



CH 677 877 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 677 877 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/695
C 07 K 7/02
C 07 F 7/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 4597/88

㉓ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉒ Anmeldungsdatum: 13.12.1988

③⑩ Priorität(en): 15.12.1987 DE 3742474

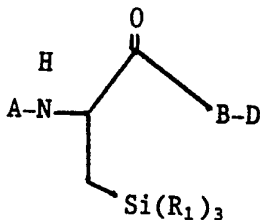
㉔ Patent erteilt: 15.07.1991

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1991

㉗ Erfinder:
Weidmann, Beat, Dr., Allschwil

⑤④ **Reninhemmer enthaltend eine Trimethylsilyl-substituierte Aminosäure.**

⑤⑦ Beschrieben werden Reninhemmer enthaltend eine Trimethylsilyl-substituierte Aminosäure, insbesondere der Formel



worin A, B, D und R₁ die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen, Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen welche diese Verbindungen enthalten.

Sie finden Verwendung als Arzneimittel gegen Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Reninhemmer enthaltend eine Trimethylsilyl-substituierte Aminosäure, Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten, gemäss den Ansprüchen 1 bis 8.

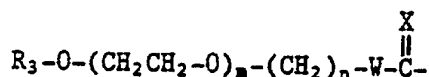
Die erfindungsgemässen Reninhemmer enthalten als Bestandteil eine Trimethylsilyl-substituierte Aminosäure. Überraschenderweise vermittelt die Anwesenheit dieser Trimethylsilyl-substituierten Aminosäure dem Peptidmolekül eine bemerkenswerte Stabilität gegen die proteolytische Aktivität von Chymotrypsin. Dies führt überraschenderweise zu einer starken Verbesserung der Bioverfügbarkeit der erfindungsgemässen Verbindungen.

Die in den Ansprüchen 1 bis 3 beschriebenen Verbindungen werden nachfolgend als Verbindungen gemäss der Erfindung bezeichnet.

In der Formel I bedeutet A insbesondere BOC-Prolin und R₁ insbesondere Äthyl, Propyl oder Isobutyl. Falls R₂ für ein geradekettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, so steht es insbesondere für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert. Butyl, 2,2-Dimethylethyl, Pentyl, Hexyl usw., insbesondere Methyl, tert. Butyl und 2,2-Dimethyl-ethyl. Sofern es durch Aryloxy substituiert ist, steht es insbesondere für Phenoxymethyl oder 1- oder 2-Naphtyloxymethyl, vorzugsweise 1-Naphtyloxymethyl. Heteroaryl bedeutet insbesondere Pyridyl, Thienyl oder Furyl. Im Heteroarylalkylrest besitzen der Heteroarylteil und der Alkylteil vorzugsweise die vorgenannten Bedeutungen. Ein geradekettiger oder verzweigter Alkoxyrest bedeutet insbesondere Ethoxy oder tert. Butoxy und ein (C₆₋₁₀)Aryl-(C₁₋₅)-alkoxy-Rest besitzt insbesondere die oben für Aryl und Alkyl angegebenen Bedeutungen und steht vorzugsweise für Benzoyloxy.

Falls A die Gruppe

25



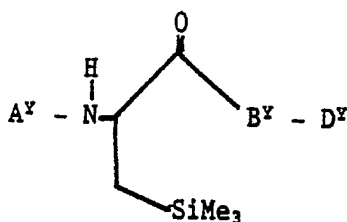
bedeutet, so steht R₃ für ein geradekettiges oder verzweigtes Alkyl, insbesondere für ein Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, insbesondere für Ethyl, Propyl oder Isobutyl, der glykosidisch gebundene Zuckerrest beispielsweise für Glucopyranosyl, das gegebenenfalls O-acyliert sein kann, z.B. Tetra-O-Acetylglucopyranosyl, eine gegebenenfalls substituierte gesättigte oder ungesättigte (C₂₋₃₀)-Alkylcarbonylgruppe insbesondere für eine entsprechende (C₄₋₂₀)Alkylcarbonylgruppe, beispielsweise für einen Palmitoyl-, einen Oleyl-, Linoyl-, Stearoyl- oder Pivaloyl-Rest, wobei die Alkylcarbonylgruppe durch einen Cyclopentaphenanthren-Rest substituiert und für einen Cholyl-Rest stehen kann, ein (C₃₋₆)Polyhydroxyalkylcarbonyl-Rest, beispielsweise für einen Glycerinoyl- oder einen Gluconoyl-Rest, die gegebenenfalls substituiert sein können, und für beispielsweise einen Penta-O-acetyl-gluconoyl- oder einen Dibutyroylglycerinoyl-Rest stehen, ein Aroylrest beispielsweise für den Benzoyl- ein Heteroaryl beispielsweise für den 2-, 3- oder 4-Pyridinoyl-Rest, ein Arylalkyl-Rest beispielsweise für den Benzyl-, Phenethyl-, Naphtylmethyl-, p-Chlorphenoxy-propyl-2-Rest, einen Arylalkylcarbonyl-Rest beispielsweise für einen Phenylacetyl-, Bis(1-Naphtylmethyl)acetyl- oder einen p-Chlorphenoxy-1,1-dimethylacetyl-Rest, eine Heteroarylalkylcarbonylgruppe beispielsweise für einen Bis(3-Pyridylmethyl)acetyl- oder einen Bis(4-Chinolinylmethyl)acetyl-Rest. In R₄ steht eine Seitenkette einer D- oder L-Aminosäure insbesondere für Methyl, Isopropyl, Isobutyl, Benzyl, Hydroxy(C₁₋₅)alkyl, 4-Aminobutyl oder 2-Carboxyethyl.

Die hydrophile oder lipophile Aminosäure-Seitenkette in der Bedeutung von R₈ kann beispielsweise ein n-Butyl-, Isobutyl-, Benzyl-, 4-Imidazolylmethyl-, 2-Methylthioethyl-, Trimethylsilylmethyl-, Cyclohexylmethyl- oder ein Pyridylmethyl-Rest sein.

Hydroxyalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Bedeutung von R₁₆ steht vorzugsweise für Hydroxyethyl oder Hydroxypropyl und eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Bedeutung von R₁₇ bedeutet vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy.

Bevorzugte Verbindungen der Verbindungen gemäss der Erfindung besitzen die Formel I'

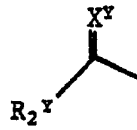
55



60

wobei A^x eine Gruppe der Formel

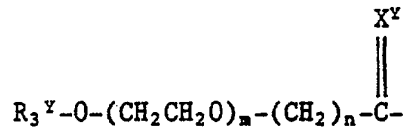
65



5

bedeutet, wobei
 XY S oder O bedeutet
 R_2^Y für tert.-Butyloxy, Benzyloxy, 5-Aminopentyl, oder Isobutyl steht, oder
 A^Y eine Gruppe der Formel

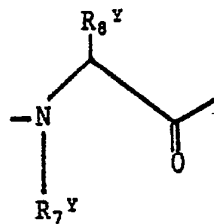
10



15

bedeutet, wobei
 XY obige Bedeutung besitzt,
 R_3^Y für Wasserstoff, Methyl, Glucopyranosyl, Pyridinoyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl steht,
 m^Y eine ganze Zahl von 2-7 und
 n^Y eine ganze Zahl von 0-2 bedeutet,
 B^Y eine Gruppe der Formel

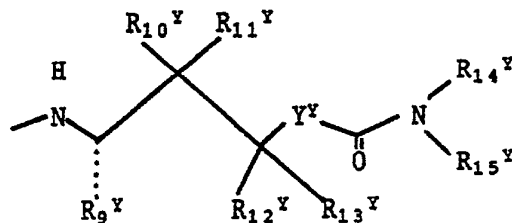
20



25

bedeutet, worin
 R_7^Y für Wasserstoff oder Methyl steht und
 R_8^Y für n-Butyl, Isobutyl, 2-Butenyl- Phenylmethyl, 4-Imidazolylmethyl, Pyridinmethyl oder Trimethylsilyl-
methyl steht,
 D^Y eine Gruppe der Formel

30



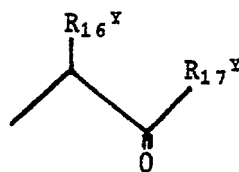
40

bedeutet, wobei
 R_9^Y für Isobutyl, Benzyl oder Cyclohexylmethyl steht und entweder
 R_{10}^Y einen Hydroxyl-Rest und
 R_{11}^Y Wasserstoff bedeuten, falls R_{12}^Y und R_{13}^Y jeweils für Wasserstoff stehen, oder
 R_{10}^Y und R_{11}^Y zusammen die Oxogruppe bilden, falls
 R_{12}^Y und R_{13}^Y jeweils für Fluor stehen,
 R_{14}^Y Wasserstoff bedeutet und
 R_{15}^Y Wasserstoff, Methyl, i-Propyl, i-Butyl oder ein Gruppe der Formel

45

50

55

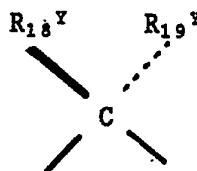


60

65

bedeutet, wobei
 R_{16}^Y für i-Butyl oder 2-Butyl und
 R_{17}^Y für Aminomethylpyridyl stehen,
 Y^Y für eine Bindung oder eine Gruppe der Formel

5



10

steht, wobei

15

R_{18}^Y und R_{19}^Y jeweils Fluor bedeuten oder

R_{18}^Y die Bedeutung n-Butyl, Isobutyl, 2-Butenyl, Methyl, Methylthiomethyl, Benzyl, Isopropyl oder Chlor besitzt und

R_{19}^Y für Wasserstoff steht.

Die in den Ansprüchen 6, 7 und 8 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I können im einzelnen wie folgt durchgeführt werden.

20

Das Verfahren gemäss Verfahrensstufe a) wird vorzugsweise so durchgeführt, dass man eine Verbindung der Formel II mit einem Amin der Formel H-D unter Verwendung von in der Peptidchemie bekannten Verfahren, z.B. in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (unter Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT)) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0° und Raumtemperatur umsetzt.

25

Das Verfahren gemäss Verfahrensstufe b) wird unter denselben Bedingungen wie das Verfahren gemäss Verfahrensstufe a) durchgeführt.

Das Verfahren gemäss Verfahrensstufe c) wird so durchgeführt, dass man Alkohole der Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 3 mit einem Chromtrioxyddipyridinkomplex ($CrO_3 \cdot Py_2 =$ Collin's Reagenz) in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Dimethylformamid zum entsprechenden Keton oxidiert.

30

Die in den obigen Verfahren verwendeten Ausgangsverbindungen sind entweder bekannt oder können auf an sich bekannte Verfahren, beispielsweise wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

35

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Verfahren isoliert und gereinigt werden. Racemische und/oder diastereomere Gemische können auf an sich bekannte Weise aufgetrennt werden.

Falls die Verbindungen der Formel I saure oder basische Gruppen enthalten, so können diese gegebenenfalls auch Salze bilden, beispielsweise Metallsalze, wie Natriumsalze oder Säureadditionssalze, wie Hydrochloride.

40

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehwerte wurden bei 20°C gemessen.

Die in den Beispielen in abgekürzter Form angegebenen Verbindungen sind im Anspruch 3 in der Reihenfolge der Beispiele voll ausgeschrieben.

45

In den nachfolgenden Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

H-Bly-OH: (2S,4E)-2-Amino-hex-(4)ensäure

7EG-OH: 2,6,9,12,15,18,21,24-Oktaoxa-pentacosanäure

3EG-OH: 3,6,9,12-Tetraoxatridecansäure

H-Chatin-OH: (3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-3-hydroxy-valeriansäure

50

H-F₂Chatin-OH: (3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2,2-difluoro-3-hydroxyvaleriansäure

H-F₂Chaton-OH: (4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2,2-difluoro-3-oxo-valeriansäure

H-Tmsal-OH: (2R)-2-Amino-3-trimethylsilyl-propionsäure

H-Aca-OH: 6-Aminocaprinsäure

Niacin-OH: 3-Pyridincarbonsäure

55

H-3eg-OH: 2,5,8,11-Tetraoxaundecansäure

H-2eg-OH: 2,5,8-Trioxaoktansäure

H-Cha(OH)Bly-OH: (2R,4S,5S)-5-Amino-2-(E-2-butenyl)-6-cyclo-hexyl 4-hydroxy-caprinsäure

HOBT: 1-Hydroxybenzotriazol

H-Cha(OH)Ala-OH: (2R,4S,5S)-5-Amino-6-cyclohexyl-4-hydroxy-2-methyl-caprinsäure

60

α -Pic: 2-Aminomethyl-pyridin

4-PySAC: (4-Pyridylthio)acetyl

Tmpac-OH: (3,4,5-Trimethoxy)phenyllessigsäure

H-Cha(OH)CH₂CHCl-OH: (2R,4S,5S)-5-Amino-2-chlor-6-cyclohexyl-4-hydroxy-caprinsäure

MPA: 3-(4-Morpholinyl)-propylamin

65

H-2egs-OH: 2,5,8-Trioxaoktanthionsäure

CH 677 877 A5

H-Cha(OH)CF₂CF₂CF₃: (4S,5S)-5-Amino-6-cyclohexyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-4-hydroxy-hexansäure

H-Cha-CF₂CF₂CF₃: (5S)-5-Amino-6-cyclohexyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-4-oxo-hexansäure

H-Leu-(S)- α -Pic: (2S)-2-Amino-4-methyl-pentanthionosäure- α -picolyamid

5 3EGS-OH: 3,6,9,12-Tetraoxa-tridecanthionosäure

7EGS-OH: 2,6,9,12,15,18,21,24-Oktaoxa-pentacosanthionosäure

H-Leu-R-Tmsal-OH: (2R,5S)-5-Amino-3-aza-7-methyl-2-trimethyl-silylmethyl-oktansäure

H-Cha(OH)Thiobly-OH: (2R,4S,5S)-5-Amino-2-(E-2-butenyl)-6-cyclohexyl-4-hydroxy-thionocapronsäure

10 EDCI: N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid.

Beispiele

Zwischenprodukte:

15

L-N-Boc- β -trimethylsilylalanin

24 g (2R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in 400 ml Tetrahydrofuran lösen. Bei -70°
82 ml n-Butyl-Lithium zutropfen, 15 Minuten rühren, 30 g Jodomethyltrimethylsilan zugeben und über
20 Nacht auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Die Reaktionslösung wird zwischen Ether und Wasser
verteilt, neutralgewaschen, getrocknet (MgSO₄), eingedampft und an Kieselgel mit 7% Ether in Hexan
chromatographiert. Das Produkt (24 g) wird in 200 ml Methanol gelöst, bei 0-5° mit 20 ml conc. Chlorwas-
serstoffsäure in 50 ml Wasser versetzt und 2 Stunden gerührt. Dann wird im Vakuum eingeeengt, der
Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit 2N Sodalösung extrahiert. Die organische Phase wird ge-
25 trocknet (K₂CO₃) und eingedampft. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran gelöst, mit 35 g Di-tert-bu-
tyldicarbonat versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und dann eingedampft. Der
Rückstand wird in Methanol (0,5 l) gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 15 g Natriumhydro-
xid in 100 ml H₂O/Methanol 1:1 versetzt. Nach 3 Stunden wird das Methanol abdestilliert, und der Rück-
stand zwischen Ether und Wasser und 40 g Phosphorsäure (85%) verteilt. Die organische Phase wird
30 getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Man erhält 36 g eines 1:1-Gemisches der Titelverbindung und D-
Boc-Valin, das ohne weitere Reinigung für die Synthese von Dipeptiden eingesetzt wird.

Boc-Tmsal-His-OH

35 29 g Säuregemisch (BocTmsal-OH + D-Boc-Val-OH) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Man
gibt 19,2 g H-HisOCH₃ · 2HCl zu, kühlt auf 0-5° ab, versetzt mit 50 ml N-Methylmorpholin und tropft
dann bei <5° 52 ml Propanphosphorsäureanhydrid (50%ig in CH₂Cl₂) zu. Nach 15 Stunden bei Raumtem-
peratur wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und ges. wässriger Natri-
umcarbonat-Lösung verteilt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Methanol/Methylenchlorid 2-5%
40 chromatographiert. 10 g dieses Methylesters werden in Methanol gelöst und mit einer Lösung von 10 g
Bariumhydroxid · 8H₂O in 100 ml Wasser versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur gibt man eine
wässrige Lösung von 3,25 g Schwefelsäure conc. zu, zentrifugiert das Bariumsulfat ab, dampft die
überstehende Lösung zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Methylenchlo-
rid/Ether.

45

BOC-Tmsal-Nle-OH

Analog zum vorangehenden Beispiel werden 25 g Säuregemisch und 19 g H-Nle-OCH₃ · HCl in 100 ml
Dimethylformamid mit 55 ml N-Methylmorpholin und 70 ml Propanphosphorsäureanhydrid umgesetzt. Der
50 Methylester kann in diesem Beispiel auch mit wässriger Natronlauge hydrolysiert werden.

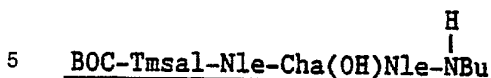
Beispiel 1:

55

BOC-Tmsal-Nle-Cha(OH)BlyNBu

166 mg BOC-Tmsal-Nle-OH werden mit 150 mg H-Cha(OH)BlyNHBu und 100 mg Hydroxybenzotriazol
in Methylenchlorid gelöst. Bei 0-5° werden 96 mg Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Man rührt 15
60 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und verteilt das Roh-
produkt zwischen Essigester und ges. wässriger Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird
getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert.
[α]_D = -39,1° (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

65

Beispiel 2:

Die Titelverbindung aus Beispiel 1 wird in Ethanol gelöst und 3 Stunden über Palladium-Kohle-Katalysator bei Normaldruck hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Methylenchlorid/Hexan.

[α]_D = -30,9° (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

Beispiel 3: BOC-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

15 200 mg BOC-Tmsal-Nle-OH und 163 mg H-F₂-Chatin-NiHBu werden analog Beispiel 1 mit 144 mg Hydroxybenzotriazol und 113 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt.

[α]_D = -20,1° (c = 1,5 in CH₂Cl₂).

Beispiel 4: BOC-Tmsal-Nle-F₂-Chaton-NH-iBu

20 33 mg Alkohol aus Beispiel 3 werden im 1 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 200 mg CrO₃ · Py₂ (Collin's Reagenz) versetzt. Man rührt 20' bei Raumtemperatur, fällt die Chromsalze durch Zugabe von Essigester aus und filtriert über HyFlo und Kieselgel. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Benzol lyophilisiert.

[α]_D = -35,8° (c = 0,35 in CH₂Cl₂).

Beispiel 5: BOC-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

30 200 mg BOC-Tmsal-Nle-OH und 223,5 mg H-Chatin-Leu- α -Pic werden analog Beispiel 1 mit 140 mg Hydroxybenzotriazol und 111 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Produkt wird aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert.

[α]_D = -12,9° (c = 0,15 in CH₂Cl₂).

Beispiel 6: BOC-Tmsal-His-Cha(OH)Bly-NH-Bu

35 230 mg BOC-Tmsal-His-OH und 195 mg H-Cha(OH)BlyNHBu werden analog Beispiel 1 in Dimethylformamid mit 150 mg Hydroxybenzotriazol und 120 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Produkt wird aus Methylenchlorid/Methanol/Ether kristallisiert.

[α]_D = -32,5° (c = 0,1 in MeOH/CH₂Cl₂ 1:1).

Beispiel 7: BOC-Tmsal-His-CHa(OH)Nle-NH-Bu

45 25 mg der Titelverbindung aus Beispiel 6 werden analog Beispiel 2 in 2 ml Alkohol gelöst und über 3 mg Palladium-Kohle-Katalysator (3%) hydriert.

[α]_D = -38,6° (c = 0,1 in MeOH/CH₂Cl₂ 1:1).

Beispiel 8: BOC-Tmsal-Bly-F₂-Chatin-NH-iBu

50 248 mg BOC-Tmsal-Bly-OH und 204 mg H-F₂-Chatin-NH-iBu werden analog Beispiel 1 mit 182 mg Hydroxybenzotriazol und 141 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Ether 8:2 chromatographiert und aus Benzol lyophilisiert.

[α]_D = -29,8° (c = 0,5 in CH₂Cl₂).

Beispiel 9: BOC-Tmsal-Bly-F₂-Chaton-NH-iBu

55 29 mg Alkohol aus Beispiel 8 werden analog Beispiel 4 mit 250 mg Collin's-Reagenz oxidiert.

[α]_D = -47,9° (c = 0,24 in CH₂Cl₂).

Beispiel 10: 7EG-Tmsal-Bly-F₂-Chatin-NH-iBu

60 59 mg H-Tmsal-Bly-F₂-Chatin-NB-iBu und 43 mg 7EG-OH werden mit 29 mg Hydroxybenzotriazol und 23 mg Dicyclohexylcarbodiimid analog Beispiel 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Ether 8:2 gereinigt.

[α]_D = -18,8° (c = 1,8 in CH₂Cl₂).

Beispiel 11: 7EG-Tmsal-Bly-F₂-Chaton-NH-iBu

23 mg des Alkohols aus Beispiel 10 werden analog Beispiel 4 mit 130 mg Collin's Reagenz oxidiert.
 $[\alpha]_D = -20,6^\circ$ (c = 0,34 in CH₂Cl₂).

5

Beispiel 12: 3EG-Tmsal-His-Cha(OH)-Bly-NH-Bu

206 mg 3 EG-OH und 500 mg H-Tmsal-His-Cha(OH)-Bly-NH-Bu werden analog Beispiel 1 in Dimethylformamid mit 0,144 ml Diisopropylcarbodiimid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Methanol/Methylenchlorid 2–10% an Kieselgel chromatographiert.
 $[\alpha]_D = -27,6^\circ$ (c = 0,1 in CH₂Cl₂).

10

Beispiel 13: 7EG-Tmsal-His-Cha(OH)-Bly-NH-nBu

338 mg 7EG-OH und 500 mg H-Tmsal-His-Cha(OH)-Bly-NH-Bu werden analog Beispiel 7 in Dimethylformamid mit 110 mg Hydroxybenzotriazol und 0,13 ml Diisopropylcarbodiimid umgesetzt. Das Produkt wird aus Methylenchlorid/Ether/Hexan kristallisiert.
 $[\alpha]_D = -21,0^\circ$ (c = 0,1 in CH₂Cl₂).

15

Beispiel 14: BOC-Tmsal-His-Chatin-Leu- α -Pic

2,9 g BOC-Tmsal-His-OH und 3,1 g H-Chatin-Leu- α -Pic werden analog Beispiel 1 in Dimethylformamid mit 2 g Hydroxybenzotriazol und 1,2 ml Diisopropylcarbodiimid umgesetzt und mit Methanol/Methylenchlorid 0–10% an Kieselgel chromatographiert.
 $[\alpha]_D = -27,2^\circ$ (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

20

Beispiel 15: Me-3eg-Tmsal-His-Chatin-Leu- α -Pic

350 mg Me-3eg-p-Nitrophenol und 700 mg H-Tmsal-His-Chatin-Leu- α -Pic werden in Dimethylformamid gelöst. Nach 3 Stunden wird zwischen Essigester und ges. wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt, die organische Phase getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Methanol/Methylenchlorid 0–10% an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung mit
 $[\alpha]_D = -26,5^\circ$ (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

30

Beispiel 16: Me-3eg-Tmsal-(me-3eg)-His-Chatin-Leu- α -Pic

Als Nebenprodukt aus Beispiel 15 kann die diacylierte Verbindung 16 isoliert werden.
 $[\alpha]_D = -4,7^\circ$ (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

35

Beispiel 17: BOC-Aca-Tmsal-His-Chatin-Leu- α -Pic

Analog Beispiel 15 werden 300 mg BOC-Aca-p-Nitrophenol und 600 mg H-Tmsal-His-Chatin-Leu- α -Pic in Gegenwart von 100 mg Imidazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Methanol/Methylenchlorid 0–12% chromatographiert.
 $[\alpha]_D = -21,5^\circ$ (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

45

Beispiel 18: H-Aca-Tmsal-His-Chatin-Leu- α -Pic · 3HCl

500 mg der Titelverbindung aus Beispiel 17 werden 1 Stunde mit Trifluoressigsäure/Methylenchlorid 1:1 behandelt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Methylenchlorid und wässriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, mit 0,3 ml conc. Chlorwasserstoffsäure versetzt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus t-Butanol lyophilisiert.
 $[\alpha]_D = -23,4^\circ$ (c = 0,2 in MeOH/CH₂Cl₂ 1:1).

50

Beispiel 19: Niacin-2eg-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

381 mg Niacin-2eg-p-nitrophenol und 523 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu werden analog Bsp. 15 umgesetzt.
 $[\alpha]_D = -24,5^\circ$ (c = 0,1 in CH₂Cl₂).

55

Beispiel 20: Niacin-2eg-Tmsal-Nle-F₂-Chaton-NH-iBu

50 mg Alkohol aug Bsp. 19 werden analog Bsp. 4 mit 241 mg Collin's-Reagenz oxidiert.
 $[\alpha]_D = -31,6^\circ$ (c = 0,4 in CH₂Cl₂).

65

CH 677 877 A5

Beispiel 21: BOC-Aca-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

275 mg von N-t-Boc-6-Aminocaprinsäure-p-nitrophenylester werden analog Bsp. 15 mit 500 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Essigester/Ether kristallisiert.
5 $[\alpha]_D = -47,0^\circ$ (c = 0,1 in CH_2Cl_2).

Beispiel 22: H-Aca-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic-2HCl

Die Titelverbindung von Bsp. 21 wird analog Bsp. 18 mit Trifluoressigsäure/Methylenchlorid geschützt und ins Di-hydrochlorid überführt.
10 $[\alpha]_D = -15,4^\circ$ (c = 0,2 in CH_2Cl_2).

Beispiel 23: 7EG-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

400 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic werden analog Bsp. 1 mit 260 mg 7EG-OH, 80 mg HOBT und 130 mg DCC umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit 5% Methanol in Methylenchlorid chromatographiert.
15 $[\alpha]_D = -3,9^\circ$ (c = 0,8 in CH_2Cl_2).

Beispiel 24: Niacin-2eg-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

500 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic werden analog Bsp. 15 mit 300 mg Niacin-2eg-p-nitrophenol in DMF umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Ether kristallisiert.
20 $[\alpha]_D = -27,2^\circ$ (c = 0,25 in CH_2Cl_2).

Beispiel 25: H-2eg-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

50 mg Nicotinsäureester (Bsp. 24) in Methanol lösen und ca. 50 mg NaOH zugeben. Nach 15 min zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilen. Die org. Phase abtrennen, trocknen (MgSO_4) und eindampfen. Den Rückstand aus Methylenchlorid/Ether/Hexan kristallisieren.
30 $[\alpha]_D = -15,5^\circ$ (c = 0,1 in CH_2Cl_2).

Beispiel 26: 4-PySAc-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

511 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu analog Bsp. 1 mit 155 mg (4-Pyridylthio)essigsäure, 245 mg HOBT und 197 mg DCC in 40 ml DMF umsetzen.
35 $[\alpha]_D = -38,1^\circ$ (c = 0,1 in Methanol).

Beispiel 27: Biotinoyl-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

244 mg (+)-Biotin werden analog Bsp. 1 mit 560 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu, 269 mg HOBT und 215 mg DCC umgesetzt.
40 $[\alpha]_D = -22,9^\circ$ (c = 0,33 in CH_2Cl_2).

Beispiel 28: H-2eg-Tmsal-Nle-Chaton-NH-iBu

32 mg der Titelverbindung aus Bsp. 20 werden in Methanol gelöst und mit 4 mg NaOH hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird zwischen wässriger Na-Bicarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt, die org. Phase getrocknet und eingedampft.
50 $[\alpha]_D = -21,1^\circ$ (c = 0,6 in CH_2Cl_2).

Beispiel 29: Tmpac-2eg-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

440 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu werden analog Bsp. 15 mit 370 mg H-Tmpac-2eg-p-nitrophenol umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.
55 $[\alpha]_D = -19,3^\circ$ (c = 0,1 in CH_2Cl_2).

Beispiel 30: Tmpac-2eg-Tmsal-Nle-F₂-Chaton-NH-iBu

20 mg der Titelverbindung aus Bsp. 29 werden gleich wie im Bsp. 4 mit 100 mg Collin's-Reagenz oxidiert.
60 $[\alpha]_D = -21,0^\circ$ (c = 0,2 in CH_2Cl_2).

Beispiel 31: BOC-Tmsal-Nle-Cha(OH)CH₂CHCl-NHBu

636,7 mg BOC-Tmsal-Nle-OH und 479,8 mg $\text{H}_2\text{NCH}(\text{Chm})-\alpha$ -chlorolacton · HCl werden mit 1,05 ml N-

CH 677 877 A5

Ethylmorpholin und 1,14 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50% in CH₂Cl₂) in DMF umgesetzt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und 2 N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wird je einmal mit ges. wässriger Natriumcarbonat-Lösung und ges. wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird am Kieselgel mit Hexan/Essigester (2:1) chromatographiert.

Das erhaltene reine BOC-Tmsal-Nle-NHCH(Chm)- α -chlorolacton wird anschliessend mit 3,6 ml n-Butylamin bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert.

[α]_D = -38,9° (c = 0,48 in MeOH).

Beispiel 32: BOC-Tmsal-Nle-Cha(OH)Ala-NH-Bu

1,5 g BOC Tmsal-Nle-OH + 1,2 g H-Cha(OH)Ala-NH-Bu und 0,7 g HOBT werden analog Bsp. 1 in Methylenchlorid umgesetzt. Rohprodukte kristallisieren aus Methanol/Methylenchlorid/Ether.

[α]_D = -39,5° (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

Beispiel 33: 3EG-Tmsal-Nle-Cha(OH)Thiobly-NH-nBu

117,8 mg 3 EG-OH und 350 mg H-Tmsal-Nle-Cha(OH)Thiobly-NH-nBu werden mit 105,5 mg Hydroxybenzotriazol und 111,8 mg EDCI in THF/DMF (1:1) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, bei 5° mit ges. wässriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt und in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird noch einmal mit verd. HCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Essigester/Alkohol (99:1) chromatographiert.

[α]_D = -18,4° (c = 0,5 in CH₂Cl₂).

Beispiel 34: 3EG-Tmsal-Nle-Cha(OH)Bly-NHBu

502 mg H-Tmsal-Nle-Cha(OH)Bly-NHBu werden analog Bsp. 1 mit 2,8 mg HOBT, 151 mg 3EG-OH und 143 mg N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid HCl in 2,3 ml Tetrahydrofuran/DMF 1:1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert.

[α]_D = -31,4° (c = 0,5 in CH₂Cl₂).

Beispiel 35: Me-3egs-Tmsal-His-Cha(OH)Bly-NHBu

175 mg Methylxanthat von Triethylglykolmonomethylether werden mit 400 mg H-Tmsal-His-Cha(OH)Bly-NHBu in Gegenwart von 100 mg Imidazol in DMF umgesetzt. Nach 15h wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt mit Methanol in Methylenchlorid (2-10%) an Kieselgel chromatographiert.

[α]_D = -49,8° (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

Beispiel 36: 3EG-Tmsal-Nle-Cha(OH)CH₂CHCl-NHBu

338 mg H-Tmsal-Nle-Cha(OH)CH₂CHCl-NHBu · HCl werden analog Bsp. 1 mit 127 mg HOBT, 0,0862 ml N-Ethylmorpholin, 184 mg 3EG-OH und 111 mg N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid · HCl umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Methanol/Wasser (8:2) an Lichrorep RP-18 chromatographiert.

[α]_D = -22,8° (c = 0,6 in CH₂Cl₂).

Beispiel 37: 4-PyCH₂OCS-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

160 mg Methylxanthat von 4-Hydroxymethylpyridin werden analog Bsp. 35 mit 410 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NHiBu in DMF umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Methanol/Methylenchlorid 1-5% chromatographiert.

[α]_D = -53,0° (c = 0,1 in CH₂Cl₂).

Beispiel 38: MPA-CS-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

400 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic werden mit 115 mg des Isothiocyanides von 3-(4-Morpholino)propylamin in DMF umgesetzt. Nach 2h mit Essigester verdünnen, Ether zugeben und ausgefälltes Produkt abfiltrieren.

[α]_D = -68,6° (c = 0,2 in CH₂Cl₂).

Beispiel 39: 4-PyCH₂OCS-Tmsal-Nle-F₂-Chaton-NH-iBu

300 mg des Alkohols aus Bsp. 37 werden in DMSO/Benzol 1:1 gelöst. Bei 0-5° werden 433 mg DCC

und 17 mg Dichloressigsäure zugegeben. Nach 24h wird 200 mg Oxalsäure in Methanol gelöst zugegeben, nach 1h filtriert und das Filtrat zwischen Essigester und ges. Natriumcarbonatlösung verteilt. Die org. Phase wird getrocknet (MgSO_4) und eingedampft.
 $[\alpha]_D = -19,1^\circ$ ($c = 0,1$ in CH_2Cl_2).

5

Beispiel 40: Niacin-2egs-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

514 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu werden analog Bsp. 35 mit 302 mg Methylxanthat des Diethylenglykolmononicotinsäureesters in Gegenwart von 40 mg Dimethylaminopyridin umgesetzt:

10

$[\alpha]_D = -71,2^\circ$ ($c = 0,1$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 41: Niacin-2egs-Tmsal-Nle-F₂-Chaton-NH-iBu

28 mg der Alkohols aus Bsp. 40 werden analog Bsp. 39 mit 35 mg DCC und 0,5 äquivalent Dichloressigsäure oxidiert.

15

$[\alpha]_D = -13,5^\circ$ ($c = 0,05$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 42: Tmpac-2egs-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu

610 mg H-Tmsal-Nle-F₂-Chatin-NH-iBu werden analog Bsp. 35 mit 500 mg Methylxanthat des Diethylenglykolmono-(3,4,5-trimethoxy)phenyllessigsäureesters unter Zusatz von 100 mg Dimethylaminopyridin umgesetzt.

20

$[\alpha]_D = -49,1^\circ$ ($c = 0,1$ in CH_2Cl_2).

25

Beispiel 43: Tmpac-2egs-Tmsal-Nle-F₂-Chaton-NH-iBu

300 mg des Alkohols aus Bsp. 42 werden analog Bsp. 39 mit 33 mg DCC und 1,5 mg Dichloressigsäure oxidiert.

30

$[\alpha]_D = +1,8^\circ$ ($c = 0,1$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 44: BOC-Tmsal-Nle-Cha(OH)CF₂CF₂CF₃

94 mg (4R,5S)-5-Amino-6-cyclohexyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-4-hexanol werden analog Bsp. 1 mit 108 mg BOC-Tmsal-Nle-OH, 78 mg HOBT und 61 mg DCC umgesetzt.

35

$[\alpha]_D = -28,9^\circ$ ($c = 2,0$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 45: Niacin-2egs-Tmsal-Nle-Cha(OH)-CF₂CF₂CF₃

25 mg des t-BOC-entschützten Produktes aus Bsp. 44 werden analog Bsp. 35 mit 15 mg des Methylxanthates von Diethylenglykolmononicotinsäureester in Gegenwart von 5 mg Dimethylaminopyridin umgesetzt.

40

$[\alpha]_D = -38,5^\circ$ ($c = 0,7$ in CH_2Cl_2).

45

Beispiel 46: 3EG-Tmsal-Nle-Cha(OH)CF₂CF₂CF₃

55 mg des t-BOC-entschützten Produktes aus Bsp. 44 werden analog Bsp. 1 mit 20 mg 3EG-OH, 12 mg HOBT und 18 mg DCC umgesetzt.

50

$[\alpha]_D = -26,8^\circ$ ($c = 0,2$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 47: 3EG-Tmsal-Nle-Cha-CF₂CF₂CF₃

30 mg der Titelverbindung aus Bsp. 46 werden mit 130 mg Collin's-Reagenz analog Bsp. 4 oxidiert.

55

$[\alpha]_D = -15,8^\circ$ ($c = 0,1$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 48: 3EGS-Tmsal-Nle-Cha(OH)Thiobly-NH-nBu

380 mg 3EGS-OEt und 790 mg H-Tmsal-Nle-Cha(OH)-Thiobly-NH-nBu werden mit 15,8 mg N-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Methylenchlorid umgesetzt. Nach 1,5 h bei Raumtemperatur wird noch 1,5 h am Rückfluss erwärmt. Nach Reaktionsgemisch wird mit weiterem Methylenchlorid verdünnt, je einmal mit 1N Natriumhydrogensulfat-Lösung, ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen wird der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Essigester (30:70 bis 0:100) chromatographiert.

60

$[\alpha]_D = -56,8^\circ$ ($c = 0,5$ in CH_2Cl_2).

65

Beispiel 49: BOC-Tmsal-Nle-Chatin-Leu(S)- α -Pic

235 mg H-Chatin-Leu(S)- α -Pic werden analog Bsp. 1 mit 210 mg BOC-Tmsal-Nle-OH, 90 mg HOBT und 115 mg DCC umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit 0,5–3% Methanol in Methylenchlorid chromatographiert.

$[\alpha]_D = -13,0^\circ$ ($c = 0,2$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 50: 3EGS-Tmsal-Nle-Chatin-Leu(S)- α -Pic

135 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu(S)- α -Pic werden mit 80 mg 3EGS-OEt in Methylenchlorid umgesetzt. Nach 24 h wird das Reaktionsgemisch mit 0,5–5% Methanol in Methylenchlorid chromatographiert.

$[\alpha]_D = -66,7^\circ$ ($c = 0,1$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 51: 7EGS-Tmsal-Nle-Chatin-Leu(S)- α -Pic

Wie im Bsp. 50 werden 135 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu(S)- α -Pic mit 120 mg 7EGS-OEt umgesetzt.

$[\alpha]_D = -58,3^\circ$ ($c = 0,2$ in CH_2Cl_2).

Beispiel 52: BOC-Leu-R-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

Eine Lösung von 550 mg H-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic in 1,6 ml Methanol und 0,33 ml 5N HCl in Methanol wird mit einer Lösung von 180 mg BOC-Leucinal in 0,6 ml Methanol und anschliessend mit 31 mg Natriumcyanoborhydrid versetzt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit wässriger 2N Natriumbicarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit 5% Äthanol in Methylenchlorid an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung besitzt ein

$[\alpha]_D = -33,1^\circ$ ($c = 0,38$ in Äthanol).

Beispiel 53: H-Leu-R-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic

250 mg BOC-Leu-R-Tmsal-Nle-Chatin-Leu- α -Pic werden bei 0° mit 3 ml 10% konzentrierter Salzsäure in Eisessig versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und nach 3 Stunden eingedampft. Der Rückstand wird zwischen ges. wässriger Natriumbicarbonatlösung und 5% Äthanol in Methylenchlorid verteilt, die organische Phase getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid, enthaltend 10% Äthanol und 1% konz. Ammoniaklösung an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung besitzt ein

$[\alpha]_D = -25,0^\circ$ ($c = 0,34$ in Äthanol).

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen pharmakologische Aktivität auf. Die können als Arzneimittel verwendet werden.

Wie Resultaten von Standard-Tests entnommen werden kann, weisen sie insbesondere für Enzymhemmer typische Wirkungen auf. Die hemmende Wirkung in bezug auf ein spezifisches Enzym hängt selbstverständlich von der Peptidstruktur gesamthaft ab. Die obigen, besonders als Hemmer der Reninaktivität geeigneten Verbindungen bewirken am humanen synthetischen Tetradekapeptidsubstrat bei einer Konzentration von 10^{-5}M bis 10^{-11}M eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität von reinem Humanrenin nach der Methode von F. Cumin et al. (Bioch. Biophys. Acta 913, 10–19 (1987)) oder mittels Renin Binding Assay.

In der «antibody-trapping»-Methode von K.Poulsen und J.Jorgensen (J. Clin. Endocrin. Metab. 39 11974] 816–825) hemmen sie die Humanplasmareninaktivität bei einer Konzentration von 10^{-5}M bis 10^{-11}M .

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind daher zur Verwendung für die Prophylaxe und Behandlung von Zuständen geeignet, die durch eine enzymatische Dysfunktion charakterisiert sind und für die eine Hemmung der enzymatischen Aktivität angezeigt ist.

Als Reninhemmer sind sie z.B. zur Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz («congestive heart failure») geeignet.

Bevorzugt für die Prophylaxe und Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz sind die Titelverbindungen der Beispiele 1, 22, 23, 24, 35 und 51, insbesondere der Beispiele 22 und 23. Die Verbindungen gemäss der Erfindung zeigen ferner eine antiretrovirale Wirkung und können deshalb zur Behandlung von durch Retroviren, inbegriffen HTLV-I und -II-Viren, hervorgerufenen Krankheiten verwendet werden. Diese Wirkung zeigt sich im FeLV-Katzenmodell [Cerny und Essex. CPC Press IN 1979, Seiten 233–256; Cockerell et al. J. Natl. Cancer Inst. 57, Seiten 1095–1099 (1976); Cotter et al. J. AM. VET. MED. ASSOC. 166, Seiten 449–453 (1975); ESSEX et al. SCIENCE 190 790–792 (1975)]. – einem Modell zur Untersuchung der AIDS-Krankheit. Es wurde berichtet (beispielsweise am 25 ICAAC in Minneapolis von 30. September bis 2. Oktober), dass bei Verabreichung von 30 mg 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin während 14 Tagen eine Reduktion des FeLV-Titers um einen Faktor von 10 gezeigt werden konnte, jedoch keine Heilung eintrat. Nach Verabreichung der Verbindungen gemäss der Erfindung konnte eine Vernichtung der Viren beobachtet werden.

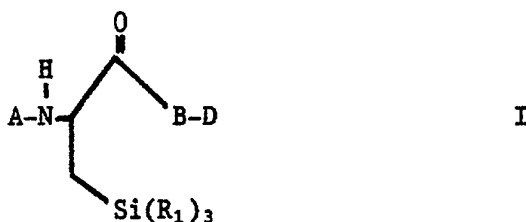
Die zur Erreichung der antiviralen Wirkung benötigten Dosen entsprechen denjenigen, die üblicherweise verwendet werden, und liegen beispielsweise in der Größenordnung von 5 bis 20 mg/kg/Tag.

Für die obige Anwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der jeweils verwendeten Verbindung, der Art der Verabreichung und der gewünschten Behandlung ab. Im allgemeinen werden zufriedenstellende Resultate erhalten, falls die Verbindungen in einer täglichen Dosis von 0,02 mg/kg bis ca. 20 mg/kg Tierkörpergewicht verabreicht werden. Für grössere Säugetiere beträgt die empfohlene tägliche Dosis von etwa 1 mg bis etwa 500 mg, zweckmässigerweise verabreicht z.B. oral in Dosen von 0,25 mg bis ca. 500 mg 1-4mal täglich oder in Retard-Form.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in freier Form oder, sofern saure oder basische Gruppen anwesend sind, in pharmakologisch verträglicher Salzform verabreicht werden. Solche Salzformen weisen eine Wirkung in derselben Größenordnung wie die freien Formen auf und können auf bekannte Weise hergestellt werden. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zubereitungen enthaltend eine erfindungsgemässe Verbindung in freier Form oder mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen. Solche pharmazeutischen Zubereitungen können zur Verwendung bei enteraler, vorzugsweise oraler Verabreichung formuliert werden, z.B. als Tabletten, oder zur Verwendung, z.B. als injizierbare Lösungen oder Suspensionen. Ferner ist eine nasale Verabreichung mit Hilfe eines auf an sich bekannte Weise hergestellten Nasalsprays möglich.

Patentansprüche

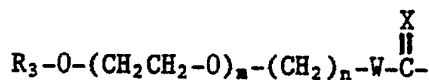
1. Reninhemmer der Formel



worin R₁ (C₁₋₅)Alkyl bedeutet, A ein N-geschützter Aminosäurerest oder ein Peptid ist oder eine Gruppe

der Formel bedeutet, wobei X für O, S oder H₂ steht und R₂ für einen geradekettigen oder

verzweigten (C₁₋₁₀)Alkylrest, der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy oder (C₂₋₅)Alkyl oder (C₆₋₁₀)-Aryloxy substituiert ist, einen 5- oder 6gliedrigen, ein oder zwei Stickstoffatome, Sauerstoff- oder Schwefelatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom enthaltenden Heteroarylrest oder für einen Heteroaryl (C₁₋₅)alkylrest, worin der Heteroarylteil 5- oder 6gliedrig ist und ein oder zwei Stickstoffatome, Sauerstoff oder Schwefelatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom enthält, einen geradekettigen oder verzweigten (C₁₋₅)-Alkoxyrest oder einen (C₆₋₁₀)Aryl-(C₁₋₅)alkoxy-Rest steht oder A eine Gruppe der Formel



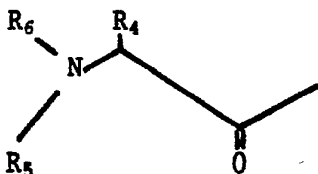
bedeutet, worin

W für -O-, -NR₇ oder -CH₂ steht, wobei R₇ Wasserstoff oder einen geradekettigen oder verzweigten (C₁₋₅)Alkylrest bedeutet,

R₃ für Wasserstoff, einen geradekettigen oder verzweigten (C₁₋₂₀)Alkyl- oder einen glykosidisch gebundenen Zuckerrest, eine gegebenenfalls substituierte, gesättigte oder ungesättigte, geradekettige oder verzweigte (C₂₋₃₀)Alkylcarbonylgruppe, eine (C₃₋₆)Polyhydroxyalkylcarbonyl-, eine Phosphoroyl-, eine Bis-(dimethylamino)-phosphoroyl-, eine Sulfo-, eine Aroyl-, eine Heteroaryl-, eine Arylalkyl-, eine Arylalkylcarbonyl- oder eine Heteroarylalkylcarbonylgruppe oder die Biotinoyl-Gruppe steht oder

R₃ eine Gruppe der Formel

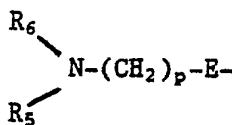
5



bedeutet, worin

10 R₄ für Wasserstoff oder eine Seitenkette einer D- oder L-Aminosäure steht und R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, (C₁₋₅)Alkyl, (C₂₋₅)Hydroxyalkyl oder (C₂₋₅)Aminoalkyl bedeuten oder R₃ eine Gruppe der Formel

15

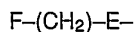


20 bedeutet, worin

R₅ und R₆ obige Bedeutung besitzen, p für eine ganze Zahl von 0 bis 5 steht und

25

E eine Bindung oder die Gruppe $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{matrix}$ bedeutet oder R₃ eine Gruppe der Formel

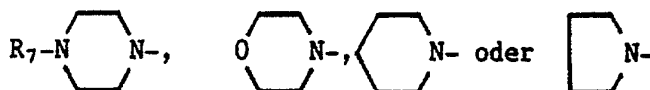


30

bedeutet, worin

p und E obige Bedeutung besitzen und F für Gruppen der Formeln

35

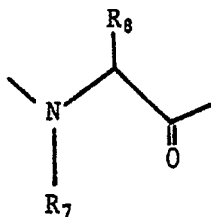


40

steht, wobei

R₇ obige Bedeutung besitzt, m eine ganze Zahl von 1 bis 20, n eine ganze Zahl von 0 bis 5 und B eine Gruppe der Formel

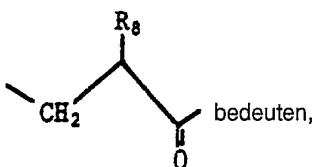
45



50

55

oder eine Gruppe der Formel



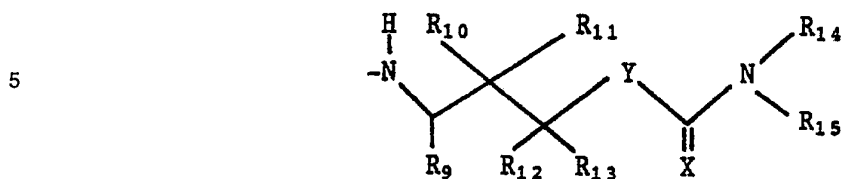
bedeuten,

60

worin

R₇ obige Bedeutung besitzt und R₈ eine hydrophile oder lipophile Aminosäure-Seitenkette bedeutet, D eine Gruppe der Formel

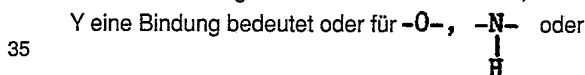
65



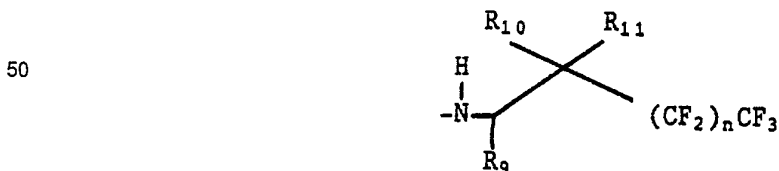
- 10 bedeutet, worin X die obige Bedeutung hat,
 R₉ die gleiche Bedeutung wie R₈ besitzt,
 R₁₀ für eine Hydroxyl- oder Aminogruppe und
 R₁₁ für Wasserstoff stehen, oder
 R₁₀ und R₁₁ zusammen eine Oxo-Gruppe bilden,
 15 R₁₂ und R₁₃ unabhängig voneinander Fluor oder Wasserstoff bedeuten,
 R₁₄ und R₁₅ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, einen geradekettigen oder verzweigten (C₁₋₆)Alkylrest, oder jeweils eine Gruppe der Formel



- bedeuten, worin
 R₁₆ einen geradekettigen oder verzweigten (C₁₋₅)Alkylrest oder einen geradekettigen oder verzweigten
 (C₁₋₅)Hydroxyalkylrest bedeutet,
 30 R₁₇ für einen Hydroxylrest, eine geradekettige oder verzweigte (C₁₋₅)Alkoxygruppe, eine Amino- oder
 eine (C₁₋₅)Alkylaminogruppe, eine Aminomethylpyridylgruppe, eine Benzylgruppe oder für eine ge-
 schützte oder ungeschützte Aminosäure steht,
 Y eine Bindung bedeutet oder für -O-, -N- oder



- 45 steht, worin
 R₁₈ und R₁₉ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen oder jeweils die für R₈ oben an-
 gegebene Bedeutung besitzen, oder D eine Gruppe der Formel



- 55 bedeutet, worin
 R₉, R₁₀, R₁₁ und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

2. Reninhemmer nach Anspruch 1:

- (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-(2-E-butenyl)-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-15,15-dime-
 thyl-11-trimethylsilylmethyl-14-oxa-7,10,13-trioxo-hexadecansäure-butylamid.
 60 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2,8-dibutyl-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-15,15-dimethyl-11-trimethyl-
 silylmethyl-14-oxa-7,10,13-trioxo-hexadecansäure-butylamid.
 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-14,14-dimethyl-10-tri-
 methylsilylmethyl-13-oxa-6,9,12-trioxo-pentadecansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-14,14-dimethyl-10-trimethylsilylme-
 65 thyl-13-oxa-3,6,9,12-tetraoxo-pentadecansäure-isobutylamid.

- (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-14,14-dimethyl-10-trimethylsilylmethyl-13-oxa-6,9,12-trioxo-pentadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-(2-E-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-8-(4-imidazolyl)-methyl-15,15-dimethyl-11-trimethylsilylmethyl-14-oxa-7,10,13-trioxo-hexadecansäurebutylamid.
 5 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-butyl-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-8-(4-imidazolyl)-methyl-15,15-dimethyl-11-trimethylsilylmethyl-14-oxa-7,10,13-trioxo-hexadecansäure-butylamid.
 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-(2-E-butenyl)-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-14,14-dimethyl-10-trimethylsilylmethyl-13-oxa-6,9,12-trioxo-pentadecansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-(2-E-butenyl)-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-14,14-dimethyl-10-trimethylsilylmethyl-13-oxa-3,6,9,12-tetraoxo-pentacarbonsäure-isobutylamid.
 10 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-(2-E-butenyl)-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-14,17,20,23,26,29,32,35-oktaoxa-6,9,12-trioxo-hexatriacontansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-(2-E-butenyl)-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-10-trimethylsilylmethyl-14,17,20,23,26,29,32,35-oktaoxa-3,6,9,12-tetraoxa-hexatriacontansäure-isobutylamid.
 15 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-(2-E-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-8-(4-imidazolyl)-methyl-11-trimethylsilylmethyl-15,18,21,24-tetraoxa-7,10,13-trioxo-pentacosansäure-butylamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-(2-E-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-8-(4-imidazolyl)-methyl-11-trimethylsilylmethyl-15,18,21,24,27,30,33,36-oktaoxa-7,10,13-trioxo-heptatriacontansäure-butylamid.
 20 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-7-(4-imidazolyl)methyl-14,14-dimethyl-10-trimethylsilylmethyl-13-oxa-6,9,12-trioxo-pentadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-7-(4-imidazolyl)methyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19,22-tetraoxa-6,9,12-trioxotricosanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-7-[4-(2,5,8,11-tetraoxa-lauroyl)]-imidazolylmethyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19,22-tetraoxa-6,9,12-trioxo-tricosanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 25 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11,18-Tetraaza-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-7-(4-imidazolyl)-methyl-21,21-dimethyl-10-trimethylsilylmethyl-20-oxa-6,9,12,19-tetraoxo-docosanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (3S,4S,7S,10R)-17-Amino-5,8,11-triaza-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-7-(4-imidazolyl)-methyl-10-trimethylsilylmethyl-6,9,12-trioxo-heptadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 30 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-19-nicotinoyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-6,9,12-trioxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-19-nicotinoyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-3,6,9,12-tetraoxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11,18-Tetraaza-4-cyclohexylmethyl-7-butyl-3-hydroxy-21,21-dimethyl-10-trimethylsilylmethyl-20-oxa-6,9,12,19-tetraoxo-docosanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 35 (3S,4S,7S,10R)-17-Amino-5,8,11-triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-6,9,12-trioxoheptadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-14,17,20,23,26,29,32,35-oktaoxa-6,9,12-trioxo-hexatriacontanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 40 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-19-nicotinoyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-6,9,12-trioxo-nonadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-6,9,12-trioxo-nonadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolyamid.
 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-6,9-dioxo-11-(4-pyridylthio)acetyl-untecansäure-isobutylamid.
 45 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-6,9-dioxo-11-biotinoyl-undecansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-3,6,9,12-tetraoxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 50 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-19-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-6,9,12-trioxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-19-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-3,6,9,12-tetraoxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 55 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-chloro-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-15,15-dimethyl-11-trimethylsilylmethyl-14-oxa-7,10,13-trioxo-hexadecansäure-butylamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-2,15,15-trimethyl-11-trimethylsilylmethyl-14-oxa-7,10,13-trioxo-hexadecansäure-butylamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-11-trimethylsilylmethyl-2-(E-2-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-8-butyl-4-hydroxy-7,10,13-trioxo-15,18,21,24-tetraoxa-pentacosansäure-butylamid.
 60 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-11-trimethylsilylmethyl-2-(E-2-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-8-butyl-4-hydroxy-7,10,13-trioxo-15,18,21,24-tetraoxa-pentacosansäure-butylamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-2-(2-E-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-4-hydroxy-8-(4-imidazolyl)-methyl-11-trimethylsilylmethyl-14,17,20,23-tetraoxa-7,10-dioxo-13-thioxo-tetracosansäure-butylamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-11-trimethylsilylmethyl-2-chloro-5-cyclohexylmethyl-8-butyl-4-hydroxy-7,10,13-trioxo-15,18,21,24-tetraoxa-pentacosansäure-butylamid.
 65

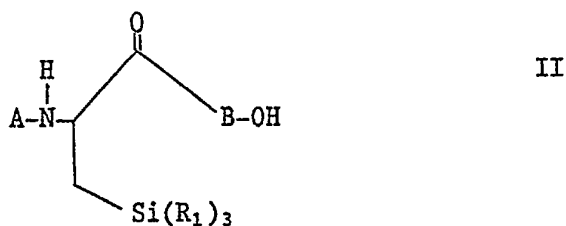
CH 677 877 A5

- (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-13-oxa-6,9-dioxo-14-(4-pyridyl)-12-thioxo-tetradecansäure-isobutylamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11,13-Tetraaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-10-trimethylsilylmethyl-16-(4-morpholinyl)-6,9-dioxo-12-thioxo-hexadecanoyl-(L)-leuzin- α -picolylamid.
 5 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-10-trimethylsilylmethyl-13-oxa-3,6,9-trioxo-14-(4-pyridyl)-12-thioxo-tetradecansäure-isobutylamid.
 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-19-nicotinoyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-6,9-dioxo-12-thioxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 10 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-19-nicotinoyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-3,6,9-trioxo-12-thioxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 (3R,4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-19-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-6,9-dioxo-12-thioxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 (4S,7S,10R)-5,8,11-Triaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-2,2-difluoro-19-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetyl-10-trimethylsilylmethyl-13,16,19-trioxa-3,6,9-trioxo-12-thioxo-nonadecansäure-isobutylamid.
 15 (4R,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-4-hydroxy-12-tert.-butyloxycarbonyl-11-trimethylsilylmethyl-7,10-dioxo-dodecansäure-isobutylamid.
 (4R,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-4-hydroxy-11-trimethylsilylmethyl-14,17,20-trioxa-7,10-dioxo-13-thioxo-20-nicotinoyl-eicosansäureisobutylamid.
 (4R,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-1,1,1,2,2,3,3,-heptafluoro-4-hydroxy-11-trimethylsilylmethyl-15,18,21,24-tetraoxa-7,10,13-trioxo-pentacosansäure-isobutylamid.
 20 (5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-8-butyl-5-cyclohexylmethyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-11-trimethylsilylmethyl-15,18,21,24-tetraoxa-4,7,10,13-tetraoxo-pentacosansäure-isobutylamid.
 (2R,4S,5S,8S,11R)-6,9,12-Triaza-11-trimethylsilylmethyl-2-(E-2-butenyl)-5-cyclohexylmethyl-8-butyl-4-hydroxy-13-thioxo-7,10-dioxo-15,18,21,24-tetraoxa-pentacosanthionosäure-butylamid.
 25 (2S,6S,7S,10S,13R)-3,8,11,14-Tetraaza-10-butyl-7-cyclohexylmethyl-6-hydroxy-2-isobutyl-17,17-dimethyl-13-trimethylsilylmethyl-16-oxa-4,9,12,15-tetraoxo-oktadecathionocarbonsäure- α -picolylamid.
 (2S,6S,7S,10S,13R)-3,8,11,14-Tetraaza-10-butyl-7-cyclohexylmethyl-6-hydroxy-2-isobutyl-13-trimethylsilylmethyl-17,20,23, 26-tetraoxa-4,9,12-trioxo-15-thioxo-heptacosanthionocarbonsäure- α -picolylamid.
 (2S,6S,7S,10S,13R)-3,8,11,14-Tetraaza-10-butyl-7-cyclohexylmethyl-6-hydroxy-2-isobutyl-13-trimethylsilylmethyl-17,20,23,26,29,32,35,38-oktaoxa-4,9,12-trioxo-15-thioxo-nonatriacontanthionosäure- α -picolylamid.
 30 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11,14-Tetraaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-13-isobutyl-10-trimethylsilylmethyl-14-tert.-butyloxycarbonyl-6,9-dioxo-tetradecanoyl-(L)-leuzin- α -picolylamid.
 (3S,4S,7S,10R)-5,8,11,14-Tetraaza-7-butyl-4-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-13-isobutyl-10-trimethylsilylmethyl-6,9-dioxotetradecanoyl-(L)-leuzin- α -picolylamid.
 35

3. Ein Reninhemmer gemäss den Ansprüchen 1 und 2 als Mittel gegen Hypertonie und Herzinsuffizienz.

4. Verfahren zur Herstellung von Reninhemmern der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

40



45

50

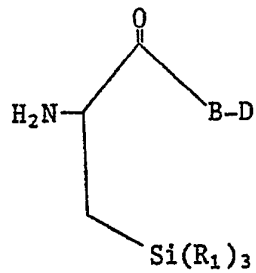
worin A, B, und R₁ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel H-D, worin D in die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von Reninhemmern der Formel I gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man
 55 eine Verbindung der Formel III

60

65

5



III

10

worin R₁, B und D die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel A-OH umsetzt.

15

6. Verfahren zur Herstellung von Reninhemmern der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R₁₀ und R₁₁ zusammen eine Oxogruppe bilden dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R₁₀ für einen Hydroxylrest und R₁₁ für Wasserstoff stehen, zu einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R₁₀ und R₁₁ zusammen eine Oxogruppe bilden, oxidiert.

20

7. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen Reninhemmer gemäss den Ansprüchen 1 und 2 und pharmakologisch verträgliche Hilfs- und/oder Verdünnungsstoffe.

8. Verwendung von Reninhemmern gemäss den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz.

25

30

35

40

45

50

55

60

65