

---

Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201066**

Nederland

⑲ NL

---

⑤④ **Amido-aminozuren.**

⑤① Int.Cl.<sup>3</sup>: C07C 103/52, A61K37/02.

⑦① Aanvrager: USV Pharmaceutical Corporation te Tuckahoe, New York,  
Ver.St.v.Am.

⑦④ Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.  
Vereenigde Octrooibureaux  
Nieuwe Parklaan 107  
2587 BP 's-Gravenhage.

---

②① Aanvraag Nr. 8201066.

②② Ingediend 15 maart 1982.

③② Voorrang vanaf 19 maart 1981.

③③ Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 245407 .

⑥② - -

---

④③ Ter inzage gelegd 18 oktober 1982.

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

---

## Amido-aminozuren.

De uitvinding betreft nieuwe verbindingen met waardevolle farmacologische activiteit. Hij betreft in het bijzonder verbindingen met antihypertensieve en remmende activiteiten op angiotensine omzettend enzym. Deze verbindingen komen overeen met de formule 1 van het formuleblad, waarin

$R_1$  en  $R_7$  waterstof, alkyl of fenylalkyl,

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  en  $R_6$  waterstof, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, geanelleerd aryl-cycloalkyl, aralkyl, cycloalkyl en een heteroring voorstellen en gelijk of verschillend kunnen zijn;

elke  $R_8$  is alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyl, alkoxy, mercapto, alkylmercapto, hydroxyalkyl, mercaptoalkyl, halogeen, haloalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonamido, methyleendioxy en trifluormethyl, en wanneer er meer dan één  $R_8$ -groep is, kunnen deze groepen gelijk of verschillend zijn;

$m$  is 0, 1 of 2; en

$m'$  is 1, 2 of 3 vooropgesteld dat indien  $m = 0$ ,  $m'$  2 of 3 is, en wanneer  $m$  ongelijk 0,  $m'$  1 of 2 is;

$n$  is 0 - 4

voorstellen, alsmede de zouten daarvan, in het bijzonder zouten met farmaceutisch geschikte zuren of basen.

De alkylgroepen bij alkyl zelf, aralkyl, alkoxy, aminoalkyl, thioalkyl, haloalkyl en hydroxyalkyl tellen bij voorkeur 1 - 6 koolstofatomen en kunnen recht of vertakt zijn.

De alkenyl- en alkynylgroepen tellen 2 - 6 koolstofatomen en kunnen recht of vertakt zijn.

De alkyl-, alkenyl- en alkynylgroepen kunnen voorts substituenten dragen zoals hydroxyl, alkoxy, halogeen, amino, alkylamino, mercapto en alkylmercapto.

De cycloalkylgroepen tellen 3 - 7 koolstofatomen. Dergelijke

cycloalkylgroepen omvatten ook cycloalkyl-alkylgroepen en de cycloalkylgroepen kunnen voorts substituenten dragen, zoals alkyl, halogeen, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, alkyl-amino, trifluormethyl en nitro.

5 De arylgroepen kunnen 6 - 10 koolstofatomen tellen en omvatten fenyl alsmede  $\alpha$ - en  $\beta$ -naftyl. De arylgroepen kunnen eveneens substituenten bevatten zoals alkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, mercapto, alkylmercapto, mercaptoalkyl, halogeen, haloalkyl, amino, alkylamino, aminoalkyl, nitro, methyleendioxy, trifluormethyl, ureïdo en guanidino.

10 De geanelleerde aryl-cycloalkylgroepen omvatten fenylingen geanelleerd met cycloalkylringen met 3 - 7 koolstofatomen. Deze groepen omvatten ook geanelleerd aryl-cycloalkyl-alkyl.

De heteroringen kunnen verzadigd, gedeeltelijk onverzadigd of onverzadigd zijn en omvatten groepen als pyridine, piperidine, morfoline, pyrrool, pyrrolidine, thiomorfoline, chinoline, isochinoline, 15 tetrahydrochinoline, thiazolidine, thiazoline, thiazool, imidazolidine, imidazoline, imidazool, thiofeen, tetrahydrothiofeen, furyl, tetrahydrofuran en dergelijke. Deze heterocyclische groepen kunnen ook substituenten bevatten als beschreven bij de arylgroepen. De heterocyclische groepen kunnen tevens heterocyclisch-alkyl omvatten.

20 De halogeengroepen omvatten fluor, boor, broom en jodium.

Bij voorkeur is de COOR<sub>7</sub>-groep gehecht aan een koolstofatoom naast een stikstofatoom van het ringsysteem.

25 Geschikte zuuradditiezouten omvatten anorganische zouten zoals hydrochloriden, fosfaten en sulfaten; maar ook organische carboxylaten, zoals acetaten, malaten, maleaten, fumaraten, succinaten, citraten, lactaten, benzoaten, hydroxybenzoaten, aminobenzoaten, nicotinaaten en dergelijke, alsmede zouten van organische sulfon- en fosfonzuren zoals tolueensulfonzuur.

30 Geschikte basische zouten omvatten alkali- en aardalkalimetaalzouten zoals van lithium, natrium, kalium, magnesium, calcium en ijzer alsmede van ammonium en quaternaire ammoniumzouten.

35 De onderhavige verbindingen kunnen een of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten in welk geval de diverse racemische mengsels alsmede de afzonderlijke optisch actieve verbindingen binnen de uitvin-

ding vallen.

De onderhavige verbindingen kunnen worden bereid door een amidevormende reactie van een amineverbinding met de formule 2 met een acylerend derivaat van een zuur met de formule 3.

5 Ook kunnen de verbindingen waarin  $R_3$  en  $R_4$  waterstof zijn, gemakkelijk worden bereid door behandeling van een verbinding met de formule 2 met een verbinding met de formule 4 onder amidevormende voorwaarden, waarbij een verbinding met de formule 5 wordt gevormd; afsplitsen van de carbobenzyloxygroep levert hierna een vrij amine met  
10 de formule 6 en een reactie van dit amine met een  $\alpha$ -ketozuur of ester met de formule 7 en reductie van het verkregen imine leidt tot een verbinding met de formule 1, waarin  $R_3$  en  $R_4$  waterstof voorstellen.

Verbindingen met de formule 6 kunnen eveneens worden omgezet met een  $\alpha$ -halogeenzuur of ester met de formule 8 in verbindingen met  
15 de formule 1, waarin  $R_3$  en  $R_4$  waterstof of een van de andere substituenten beschreven bij  $R_3$  en  $R_4$  voorstellen.

In de boven weergegeven reacties bezitten  $R_1 - R_8$ , m, m' en n de boven weergegeven betekenis terwijl Hal halogeen voorstelt.

Bij voorkeur zijn  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  en  $R_7$  en  $R_8$  alle waterstof.  
20  $R_2$  is alkyl of fenylalkyl,  $R_6$  is bij voorkeur alkyl.

De amidevormende voorwaarden omvatten de toepassing van bekende derivaten van de genoemde zuren, zoals de acylhalogeniden, anhydriden, gemengde anhydriden, lage alkylesters, carbodiïmiden, carbonyldiïmidazolen en dergelijke. De reacties worden uitgevoerd in organische oplosmiddelen, zoals acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxan, azijn-  
25 zuur, methyleenchloride, ethyleenchloride en overeenkomstige oplosmiddelen. De amidevormende reactie vindt plaats bij kamertemperatuur of bij een verhoogde temperatuur. De toepassing van verhoogde temperaturen verbetert het verloop en maakt kortere reactietijden mogelijk.  
30 Temperaturen tussen  $0^\circ\text{C}$  tot de kooktemperatuur van het reactiesysteem worden bij voorkeur gebruikt. Ook kan voor een beter verloop de amidevormende reactie worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een base, zoals een tertiair organisch amine, b.v. trimethylamine, pyridine, picoline en dergelijke, speciaal wanneer een waterstofhalogenide tijdens  
35 de amidevormende reactie wordt gevormd, b.v. bij toepassing van een

zuurhalogenide en een aminoverbinding. Vanzelfsprekend kan bij de reacties waarbij waterstofhalogeniden worden gevormd ook elke gebruikelijke waterstofhalogenideacceptor worden toegepast.

5 Bij de condensatie van een  $\alpha$ -haloogeenzuurderivaat met de formule 8 kunnen overeenkomstige reactievoorwaarden, oplosmiddelen en waterstofhalogenideacceptoren als bij de amidevorming worden toegepast.

Diverse substituenten op de onderhavige nieuwe verbindingen, b.v. als gedefinieerd voor  $R_3$ , kunnen in de uitgangsverbindingen aanwezig zijn of na de vorming van de amideprodukten volgens bekende substitutie- of omzettingsreacties worden ingevoerd. Zo kan de nitrogroep in een eindprodukt worden ingevoerd door de aromatische ring te nitreren, waarna desgewenst deze nitrogroep in andere groepen kan worden omgezet, b.v. door reductie in amino of door diazoteren van de aminogroep en vervanging van de diazogroep in halogeen. Andere reacties kunnen worden uitgevoerd met het gevormde amideprodukt. Aminogroepen kunnen worden gealkyleerd tot mono- en dialkylaminogroepen, mercapto- en hydroxylgroepen kunnen worden gealkyleerd tot overeenkomstige ethers. Zo kunnen substitutie- of veranderingsreacties worden toegepast ter vorming van een reeks substituenten over het gehele molecuul van de eindprodukten. Vanzelfsprekend moeten eventueel aanwezige reactieve groepen tijdens dit soort reacties tijdelijk worden beschermd door passende schermgroepen, speciaal bij condensatiereacties ter vorming van de amidebindingen.

25 De zouten met zuren en basen van de nieuwe verbindingen kunnen worden gevormd volgens standaardmethoden. Vaak worden deze reeds in situ tijdens de bereiding van de onderhavige amidoaminozuren gevormd.

De onderhavige verbindingen kunnen zoals duidelijk is in stereoïsomere vormen optreden en de aldus verkregen produkten kunnen mengsels van isomeren zijn, die nog kunnen worden gesplitst. Ook kunnen door een selectie van specifieke uitgangsisomeren de voorkeursstereoïsomeren worden bereid. Daartoe worden de voorkeursvormen, waarbij elk asymmetrisch centrum (chiraal centrum) de S-configuratie bezit, bij voorkeur bereid volgens een stereospecifieke route, liever dan door een poging een mengsel van isomeren te splitsen. De verbindingen waarbij een S-configuratie bestaat bij alle asymmetrische centra, zijn

de meest actieve; die waarin een R-configuratie optreedt zijn minder actief; en die waarin zowel R- als S-configuraties aanwezig zijn hebben een tussenliggende activiteit.

De uitvinding wordt nader toegelicht door de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

A. 2-(N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-L-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur-methylester.

Aan een suspensie van 10,0 g (43,9 mmol) L-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuurmethylesterhydrochloride en 10,4 g (46,6 mmol) carbobenzyloxy-L-alanine in 150 cm<sup>3</sup> watervrije acetonitrile werd 4,4 g (43,6 mmol) triëthylamine toegevoegd. Een oplossing van 9,2 g (44,6 mmol) N,N-dicyclohexylcarbodiimide in 5 cm<sup>3</sup> watervrije acetonitrile werd vervolgens onder roeren druppelsgewijze toegevoegd. De verkregen suspensie werd 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd, gefiltreerd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd opnieuw in ether opgelost, achtereenvolgens gewassen met 1 N zoutzuur, verzadigde NaHCO<sub>3</sub>-oplossing en pekkel, vervolgens met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat geconcentreerd tot 18,3 g (105%) onzuiver amide, dat vervolgens zonder verder te zuiveren werd toegepast.

B. 2-(N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-L-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.

8,0 g van de onzuivere amide-ester uit A werd opgelost in 25 cm<sup>3</sup> 1 N NaOH/MeOH. Hieraan werd nog 5 cm<sup>3</sup> water toegevoegd. De verkregen oplossing werd 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd, daarna uitgenomen in 150 cm<sup>3</sup> water en met ether geëxtraheerd. De waterlaag werd vervolgens aangezuurd en met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> geëxtraheerd. De verkregen extracten werden met magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd onder verminderde druk tot 5,5 g produkt. Na lange tijd concentreren onder een oliepompvacuum werd een bros schuim verkregen.

C. 2-L-alanyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuurhydrobromide.

Aan een oplossing van 4,8 g (12,5 mmol) onzuiver carbobenzyloxycarbonzuur in 7 cm<sup>3</sup> azijnzuur werd 5 cm<sup>3</sup> verzadigd HBr in azijnzuur toegevoegd. Deze oplossing werd bij kamertemperatuur geroerd tot geen

gas meer ontwikkelde (1 - 1½ uur). Een zwakke stroom lucht werd vervolgens door de oplossing geleid om overmaat HBr te verwijderen, vervolgens werd 25 cm<sup>3</sup> ether toegevoegd en daarmee het produkt neergeslagen. Het neerslag werd gewassen met twee verdere porties ether, daarna  
5 in vacuo gedroogd tot 2,2 g lichtgeel vast produkt met een smeltpunt van 180°C.

D. N-(1-carboxy-3-fenylpropyl)alanyl-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-3-carbonzuur.

Aan een oplossing van 1,3 g (6,63 mmol) benzylpyrodruivenzuur-  
10 hydraat in 5 cm<sup>3</sup> verzadigde NaHCO<sub>3</sub>-oplossing werd 0,307 g (0,93 mmol) alanyl-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-3-carbonzuur toegevoegd, gevolgd door 0,238 g (3,79 mmol) natriumcyanboorhydride. De oplossing werd 's nachts bij kamertemperatuur geroerd, daarna overgebracht op een kolom met 20 g Dowex 50X8. Deze kolom werd geëlueerd met 50%'s MeOH  
15 en daarna met 3%'s ammonia. De eerste ammoniafracties met het gewenste produkt werden gecombineerd en gelyofiliseerd tot 85 mg produkt in de vorm van een donzig wit poeder met smeltpunt 97 - 101°C.

#### Voorbeeld II

A. 2-(N-carbobenzyloxy-L-valyl)-L-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-  
20 3-carbonzuurmethylester.

Aan een suspensie van 4,4 g (19,3 mmol) L-1,2,3,4-tetrahydro-  
isochinoline-3-carbonzuurmethylesterhydrochloride in 50 cm<sup>3</sup> water vrije  
acetonitrile werden 5,2 g (20,7 mmol) N-carbobenzyloxy-N-valine, 2,7 g  
(20,0 mmol) 1-hydroxybenzotriazool en 2,1 g (20,7 mmol) triëthylamine  
25 toegevoegd. Het verkregen mengsel werd bij kamertemperatuur geroerd en een oplossing van 4,5 g (21,8 mmol) dicyclohexylcarbodiïmide in 10 cm<sup>3</sup> water vrije acetonitrile langzaam toegevoegd. Dit mengsel werd 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd, daarna gefiltreerd en opgewerkt als beschreven in voorbeeld I A. Een uiteindelijke concentratie leverde  
30 8,3 g (101%) van een dikke olie.

B. 2-(N-carbobenzyloxy-L-valyl)-L-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-  
3-carbonzuur.

4,5 g (106 mmol) van de onzuivere methylester verkregen volgens  
A, werd behandeld met 10 cm<sup>3</sup> 10%'s natronloog en voldoende methanol  
35 (35 - 40 cm<sup>3</sup>) om een homogene oplossing te verkrijgen. Deze oplossing

werd 23 uren bij kamertemperatuur geroerd, daarna met 100 cm<sup>3</sup> water verdund en geëxtraheerd met twee porties van 25 cm<sup>3</sup> ether. De waterlaag werd vervolgens aangezuurd en met viermaal 10 cm<sup>3</sup> methyleenchloride geëxtraheerd. Deze extracten werden met magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd tot 3,8 g (9,3 mmol; 87%) homogeen carbonzuur.

Voorbeeld III

A. 2-(N-carbobenzyloxy-L-isoleucyl)-L-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.

4,5 g (19,8 mmol) L-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuurmethylester-hydrochloride, 5,3 g (20,0 mmol) N-carbobenzyloxy-L-isoleucine, 2,7 g (20,0 mmol) 1-hydroxybenzotriazol en 2,1 g (20,7 mmol) triëthylamine werden behandeld als beschreven in voorbeeld II A met 4,4 g (21,3 mmol) dicyclohexylcarbodiimide; vervolgens werd opgewerkt tot 7,8 g (90%) van de onzuivere methylester. Deze werd opgelost in 30 cm<sup>3</sup> methanol en behandeld met 10 cm<sup>3</sup> 10%'s natronloog. De verkregen oplossing werd 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd, daarna als eerder beschreven opgewerkt tot 1,8 g (21,4% totaal) van het gewenste zuur in de vorm van een gele olie.

Voorbeeld IV

20 2-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-isochinaldinezuur.

Een ethanoloplossing van benzyl-2-(N-carbobenzoxy-L-alanyl)-isochinaldaat werd met palladium op kool gehydrogeneerd. De oplossing werd gefiltreerd en met ethyl-2-oxo-4-fenylboterzuur, alkali en natriumcyanboorhydride als beschreven in voorbeeld I D behandeld. Het verkregen produkt werd gezuiverd door te chromatograferen en te lyofiliseren.

Voorbeeld V

2-N-(1-carboxyethyl)-L-alanyl-isochinaldinezuur.

Een ethanoloplossing van benzyl-2-(N-carbobenzoxy-L-alanyl)-isochinaldaat en pyrodruivenzuur werd met palladium op kool gehydrogeneerd. De gefiltreerde oplossing werd geconcentreerd en gezuiverd zoals beschreven in voorbeeld I D.

Voorbeeld VI

A. 1-(N-carbobenzoxy-L-alanyl)-2-benzoxycarbonylindoline.

35 Een methyleenchlorideoplossing van N-carbobenzyloxy-L-alanine



en 2-benzyloxycarbonyl-indoline werd met N,N'-dicyclohexylcarbodiimide behandeld. Zuivering van het produkt werd uitgevoerd door te chromatograferen over silicagel.

5 B. 1-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-2-carboxyindoline.

Een ethanoloplossing van 1-(N-carbobenzyloxy-L-alanyl)-2-benzyloxycarbonyl-indoline werd met palladium op kool gehydrogeneerd. Aan de gefiltreerde oplossing werd ethyl-2-oxo-4-fenylboterzuur, alkali en natriumcyanboorhydride als in voorbeeld I D toegevoegd. Het produkt  
10 werd gezuiverd door te chromatograferen en te lyofiliseren.

Voorbeeld VII

1-[N-(1-carboxyethyl)-L-alanyl]-2-carboxyindoline.

Een ethanoloplossing van 1-(N-carbobenzyloxy-L-alanyl)-2-benzyloxycarbonyl-indoline werd met palladium op kool gehydrogeneerd. Aan  
15 de gefiltreerde oplossing werd pyrodruivenzuurethylester, alkali en natriumcyanboorhydride toegevoegd. Het produkt werd gezuiverd door te chromatograferen en te lyofiliseren.

Voorbeeld VIII

20 1-benzyloxycarbonyl-2-(N-carbobenzyloxy-L-alanine)-5H-1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine.

Een methyleenchlorideoplossing van N-carbobenzyloxy-L-alanine en 1-benzyloxycarbonyl-5H-1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine werd met N,N'-dicyclohexylcarbodiimide overeenkomstig voorbeeld III A behandeld. Zuivering van het eindprodukt vond plaats door silicagel-chromatografie.  
25

Voorbeeld IX

1-carboxy-2-N-(1-carboxy-3-fenylpropyl)-L-alanyl-5H-1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine.

Een ethanoloplossing van 1-benzyloxycarbonyl-2-(N-carbobenzyloxy-L-alanyl)-5H-1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine werd met palladium op kool gehydrogeneerd. De oplossing werd na filtreren behandeld met alkali, natriumcyanboorhydride en 2-oxo-4-fenylboterzuur als beschreven in voorbeeld I D. Het produkt werd door chromatograferen gezuiverd.  
30

Voorbeeld X

35 1-carboxy-2-[N-(1-carboxy-3-methylbutyl)-L-alanyl]-5H-1,2,3,4-tetra-

hydro-2-benzazepine.

Een ethanoloplossing van 1-benzyloxycarbonyl-2-(N-carbobenzyloxy-alanyl)-5H-1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine werd met palladium op kool gehydrogeneerd. De oplossing werd na filtreren behandeld met 2-oxo-4-methylpentaanzuur, natriumcyanboorhydride en alkali als beschreven in voorbeeld I D. Chromatograferen en lyofiliseren leverden het zuivere eindprodukt.

Voorbeeld XI

2-(N-(1-carboëthoxy-3-fenylpropyl)-L-alanyl)-6,7-methyleendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.

Analoog voorbeeld I A werd 6,7-methyleendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur-methylester met carbobenzyloxy-L-alanine onder toepassing van dicyclohexylcarbodiimide in acetonitrile gekoppeld. Het onzuivere neutrale produkt werd vervolgens gehydrolyseerd met 2 equivalenten natronloog in 80%'s methanol waarbij het gewenste carbonzuur werd verkregen.

Dit carbobenzyloxy-dipeptide werd analoog voorbeeld I C van schermgroepen ontdaan bij een aanvankelijke reactietemperatuur van 0°C. 0,675 g (1,81 mmol) van dit dipeptide werd toegevoegd aan een oplossing van 1,47 g (7,13 mmol) ethyl-2-oxo-4-fenylbutyraat in 2 cm<sup>3</sup> ethanol. De pH werd met ethanolische natronloog op 6,8 gebracht en 0,35 g (5,57 mmol) natriumcyanboorhydride toegevoegd. Na 24 uren roeren bij kamertemperatuur werd nog 0,70 g ester en 0,2 g NaBH<sub>3</sub>CN toegevoegd en nogmaals 48 uren geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens overgebracht op een kolom Dowex 50X8 en deze kolom geëluëerd met 50% ethanol, H<sub>2</sub>O, 1% NH<sub>4</sub>OH en 3% NH<sub>4</sub>OH. Fracties met het gewenste produkt werden gecombineerd en gelyofiliseerd tot 0,347 g van het diastereomere mengsel.

Voorbeeld XII

2-(N-(1-carboëthoxy-1-(2-indanyl)methyl)-L-alanyl)-6-chloor-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.

Op een overeenkomstige wijze werd het passende dipeptide bereid uit 6-chloor-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuurmethylester en carbobenzyloxy-L-alanine door koppelen via DCC, gevolgd door een verzeeping en splitsing met HBr/azijnzuur.

Het genoemde dipeptide (0,427 g, 1,17 mmol) werd als boven beschreven gealkyleerd met 1,5 g (6,87 mmol) ethyl- $\alpha$ -oxindaan-2-acetaat en 0,32 g (5,09 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN bij pH 6,75. Na 24 uren werd een tweede portie van 0,85 g ketoëster en 0,2 g NaBH<sub>3</sub>CN toegevoegd. Het mengsel werd hierna nog 40 uren geroerd. Ionenuitwisselingschromatografie leverde vervolgens 0,183 g gewenst produkt.

Voorbeeld XIII

2-(N-(1-carboëthoxy-3-(2-pyridyl)propyl)-L-valyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-3-carbonzuur.

Het uitgangsdipeptide werd bereid als boven weergegeven en wel uit 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-3-carbonzuurmethylester en carbobenzyloxy-L-valine onder toepassing van hydroxybenzothiazool en DCC, gevolgd door verzeeping en deblokken als eerder weergegeven. Het verkregen dipeptidezout werd vervolgens reductief gealkyleerd met ethyl-2-oxo-4-(2-pyridyl)butyraat en wel bij aanwezigheid van natriumcyaanboorhydride onder standaardvoorwaarden. De verkregen onzuivere monoëster werd gezuiverd door ionenuitwisselingschromatografie en lyofiliseren als eerder, waarbij een mengsel van diastereomeren van het gewenste produkt werd verkregen.

Voorbeeld XIV

2-(N-(1-carboëthoxy-3-(4-methoxyfenyl)propyl)-L-isoleucyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-3-carbonzuur.

Het uitgangs-dipeptide werd bereid uit carbobenzyloxy-L-isoleucine en 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroïsochinoline-3-carbonzuurmethylester onder toepassing van hydroxybenzotriazool en DCC. Verzeeping en verwijdering van de schermgroepen leverden het dipeptidehydrobromide.

Behandeling met ethyl-2-oxo-4-(4-methoxyfenyl)butyraat en natriumcyaanboorhydride onder de boven weergegeven standaardvoorwaarden leverde reductief het alkyleringsprodukt. Dit werd gezuiverd als boven weergegeven waarbij de titelverbinding in de vorm van een diastereomeer mengsel werd verkregen.

Voorbeeld XV

2-(N-(1-carboëthoxy-3-(4-chloorfenyl)-L-alanyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benz[*c*]azepine-3-carbonzuur.

Acylering van 1,2,3,4-tetrahydro-5H-benz[*c*]azepine-3-carbon-  
zuurmethylester met carbobenzyloxy-3-alanine onder toepassing van DCC  
als koppelmiddel als in voorbeeld I A leverde het beschermde dipeptide.  
Verzeeping en deblokkering leverden vervolgens het vrije peptide als  
5 eerder beschreven.

N-alkylering met ethyl-2-oxo-4-(4-chloorfenyl)butyraat en na-  
triumcyaanboorhydride als in voorbeeld XII leverde een mengsel met  
daarin het gewenste produkt. Dit werd geïsoleerd door ionenuitwisse-  
lingschromatografie en lyofiliseren als eerder beschreven.

10 Voorbeeld XVI

2-(N-(1-carboëthoxy-3-(4-pyridyl)propyl)-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
5H-benz[*c*]azepine-3-carbonzuur.

Het uitgangs-dipeptide werd bereid uit carbobenzyloxy-L-alani-  
ne en 1,2,3,4-tetrahydro-5H-benz[*c*]azepine-3-carbonzuurmethylester  
15 volgens de algemene procedure van voorbeeld I. Reductief alkyleren  
als eerder beschreven onder toepassing van ethyl-2-oxo-4-(4-pyridyl)-  
butyraat en natriumcyaanboorhydride leverde het ruwe N-gealkyleerde  
peptide. Zuivering door ionenuitwisselingschromatografie en lyofili-  
seren leverden de zuivere titelverbinding in de vorm van een mengsel  
20 van diastereomeren.

Voorbeeld XVII

2-(N-1-(carboëthoxy-3-(3-trifluoromethylfenyl)propyl)-L-valyl)-7,8-me-  
thyleendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benz[*c*]azepine-3-carbonzuur.

Acylering van 7,8-methyleendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benz-  
25 [ *c* ]azepine-3-carbonzuurmethylester met carbobenzyloxy-L-valine onder  
toepassing van hydroxybenztriazool en DCC volgens voorbeeld II A lever-  
de het beschermde dipeptide. Dit werd vervolgens verzeept en met  
HBr/azijnzuur behandeld, waardoor het gewenste dipeptide werd verkregen.

Behandeling van dit dipeptide met 2-oxo-4-(3-trifluormethylfe-  
30 nyl)butyraat en natriumcyaanboorhydride bij pH 6,55 volgens voorbeeld  
XII leverde het N-gealkyleerde produkt.

Ionenuitwisselingschromatografie en lyofiliseren leverden de  
zuivere verbinding in de vorm van een diastereomeer mengsel.

Voorbeeld XVIII

Stereospecifieke synthese van de S-configuratie-verbindingen werd als volgens bereikt:

5 A. 2-(N-(1-carboëthoxy-3-fenylpropyl)alanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
isochinoline-3-carbonzuurbenzylester.

Aan een suspensie van 2,60 g (9,31 mmol) (S,S)-N-(1-carboëthoxy-3-fenylpropyl)alanine in 20 cm<sup>3</sup> watervrij THF werd 1,51 g (9,3 mmol) 1,1'-carbonyldimidazool toegevoegd. Wanneer een heldere oplossing was verkregen (5 - 10 minuten) werd het reactiemengsel afgekoeld op 0°C  
10 en 3,12 g (7,44 mmol) (S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuurbenzylestermonotarraat toegevoegd. Het reactiemengsel werd 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd, daarna in vacuo geconcentreerd en opnieuw in ether opgelost. De verkregen etheroplossing werd gewassen met een verzadigde NaHCO<sub>3</sub>-oplossing en water en geconcentreerd tot 2,2 g (56%)  
15 van het gewenste amide, dat zonder verdere zuivering werd toegepast.  
CIMS: 529 (n = 1), 234, 91

NMR : 7,3, 5,1, 3,15, 2,8, 1,2 - 1,5.

20 B. 2-(N-(1-carboëthoxy-3-fenylpropyl)alanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
isochinoline-3-carbonzuurhydrochloride.

Aan een oplossing van 2,10 g (3,97 mmol) (S,S,S)-2-(N-(1-carboëthoxy-3-fenylpropyl)alanyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuurbenzylester in 20 cm<sup>3</sup> ethanol werd 0,2 g 10%'s Pd/C-katalysator toegevoegd. Het mengsel werd onder ca. 2 at waterstof geschud tot geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemengsel werd vervolgens ge-  
25 filtreerd en in vacuo geconcentreerd, waarna het werd verdeeld tussen ether en 2 N zoutzuur. De waterige oplossing werd gelyofiliseerd en het verkregen poeder met ether gewassen tot 0,70 g (37%) produkt met een smeltpunt van 101 - 105°C.

$[\alpha]_d -10,9^\circ$  (H<sub>2</sub>O)

30 CIMS 421 (M+1-H<sub>2</sub>O)

EIMS 421, 316, 270

berekend voor C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.HCl.H<sub>2</sub>O: C 60,91, H 6,74, N 5,18%;

gevonden : C 61,16, H 6,47, N 5,48%.

35 Anaaloog de voorgaande voorbeelden werden de volgende verdere

8201066

verbindingen nog bereid:

- 2-[ N-1-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)-L-alanyl ]-isochinaldinezuur  
2-[ N-1-ethoxycarbonyl-4-methylhexyl)-L-alanyl ]-isochinaldinezuur  
2-[ N-1-ethoxycarbonyl-5-methylhexyl)-L-alanyl ]-isochinaldinezuur  
5 2-[ N-1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl ]-isochinaldinezuur  
2-[ N-1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl ]-6-hydroxyisochinaldi-  
nezuur  
2-[ N-1-ethoxycarbonyl-5-methylhexyl)-L-valyl ]-isochinaldinezuur  
2-[ N-1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl ]-6-methoxy-isochinaldinezuur  
10 2-[ N-1-ethoxycarbonylhexyl)-L-valyl ]-8-methyl-isochinaldinezuur  
2-[ N-1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-fenylalanyl ]-6-chloorisochi-  
naldinezuur  
2-[ N-1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-histidyl ]-8-hydroxyisochinal-  
dinezuur  
15 1-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)-L-alanyl ]-2-carboxyindoline  
1-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-fenylalanyl ]-2-carboxyindo-  
line  
1-[ N-(1-ethoxycarbonylhexyl)-L-alanyl ]-2-carboxyindoline  
1-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl ]-2-carboxy-5,6-dime-  
20 thyindoline  
1-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-valyl ]-2-carboxyindoline  
1-[ N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl ]-2-carboxy-5,6-dimethylindoline  
1-[ N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-histidyl ]-2-carboxy-4-chloorindoline  
1-[ N-(1-ethoxycarbonylhexyl)-L-valyl ]-2-carboxy-4-methoxyindoline  
25 1-[ N-(1-ethoxycarbonylheptyl)-L-fenylalanyl ]-2-carboxy-6-methyl-  
indoline  
1-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-valyl ]-2-carboxy-3-hydroxy-  
methyl-5,6-dimethylindoline  
1-carboxy-2-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-valyl ]-5H-1,2,3,4-  
30 tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[ N-(1-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)-L-histidyl ]-5H-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[ N-(1-ethoxycarbonyl-4-methylpentyl)-L-fenylalanyl ]-5H-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
35 1-carboxy-2-[ N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl ]-7,8-dimethyl-5H-

8201066

- 1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)isoleucyl]-6-chloor-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[N-(1-ethoxycarbonylhexyl)-L-valyl]-6-methoxy-7-methyl-  
5 1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-histidyl]-6-chloor-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[N-(1-carboxy-2-fenylthioethyl)-L-alanyl]-7-methyl-5H-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
10 1-carboxy-2-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-p-chloorfenylpropyl)-L-valyl]-7-  
7,8-dimethyl-5H-1,2,3,4-tetrahydro-2-benzazepine  
1-carboxy-2-[N-(1-carboxy-2-(3-indolyl)ethyl)-L-valyl]-5H-1,2,3,4-  
tetrahydro-2-benzazepine  
2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(4-chloorfenyl)propyl)-L-leucyl)-1,2,3,4-tetra-  
15 hydroisochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(3-trifluormethylfenyl)propyl)-L-valyl)-1,2,3,4-  
tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-2-(3-methoxyfenyl)ethyl)-L-methionyl)-1,2,3,4-  
tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur  
20 2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(4-pyridyl)propyl)-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahy-  
droisochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(4-methoxyfenyl)propyl)-L-lysyl)-1,2,3,4-tetra-  
hydroisochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(3-pyridyl)propyl)-L-leucyl)-1,2,3,4-tetrahy-  
25 droisochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-2-(2-thiënyl)ethyl)-L-arginyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
isochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(methylthio)propyl)-L-isoleucyl)-1,2,3,4-tetra-  
hydroisochinoline-3-carbonzuur  
30 2-(N-1-(1-carboethoxy-3-(3-thiënyl)propyl)-L-valyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
isochinoline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-2-fenylethyl)-L-lysyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochi-  
noline-3-carbonzuur  
2-(N-1-(1-carboethoxy-2-(fenoxy)ethyl)-L-lysyl)-1,2,3,4-tetrahydroiso-  
35 chinoline-3-carbonzuur

- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(2-furyl)propyl)-L-valyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
isochinoline-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(3,4-methyleendioxy-fenyl)propyl)-L-alanyl)-  
1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur
- 5 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(3-chloorfenyl)propyl)-L-fenylalanyl)-1,2,3,4-  
tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(2-methoxyfenyl)propyl)-L-tyrosyl)-1,2,3,4-  
tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-2-(benzofuran-3-yl)ethyl)-L-leucyl)-1,2,3,4-  
10 tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(4-methoxyfenyl)propyl)-L-alanyl)-6-chloor-  
1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(fenoxy)propyl)-L-arginyl)-6,7-methyleendioxy-  
1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur
- 15 2-(N-1-(1-carboëthoxy-2-(indol-3-yl)ethyl)-L-leucyl)-6-methoxy-1,2,3,4-  
tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(4-methoxyfenyl)propyl)-L-leucyl)-5H-1,2,3,4-  
tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(3-pyridyl)propyl)-L-methionyl)-5H-1,2,3,4-  
20 tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(methylthio)propyl)-L-leucyl)-5H-1,2,3,4-tetra-  
hydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-2-(4-imidazolyl)ethyl)-L-valyl)-7-methoxy-5H-  
1,2,3,4-tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 25 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(3-methoxyfenyl)propyl)-L-lysyl)-6,7-methyleen-  
dioxy-5H-1,2,3,4-tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(3-chloorfenyl)propyl)-L-histidyl)-5H-1,2,3,4-  
tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-3-(3-thiënyl)propyl)-L-arginyl)-7-methoxy-5H-  
30 1,2,3,4-tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- 2-(N-1-(1-carboëthoxy-2-fenylethyl)-L-tyrosyl)-7-chloor-5H-1,2,3,4-  
tetrahydrobenz[*c*]azepine-3-carbonzuur
- N-(1-carboxy-2-indanylmethyl)-alanyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-  
3-carbonzuur.

35 De onderhavige verbindingen hebben een sterke activiteit (in



de orde van  $I_{50}$  van 0,02 - 0,20 mmol) in het remmen van angiotensine omzettend enzym (ACEI-activiteit) bij een onderzoek volgens de methode beschreven in Science 196, 441-4 (1977). De onderhavige verbindingen bleken tevens een  $I_{50}$  van ca. 1 - 2 mg/kg oraal te bezitten bij het remmen van geïnfundeed angiotensine I bij ratten. Als zodanig zijn de onderhavige verbindingen dus bijzonder bruikbaar bij het behandelen van te hoge bloeddruk.

De verbindingen kunnen worden toegediend langs de orale of parenterale weg voor het bestrijden van hoge bloeddruk en deskundigen zullen bepalen welke hoeveelheid daartoe het meest geschikt is. Passende doseringsvormen omvatten tabletten, capsules, elixers en injecteerbare preparaten.

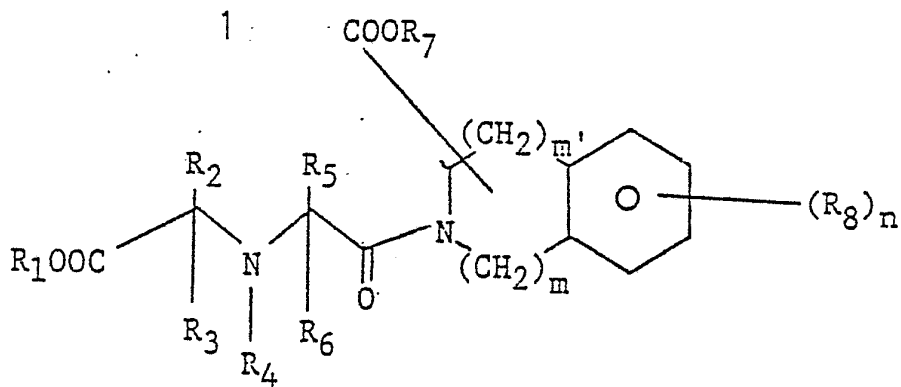
C o n c l u s i e s :

=====

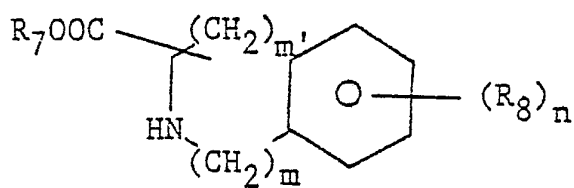
- 1 . Verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin  
R<sub>1</sub> en R<sub>7</sub> waterstof, alkyl of fenylalkyl,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> en R<sub>6</sub> onafhankelijk waterstof, alkyl, alkenyl,  
alkynyl, aryl, geanelleerd arylcycloalkyl, aralkyl, cycloalkyl, een  
5 heteroring, gesubstitueerd alkyl, alkenyl en alkynyl, waarbij de sub-  
stituent wordt gevormd door hydroxyl, alkoxy, halogeen, amino, alkyl-  
amino, mercapto en alkylmercapto, en gesubstitueerd cycloalkyl, aryl  
en heterocyclische groepen, waarbij de substituent wordt gevormd door  
alkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, halogeen, mercapto, alkylmer-  
10 capto, mercaptoalkyl, halogeenalkyl, amino, alkylamino, aminoalkyl,  
nitro, methyleendioxy en trifluormethyl;  
elke groep R<sub>8</sub> alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, amino, alkylami-  
no, dialkylamino, hydroxyl, alkoxy, mercapto, alkylmercapto, hydroxy-  
alkyl, mercaptoalkyl, halogeen, haloalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl,  
15 dialkylaminoalkyl, sulfonamido, methyleendioxy of trifluormethyl;  
m 0, 1 of 2;  
m' 1, 2 of 3, met dien verstande dat indien m = 0, m' = 2 of  
3 en indien m ongelijk 0, m' 1 of 2 is;  
n 0, 1, 2, 3 of 4  
20 voorstellen,  
alsmede de zouten daarvan, in het bijzonder farmaceutisch geschikte  
zouten met een zuur of een base.
2. Verbinding met de formule 9, waarin R<sub>1</sub> - R<sub>8</sub> en n de boven weer-  
gegeven betekenis bezitten, alsmede de zouten daarvan, in het bijzon-  
25 der de farmaceutisch geschikte zouten met een zuur of een base.
3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de  
COOR<sub>7</sub>-substituent is gehecht aan een koolstofatoom direct naast het  
ringstikstofatoom.
4. Verbinding volgens conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat R<sub>7</sub>  
30 waterstof is.
5. Verbinding volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat R<sub>1</sub>  
ethyl of waterstof is.

6.       Verbinding volgens conclusies 1 - 5, met het kenmerk, dat  $R_2$  fenylalkyl is.
7.       Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat  $R_2$  fenethyl is.
- 5       8.       Verbinding volgens conclusies 1 - 7, met het kenmerk, dat  $R_6$  methyl is.
9.       Verbinding volgens conclusies 1 - 7, met het kenmerk, dat  $R_6$  isopropyl is.
10.      Verbinding volgens conclusies 1 - 7, met het kenmerk, dat  $R_6$  isobutyl is.
- 10      11.      Verbinding volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat  $R_2$  fenethyl is en  $R_6$  methyl.
12.      Farmaceutisch preparaat voor het behandelen van te hoge bloeddruk met het kenmerk, dat dit een antihypertensief effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens een van de conclusies 1 - 11 bevat.
- 15      13.      Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule 1, met het kenmerk, dat men onder amidevormende voorwaarden een verbinding met de formule 2 laat reageren met een acylerend derivaat van een zuur met de formule 3 of de formule 4; dan wel een verbinding met de formule 6 laat reageren met een  $\alpha$ -ketozuur of ester met de formule 7, en het verkregen imine reduceert; dan wel een verbinding met de formule 6 laat reageren met een  $\alpha$ -halogeenzuur of ester met de formule 8 en desgewenst door substitutie of omzettingsreacties diverse substituenten in de verkregen stoffen invoert en desgewenst de zouten daarvan vormt, speciaal de farmaceutisch geschikte zouten met zuren of basen.
- 20      14.      Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat de  $\text{COOR}_7$ -substituent is gehecht aan een koolstofatoom direct naast het ringstikstofatoom.
15.      Werkwijze volgens conclusies 13 - 14, waarbij  $R_7$  waterstof is.
- 30      16.      Werkwijze volgens conclusies 13 - 15, met het kenmerk, dat  $R_1$  ethyl of waterstof is.
17.      Werkwijze volgens conclusies 13 - 16, met het kenmerk, dat  $R_2$  fenylalkyl is.
18.      Werkwijze volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat  $R_2$  fenethyl is.
- 35

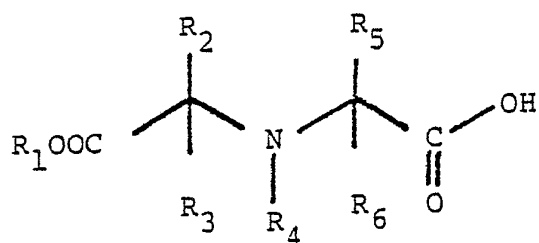
19. Werkwijze volgens conclusies 13 - 18, met het kenmerk, dat  $R_6$  methyl is.
20. Werkwijze volgens conclusies 13 - 18, met het kenmerk, dat  $R_6$  isopropyl is.
- 5 21. Werkwijze volgens conclusies 13 - 18, met het kenmerk, dat  $R_6$  isobutyl is.
22. Werkwijze volgens conclusies 13 - 17, met het kenmerk, dat  $R_2$  fenethyl is en  $R_6$  methyl is.



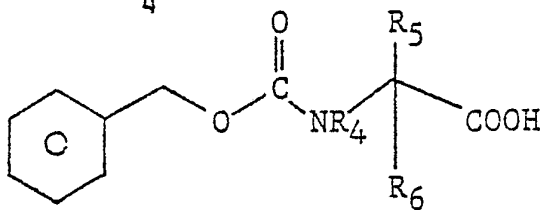
2



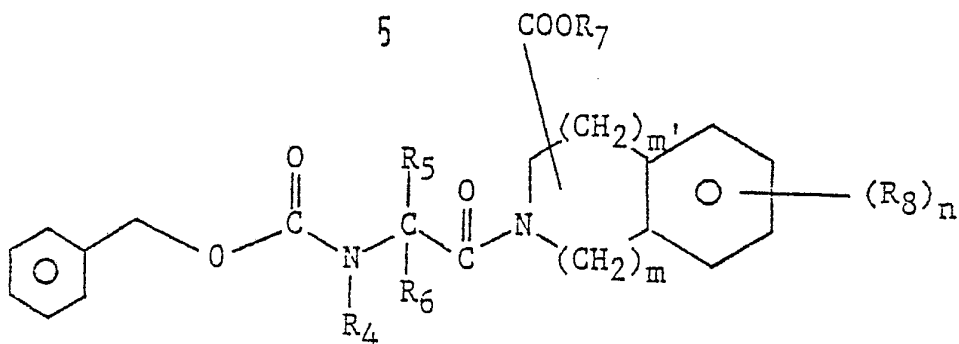
3



4

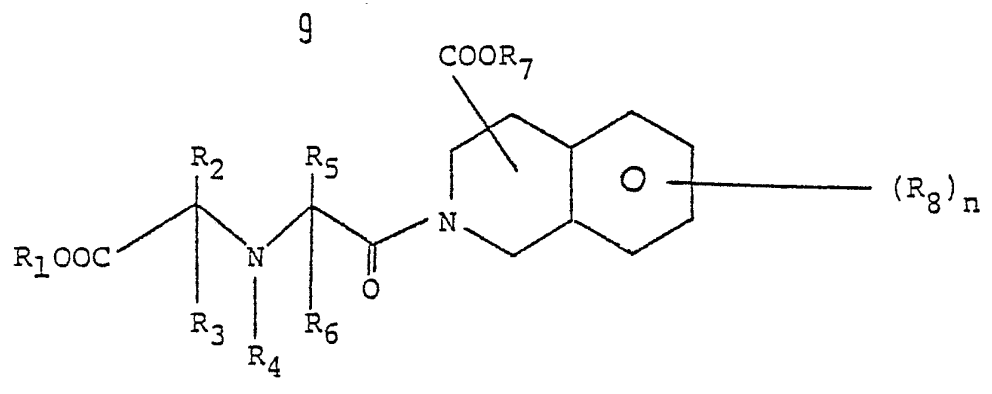
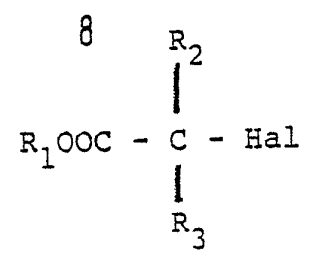
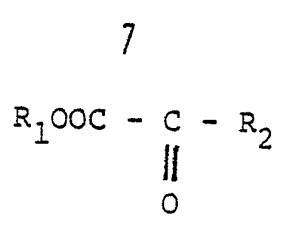
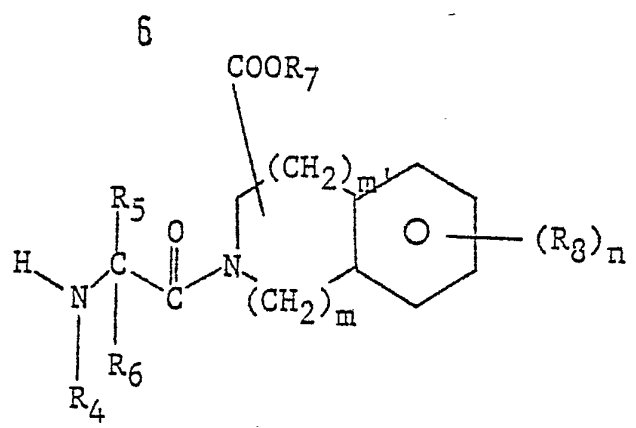


5



8201066

USV Pharmaceutical Corporation



8201066