $\bar{\Gamma}$ N(1-adamantyl)propionyl)norleucyl $\bar{\Gamma}$ amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- 35 (2R,3S)-3-(N-BOC- $\beta$ -cyclohexylalanylhistidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,

- (2R,3S)-3- $\bar{N}$ -(BIS-(1-naftylmethyl)acetyl)histidyl $\bar{N}$ /amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3- $\bar{N}$ -BOC- $\beta$ -(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)alanyl-norleucyl $\bar{N}$ /amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuur-
- 5 dimethylamide,
- (2R,3S)-3-((N- $\bar{N}$ -2-methoxy-poly(2-ethoxy)acetyl $\bar{N}$ /fenylalanyl-norleucyl))amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuur-
- dimethylamide,
- (2R,3S)-3- $\bar{N}$ -(BIS-(1-Naftylmethyl)acetyl)methionyl $\bar{N}$ /
- 10 amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3- $\bar{N}$ -(BIS-(1-Naftylmethyl)acetyl)methion(D,L-S-oxide)yl $\bar{N}$ /amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethyl-
- amide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1-adamantyl)-
- 15 2-hydroxy-butaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-5,5-dimethyl-
- 2-hydroxy-hexaansulfonzuurdimethylamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-
- hydroxy-butaansulfonzuurpyrrolidinamide,
- 20 (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-
- hydroxybutaansulfonzuur piperidineamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-
- hydroxybutaansulfonzuurpiperidinamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-
- 25 2-hydroxybutaansulfonzuur-(4-benzyl)piperazinamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-
- 2-hydroxybutaansulfonzuurpiperazinamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-
- 2-hydroxybutaansulfonzuur-(4-acetyl)piperazinamide,
- 30 (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-
- hydroxybutaansulfonzuur- $\bar{N}$ -4-(2,5,8,11-tetraoxadodecanyl)carbonyl $\bar{N}$ /
- piperazinamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-
- 2-hydroxybutaansulfonzuur-4-methyl)piperazinamide,
- (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-
- 35 2-hydroxybutaansulfonzuur-morfolineamide,

(2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaansulfonzuur-piperidineamide,

(2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methylmercapto-pentaansulfonzuurdimethylamide,

5 (2R,3S)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methyl-sulfinyl-pentaansulfonzuurdimethylamide,

(2R,3R)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-benzylmercapto-butaansulfonzuurdimethylamide,

10 (2R,3R)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-mercaptobutaansulfonzuurdimethylamide,

(2R,3R)-3-(N-BOC-Fenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-ethylmercapto-butaansulfonzuurdimethylamide,

15 (2R,3S)-3- $\underline{1}$ -N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosyl-1-O)-isobutyryl-fenylalanyl-norleucyl $\underline{7}$ amido-4-cyclohexyl-2-hydroxybutaansulfonzuur-dimethylamide en

(2R,3S)-3- $\underline{1}$ -N-( $\beta$ -D-Glucosyl-1-O)-isobutyryl-fenylalanyl-norleucyl $\underline{7}$ amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butaansulfonzuur-dimethylamide.

20 5. Werkwijze voor het bereiden van een stikstofverbinding, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule Ia, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en R<sub>3</sub> een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een groep met formule -OCOR<sub>2</sub>, waarin R<sub>2</sub> een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, bereidtdoor een  
25 verbinding met formule II, waarin A, B en C de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, te laten reageren met een verbinding met formule III, waarin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Y en D de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben,

30 b) een verbinding met formule Ib, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, bereidtdoor een verbinding met formule IV, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, te reduceren,

35 c) verbindingen met formule Ic, waarin A, B, C, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde

betekenenissen hebben en D' een -O- of -N-, groep voorstelt,  
R<sub>1</sub>

5 waarin R<sub>1</sub> een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, bereidt door een verbinding met formule V, waarin A, B, C, D', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub>' de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, te laten reageren met een verbinding met formule VI, waarin Y, R<sub>4</sub> en R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben en X een halogeenatoom, in het bijzonder een chlooratoom, is,

10 d) een verbinding met formule Id, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben en s' = 1, bereidt door oxydatie van een verbinding met formule Ie, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben,

15 e) een verbinding met formule If, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, bereidt door van verbindingen met formule Ig, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, de benzylgroep af te splitsen,

20 f) een verbinding met formule Ih, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en p de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, bereidtdoor een alkylgroep in verbindingen met formule If, zoals hiervoor gedefinieerd, in te voeren,

25 g) verbindingen met formule Ii, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, bereidt door de benzylgroep katalytisch af te splitsen van verbindingen met formule Ij, waarin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben,

30 h) een verbinding met formule Ik, waarin C, D, Y, R<sub>1</sub> - R<sub>5</sub> en R<sub>7</sub> - R<sub>9</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, bereidt door een verbinding met formule IX, waarin R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben, te laten reageren met een verbinding met formule X, waarin C, D, Y, R<sub>1</sub> - R<sub>5</sub> de hiervoor gedefinieerde betekenenissen hebben en verkregen voorlopers van verbindingen met formule I desgewenst omzet in verbindingen met formule I.

35



6. Farmaceutische preparaten die één of een aantal verbindingen volgens een der conclusies 1-4 in een farmaceutisch aanvaardbare vorm, desgewenst tezamen met een farmaceutische drager of verdunningmiddel bevatten.

5                   7. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een geneesmiddel voor het behandelen van hypertensie of decompensatio cordis, met het kenmerk, dat men hiervoor een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 6 toepast.

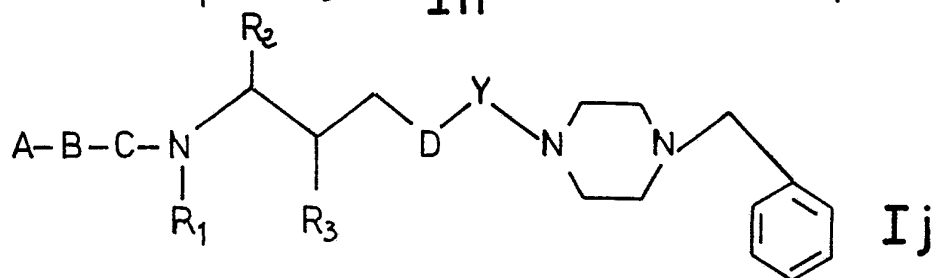
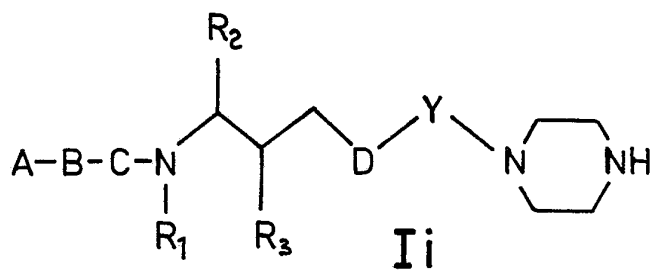
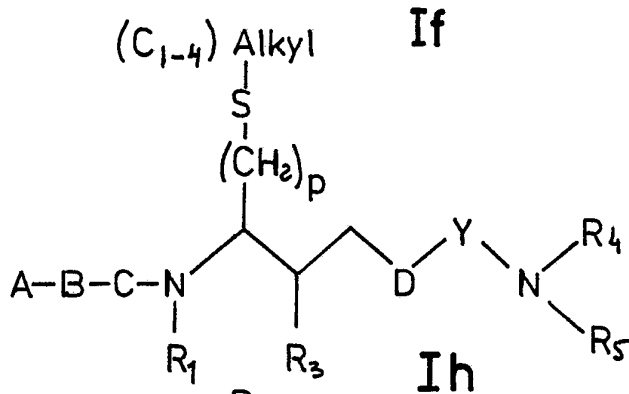
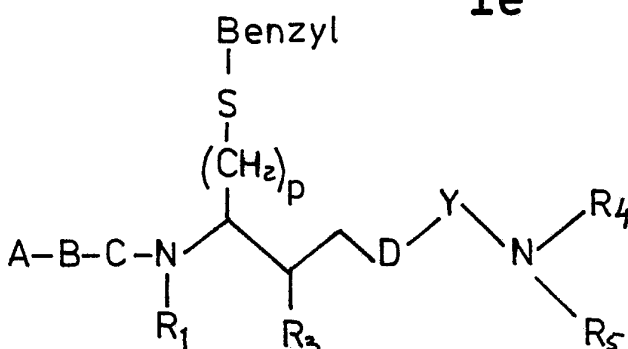
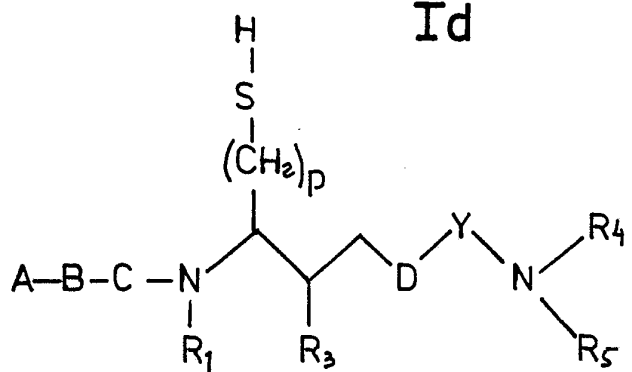
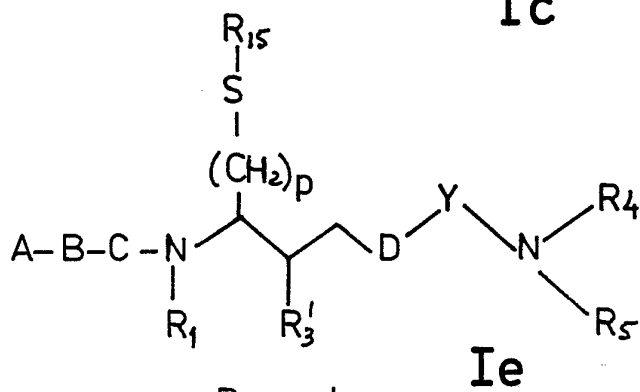
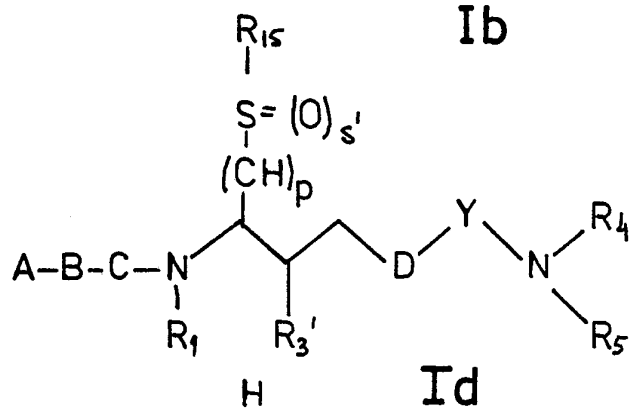
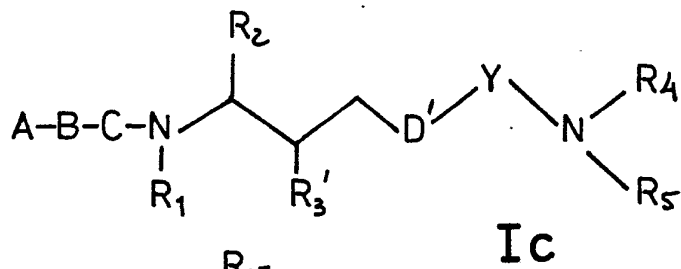
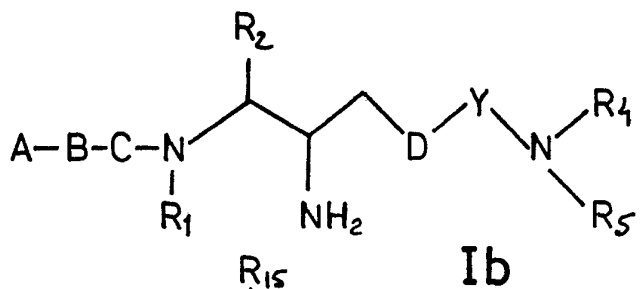
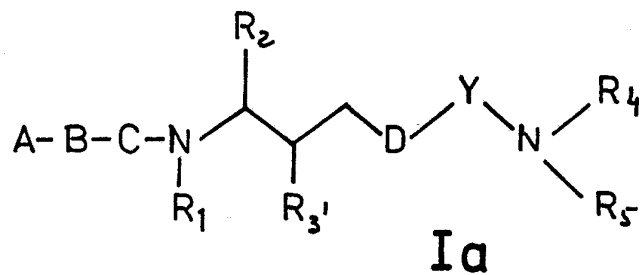
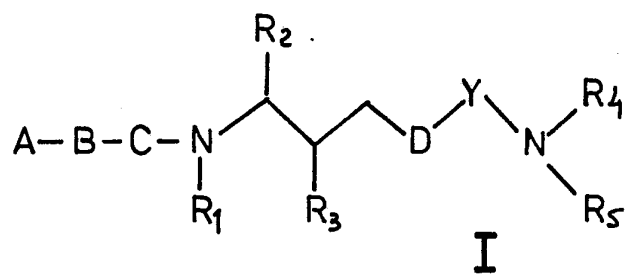
10                   8. Werkwijze ter verhinderen of behandeling van hypertensie of decompensatio cordis, met het kenmerk, dat men <sup>een</sup>aan ~~wezen~~ dat een dergelijke behandeling behoeft een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van één of een aantal verbindingen volgens conclusie 1 toedient.

15                   9. Verbindingen volgens een der conclusies 1-4 voor toepassing als farmaceuticum.

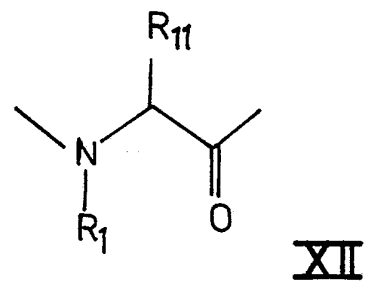
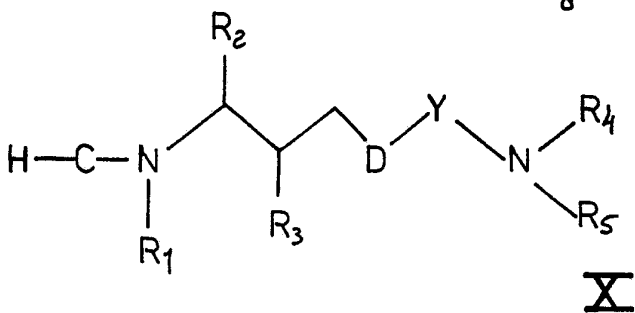
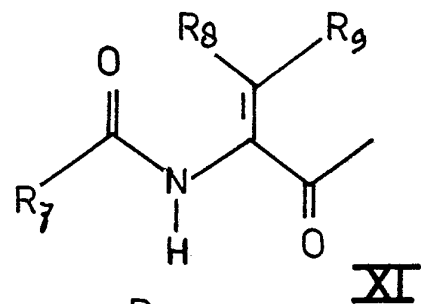
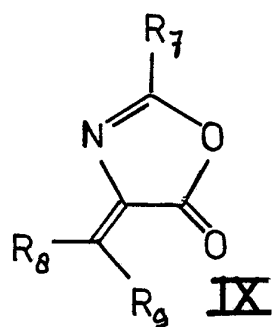
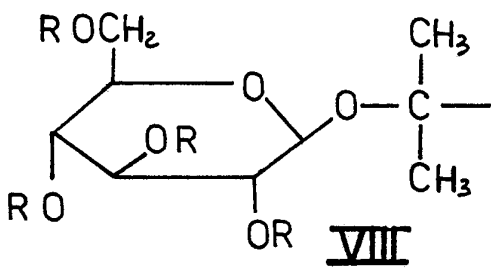
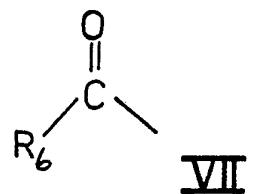
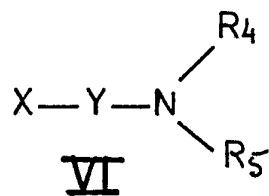
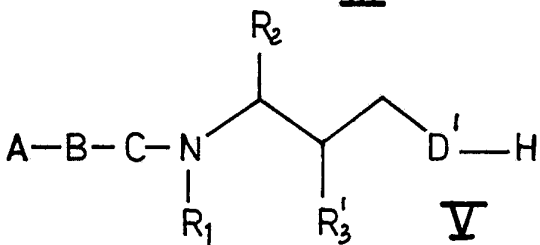
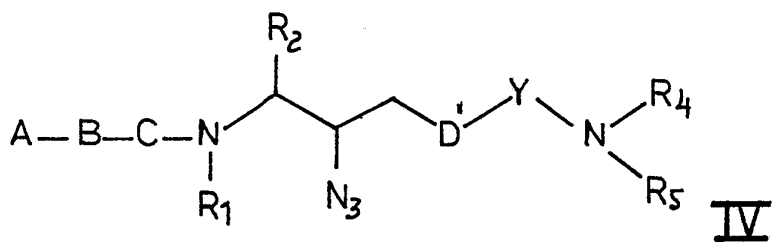
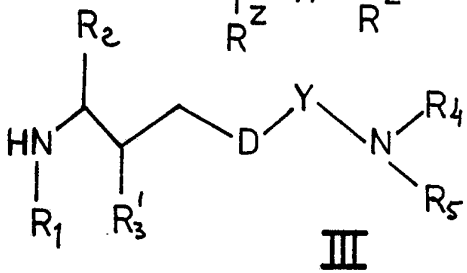
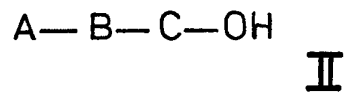
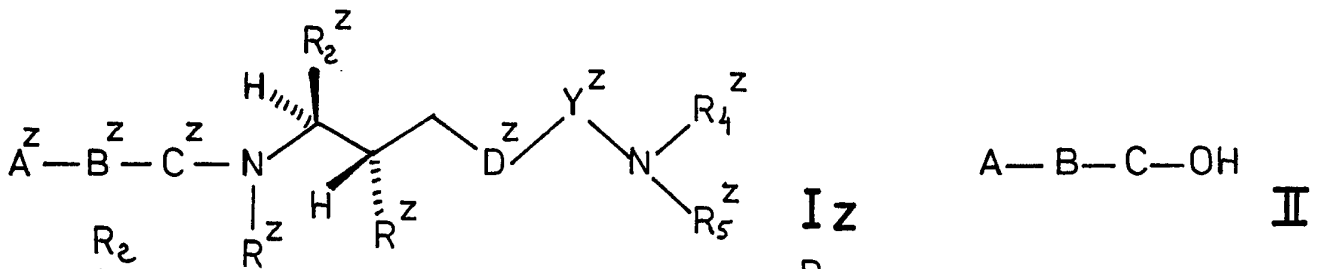
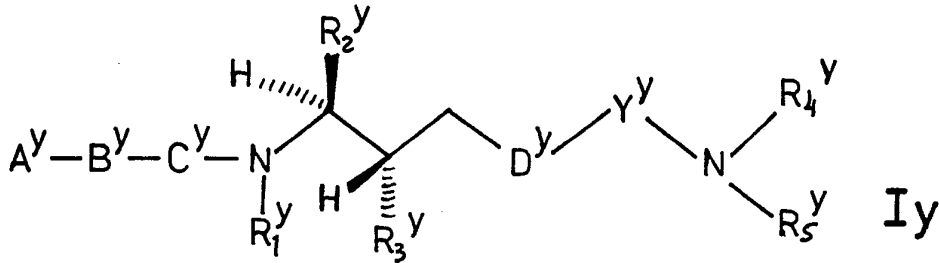
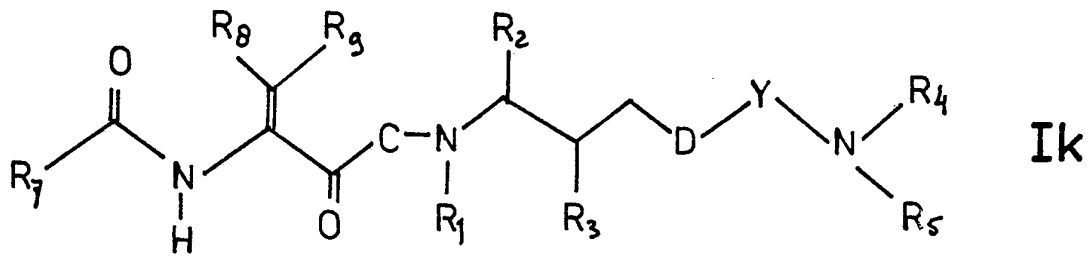
10. Werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

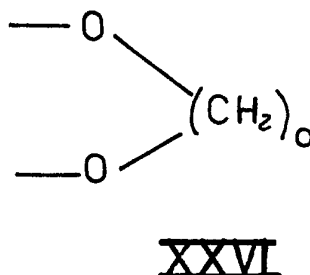
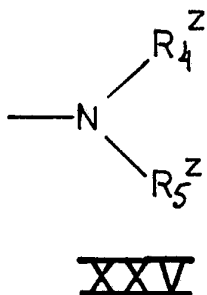
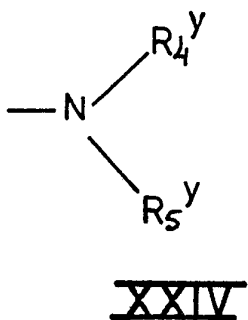
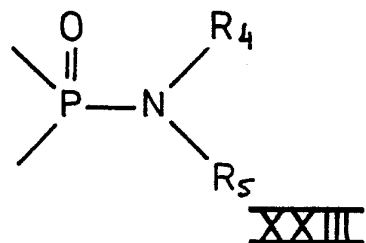
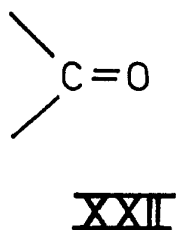
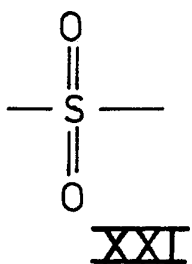
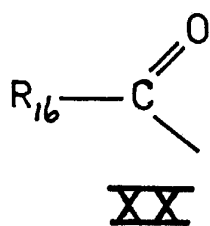
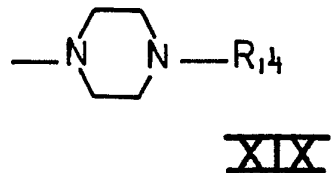
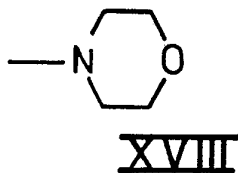
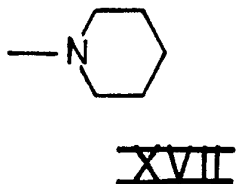
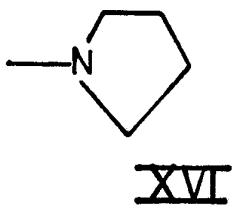
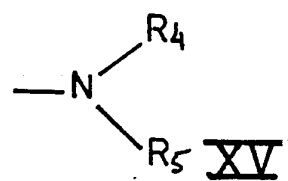
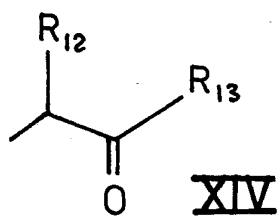
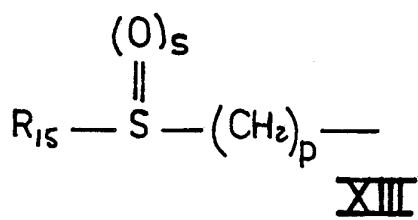
20                   11. Gevormde therapeutische preparaten, verkregen onder toepassing van een werkwijze volgens een der voorgaande conclusies.

4. 8600101



8800100





SANDOZ A.G. Basel, Zwitterland

8800100