PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
1999 - 1876

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 401/04
C 07 D 407/12
C 07 D 409/12
C 07 D 311/76
C 07 D 307/22
C 07 D 243/24
C 07 D 223/18
C 07 D 225/02
C 07 D 243/16
C 07 D 207/273
C 07 D 217/24
A 61 K 31/55
A 61 P 25/28

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.12.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/780025**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/22986**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/28268**

(71) Přihlašovatel:
ELAN PHARMACEUTICALS, INC., So. San Francisco, CA, US;
ELI LILLY & COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:
Wu Jing, San Mateo, CA, US;
Tung Jay S., Belmont, CA, US;
Thorsett Eugene D., Moss Beach, CA, US;
Pleiss Michael A., Sunnyvale, CA, US;
Nissen Jeffrey S., Indianapolis, IN, US;
Neitz Jeffrey, San Francisco, CA, US;
Latimer Lee H., Oakland, CA, US;
John Varghese, San Francisco, CA, US;
Freedman Stephen, Walnut Creek, CA, US;
Britton Thomas C., Carmel, IN, US;
Audia James E., Indianapolis, IN, US;
Reel Jon K., Carmel, IN, US;
Marby Thomas E., Indianapolis, IN, US;
Dressman Bruce A., Indianapolis, IN, US;
Cwi Cynthia L., Indianapolis, IN, US;
Droste James J., Indianapolis, IN, US;
Henry Steven S., New Palestine, IN, US;
McDaniel Stacey L., Bloomington, IN, US;
Scott William Leonard, Indianapolis, IN, US;
Stucky Russell D., Indianapolis, IN, US;
Porter Warren J., Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Cykloalkylové, laktamové, laktonové a podobné sloučeniny, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a způsoby inhibice uvolňování a/nebo vytváření beta-amyloidních peptidů pomocí těchto sloučenin

(57) Anotace:

Jsou popsány sloučeniny, které inhibují uvolňování a/nebo vytváření b-amyloidních peptidů a v souladu s tím mají použití při léčení Alzheimerovy choroby. Jsou také popsány farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu, která inhibuje uvolňování a/nebo vytváření b-amyloidních peptidů a také způsoby profylaxe i léčení Alzheimerovy choroby pomocí těchto prostředků.

CZ 1999 1876 A3

Pozor! 942.sth. - 1 - 01.12.99 1876-99
Je tištená obousměrně

Cykloalkylové, laktamové, laktonové a podobné sloučeniny, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a způsoby inhibice uvolňování a/nebo vytváření β-amyloidních peptidů pomocí těchto sloučenin

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které inhibují uvolňování a/nebo vytváření β-amyloidních peptidů a, v souladu s tím, jsou užitečné při léčení Alzheimerovy choroby.

Odkazy

Následující publikace, patenty a patentové přihlášky jsou citovány při popisu vynálezu formou horních indexů následujících čísel:

[1] Glenner, et al., Biochem.Biophys.Res.Common., 120:885-890 (1984)

[2] U.S. Patent No. 4,666,829

[3] Selkoe, Neuron, 6:487-498 (1991)

[4] Goate, et al., Nature, 349:704-706 (1990)

[5] Chattier Harlan, et al., Nature, 353:844-846 (1989)

[6] Murrell, et al., Science, 254:97-99 (1991)

[7] Mullan, et al . , Nature Genet. , 1:345-347 (1992)

[8] Schenk, et al., mezinárodní publikovaná patentová přihláška č. WO 94/10569, "Methods a Compositions for the Detection of Soluble β-Amyloid Peptide ", zveřejněná 11 May 1994

[9] Selkoe, Scientific American, "Amyloid Protein a Alzheimer's Disease" , pp. 2-8, November, 1991

[10] Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993)

[11] Losse, et al. , Tetrahedron, 27:1423-1434 (1971)

[12] Citron, et al., Nature, 360:672-674 (1992)

[13] Hansen, et al. , J. Immun. Meth. , 119:203-210 (1989)

[14] U.S. Patent No. 3,598,859

[15] Ugliaruso a Wolfe, Synthesis of Lactones a Lactams, Patai, et al. Editor, J. Wiley & Sons, New York, New York. USA, pp 1085 et seq. (1993).

[16] Ugi, et al., Tetrahedron, 52(35):11657-11664 (1996)

[17] Blade-Font, Tetrahedron Lett. , 21:2443 (1980).

[18] Freidinger, et al., J. Org. Chem.. 47:104-109 (1982)

[19] Sample, et al., J. Med. Chem., 39:4531-4536 (1996).

[20] Holladay, et al. , J. Org. Chem. , 56:3900-3905 (1991)

[21] Donaruma, et al. , Organic Reactions, 11:1-156 (1960)

[22] Wolff, Organic Reactions, 3:307-336 (1946)

[23] Know, et al. , J. Org. Chem. , 61:5574-5580 (1996)

[24] Tetrahedron, 35:2433 (1979)

[25] Gracias, et al. , J. Am. Chem. Soc. , 117:8047-8048 (1995)

[26] Milligan, et al. , J. Am. Chem. Soc. , 117:10449-10459 (1995)

[27] Miller. et al. , J. Am. Chem. Soc. , 118:9606-9614 (1996)

[28] March, Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms a Structure, 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company. New York. New York, USA (1977)

[29] Colombo, et al., Tetrahedron Lett., 35(23):4031-4034 (1994)

[30] Rogriguez, et al., Tetrahedron, 52:7727-7736 (1996)

[31] Parsons, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 117:108-113 (1983)

[32] Watthey, et al., J. Med. Chem., 28:1511-1516 (1985)

[33] Armstrong, et al., Tetrahedron Lett. , 35:3239 (1994)

[34] King, et al. , J. Org. Chem. , 58:3384 (1993).

[35] Hu, et al. , Tetrahedron Lett. , 36(21):3659-3662 (1995).

[36] Wada, et al. , Bull. Chem. Soc. Japan, 46:2833-2835 (1973)

[37] Gaetzi, Chem. Abs. , 66:28690m

[38] Wheeler, et al. , Organic Syntheses, Coll. Vol. VI, p. 840

[39] J. Med. Chem. , 28(12):1886 (1985)

[40] Brenner, et al., U.S. Patent No. 2,938.029

[41] Evans, et al., J. Am. Chem. Soc., 112:4011-4030 (1990)

[42] Micouin, et al., Tetrahedron, 52:7719-7726 (1996)

[43] Butcher, et al. , Tetrahedron Lett. , 37(37):6685-6688 (1996)

[44] M.L. Reupple, et al., J. Am. Chem. Soc., 93:7021 et seq. (1971)

[45] P.A.S. Smith, Organic Reactions, 3:337-449 (1946)

[46] K. Orito, et al.. Tetrahedron, 36:1017-1021 (1980)

[47] Krimm. Chem. Ber. . 91:1057 (1958)

[48] Suda. et al.. J. Chem. Soc. Chem Comm., 949-950. (1994)

[49] Barton, et al., J. Chem. Soc. . 1764-1767 (1975)

[50] Kitagawa, et al., J. Am. Chem. Soc., 117:5169-5178 (1975)

[51] Akhatar, et al., J. Org. Chem. , 55:5222-5225 (1990)

[52] Nedenskov, et al., Acta Chem. Scand., 12:1405-1410 (1958)

[53] Sakakida, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 44:478-480 (1971)

[54] Hoffman, et al., Tet. Len. , 30:4207-4210 (1989)

[55] Vedejs, et al., Tet. Lett., 33:3261-3264 (1992)

[56] van der Steen, et al. , Tetrahedron, 47, 7503-7524 (1991)

[57] Hart, et al . , Chem Rev. , 89:1447-1465 (1989)

[58] Lowe, et al. , Bioorg. Med. Chem. Len. , 4:2877-2882 (1994)

[59] McKennis, Jr. , et al. , J. Org. Chem. , 28:383-387 (1963)

[60] Shirota, et al. , J. Med. Chem. , 20:1623-1627 (1977)

[61] Overberger, et al., J. Am. Chem. Soc. , 85:3431 (1963)

[62] Herschmann, Helv. Chim. Acta, 32:2537 (1949)

[63] Overberger, et al., Macromolecules, 1:1 (1968) Busacca, et al.

[64] Tet. Lett. , 33:165-168 (1992)

[65] Croisier, et al., U.S. Patent No. 4,080,449

[66] J.A. Robl, et al., Tetrahedron Lett., 36(10):1593-1596 (1995)

[67] Flynn, et al. , J. Med. Chem. , 36:2420-2423 (1993)

[68] Orito, et al. , Tetrahedron, 36:1017-1021 (1980)

[69] Kawase, et al.. J. Org. Chem., 54:3394-3403 (1989)

[70] Lowe, et al. , J. Med. Chem. , 37:3789-3811 (1994)

[71] Robl, et al. , Bioorg. Med. Chem. Lett. , 4:1789-1794 (1994)

[72] Skiles, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. , 3_:773-778 (1993)

[73] Grunewald, et al., J. Med. Chem., 39(18):3539 (1996)

[74] Thomas, et al., J. Chem. Soc., Perkin II, 747 (1986)

[75] Warshawsky, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 6:957-962 (1996)

[76] Ben-Ishai. et al. , Tetrahedron, 43:439-450 (1987)

[77] van Niel et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 5:1421-1426 (1995)

[78] Kawase, et al. , J. Org. Chem. , 54:3394-3403 (1989)

[79] Edwards, et al. , Can. J. Chem. , 49:1648-1658 (1971)

[80] Milligan, et al., J. Am. Chem. Soc., 117:10449-10459 (1995)

[81] Curran et al., Tet. Lett. , 36:191-194 (1995)

[82] Slusarchyk, et al., Bioorg.Med.Chem.Lett., 5:753-758 (1995)

[83] Wyvratt. et al., Eur. Pat. Appl. 61187 (1982)

[84] Cornille, et al. , J.Am. Chem. Soc. , 117:909-917 (1995)

[85] Kolc, Coll. Czech. Chem. Comm. , 34:630 (1969)

[86] Dickerman, et al. , J. Org. Chem. , 14:530 (1949)

[87] Dickerman, et al.. J. Org. Chem. , 20:206 (1955)

[88] Dickerman, et al. , J. Org. Chem. , 19:1855 (1954)

[89] Hoffman. et al. , J. Org. Chem. , 27:3565 (1962)

[90] Wassetman, et al. , J. Am. Chem. Soc. , 103:461-2 (1981)

[91] Crombie, et al. , Tetrahedron Lett. , 27(42):5151-5154 (1986)

[92] Yokoo, et al. , Bull, Chem. Soc. Jap. , 29:631 (1956)

[93] Burkholder, et al.. Biog. Med. Chem. Lett., 2:231 (1993)

[94] Karanewsky, U.S. Patent No. 4,460,579

[95] Kametani, et al., Heterocykles, 9:831-840 (1978)

[96] Yanganasawa, et al., J. Med. Chem., 30:1984-1991 (1987)

[97] Das et al., Biorg. Med. Chem. Lett. , 4:2193-2198 (1994)

Všechny shora uvedené publikace, patenty a patentové přihlášky jsou v celém rozsahu tímto začleněny do popisu

vynálezu formou odkazu, jako by byly jednotlivě citovány v textu popisu.

Dosavadní stav techniky

Alzheimerova choroba (AD) je degenerativní mozková nemoc, charakterizovaná klinicky progresivní ztrátou paměti, poznávání, uvažování, soudnosti a emocionální stability, která postupně vede k hlubokému mentálnímu poškození a nakonec ke smrti. AD velmi rozšířená příčina progresivní mentální poruchy (demence) u starších lidí a má se za to, že představuje ve Spojených Státech čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí, která jsou následkem choroby. AD byla pozorována u ras a etnických skupin po celém světě a představuje a hlavní současný i budoucí všeobecně lékařský problém. Touto nemocí v současnosti trpí podle asi dva až tři miliony lidí jen ve Spojených Státech. AD je v současnosti neléčitelná. Neexistuje žádná léčba, která by účinně předcházela AD nebo odstranila její příznaky.

Mozky jedinců trpících AD vykazují charakteristické léze nazývaní senilní (nebo amyloidní) plaky, amyloidní angiopatie (amyloidní úsady v krevním oběhu) a neurofibrilární zámotky. Větší počet těchto lézí, zejména amyloidních plak a neurofibrilárních zámotků, se obecně nalézá v několika zónách lidského mozku, které jsou důležité pro paměť a pro kongitivní funkce u pacientů trpících AD. Menší počet těchto lézí s přesnějším anatomickým rozmístěním se také nalézá v mozcích většiny starých lidí, kteří nemají klinicky AD. Amyloidní plaky a amyloidní angiopatie jsou také charakteristické pro mozky jedinců, trpících Trisomií 21 (Downovým syndromem) a dědičným krvácením do mozku s amyloidózou holandského typu (HCHWA-D). V současné době vyžaduje definitivní diagnoza AD obvykle

pozorování shora zmíněných lézí v mozkové tkáni pacienta, který na tuto nemoc zemřel, nebo se vzácně odebírají vzorky tkáně v průběhu invazívního neurochirurgického zásahu.

Hlavní chemickou složkou amyloidních plaků a vaskulárních amyloidních úsad (amyloidní angiopatie) charakteristických pro AD a další shora zmíněné choroby je protein o molekulové hmotnosti asi 4,2 kilodaltonů (kD), který má asi 39-43 aminokyselin a má strukturu β-amyloidního peptidu (βAP) nebo někdy Aβ, AβP nebo β/A4. β-Amyloidní peptid byl nejprve čištěn a byly v něm stanoveny parciální sekvence aminokyselin Glenner, et al.[1] Izolace a údaje o sekvenci pro prvních 28 aminokyselin jsou popsány v patentu US 4 666 8292.

Molekulárně biologická a chemická analýza proteinu ukázaly, že β-amyloidní peptid je malým fragmentem mnohem většího proteinového prekursoru, který byl nazván amyloidní prekursorový protein (APP), a který je normálně produkován buňkami v mnoha tkáních různých živočichů včetně lidí. Znalost struktury genu, kodujícího APP, vedla ke zjištění, že β-amyloidní peptid vzniká jako peptidický fragment, který je odštěpován z APP proteinázovým enzymem (enzymy). Přesný biochemický mechanismus, kterým se β-amyloidní peptidový fragment odštěpuje od APP a následně ukládá ve formě amyloidních plaků v mozkové tkáni a ve stěnách cerebrálních a meningeálních krevních nádob je v současné době neznámý.

Několik směrů hledání naznačuje, že progresivní cerebrální usazování β-amyloidního peptidu hraje klíčovou roli v patogenézi AD a může předcházet kognitivním symptomům o roky nebo o desetiletí. Viz například, Selkoe$_3$. Nejdůležitější z objevů při tomto výzkumu bylo zjištění, že u postižených členů několika

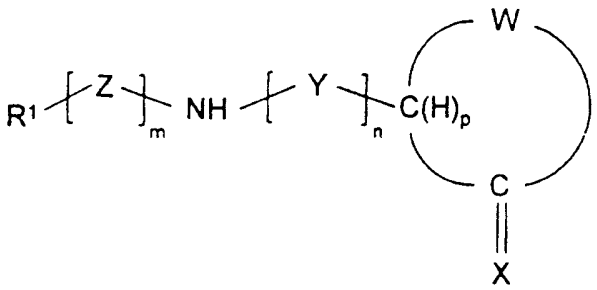
rodin zatížených geneticky determinovanou (rodinnou) formou AD (Goate, et al.[4]; Chartier Harlan. et al.[5]; a Murrell, et al.[6]) lze nalézt ztrátové DNA mutace na aminokyselině 717 v 770-aminokyselinové isoformy APP, zatímco u nepostižených členů těchto rodin se tato mutace, nazvaná nevyskytuje ("švédská varianta"). Dvojitá mutace měnící $lysin^{595}$-$methionin^{596}$ na $asparagin^{595}$-$leucin^{596}$ (s údajem o 695 isoformě) nalezená u švédské rodiny byla opsána v r. 1992 (Mullan, et al.[7]). Rozbor genetických vztahů ukázal, že tyto mutace, stejně jako některé další mutace v APP genu, jsou u postižených členů těchto rodin specifickými molekulárně genetickými příčinami AD. Kromě toho mutace na aminokyselině 693 v 770-aminokyselinové isoformě APP byla identifikována jako příčina patologického ukládání β-amyloidního peptidu, HCHWA-D, a změna z alaninu na glycin na aminokyselině 692 se ukázala být příčinou fenotypu, který se podobá u některých pacientů AD a u některých pacientů HCHWA-D. Objev těchto a jiných mutací v APP u geneticky podmíněných případů AD ukazuje, že příčinou této choroby může být alterace APP a následné ukládání jeho β-amyloidního peptidového fragmentu.

Přestože pokrok, kterého se dosáhlo v pochopení mechanizmu vzniku AD a jiných chorob, které souvisejí s ukládáním β-amyloidního peptidu, přetrvává potřeba vyvinout způsoby a přípravky pro léčení této choroby (těchto chorob). Ideální léčebné metody by byly s výhodou založeny na látkách, které nejsou schopné inhibovat uvolňování β-amyloidního peptidu a/nebo jeho syntézu *in vivo*.

01.12.99

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je objev třídy sloučenin, které inhibují uvolňování β-amyloidního peptidu a/nebo jeho syntézu, a proto jsou užitečné k prevenci AD u pacientů náchylných k AD a/nebo k léčení pacientů s AD ke zpomalení dalšího zhoršování jejich stavu. Tato třída sloučenin, jejichž vlastnosti se zde popisují, je definována vzorcem I uvedeným dále:



(I)

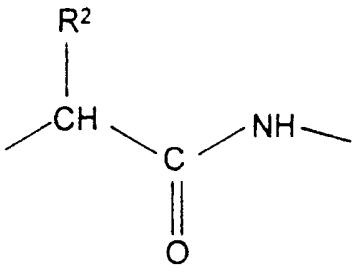
kde R^1 je vybráno ze souboru do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek;

W, společně s $-C(H)_pC(=X)-$, tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklický zbytek, substituovaný cykloalkyl, nebo substituovaný cykloalkenyl, přičemž každá z uvedených cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklický zbytek, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylových skupin je popřípadě kondenzována, takže tvoří bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně ne více než 5 kondenzovaných kruhů) s jedním nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklický zbytek, aryl a heteroaryl, přičemž zase každá z uvedených kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty vybranými ze souboru, do

kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyan, karboxyl, karboxylové estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl N-substituovaný alkylamino, N,N-di-substituovaný alkylamino, $-NHC(O)R^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NHR^4$ a $-S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R^4 je nezávisle vybrán ze souboru do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je vybráno ze souboru do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je skupina vzorce:



kde každý R^2 je nezávisle vybrán ze souboru do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek;

Z je zbytek vzorce -T-CX'X"C(O)- kde T je vybráno ze souboru, do kterého patří vazba, která kovalentně spojuje R^1 se skupinou -CX'X"-, kyslík, síra, $-NR^5$ kde R^5 je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylová skupina;

X' je vodík, hydroxyskupina nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor, nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo 0 nebo 1;

n je celé číslo 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo 0 nebo 1 přičemž když p je nula, kruh je definován zbytkem W a $-C(H)_pC(=X)-$ je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu, kterým je připojen k Y a když p je jedna, kruh je nasycen na uhlíkovém atomu kruhu, kterým je připojen k Y,

s následujícími podmínkami:

A. v případě, že R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X netvoří 2-(S)-indanolovou skupinu;

B. pokud R^1 je fenyl, R= je $-CH_3$, Z je -CH,C(O)-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C =X, netvoří trans-2-hydroxy-cyklohex-1-ylovou skupinu;

C. pokud R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je I, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří gama-butyrolaktonovou skupinou nebo 5,5-dimethyl-gama-butyrolaktonovou skupinou;

D. pokud R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. pokud R^1 je cyklopropyl. R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je l, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu;

F. pokud R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 , a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

G. pokud R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 a p je 1, pak W spolu s >CH a > C=X, netvoří 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

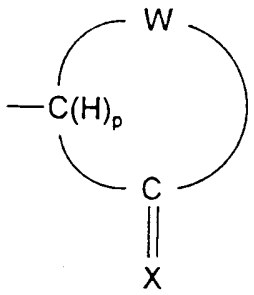
H. pokud R^1 je $CH_3OC(O)CH_2-$, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(terc.butyl-$C(O)CH_2-$)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4--benzodiazepin-2-on;

I. pokud R^1 je 4-etoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2-$, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluormethyl-4-fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 a p je 1 pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

J. pokud R^1 je 2.6-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH(OH)C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W . spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

K. pokud m je 1 a n je 1, pak

01.12.99



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými skupinami.

V souladu s tím je jedním z aspektů předmětu vynálezu způsob inhibice uvolňování β-amyloidního peptidu a/nebo jeho syntézy v buňce, přičemž tento způsob zahrnuje podávání sloučeniny shora uvedeného vzorce I nebo několika těchto sloučenin do těchto buněk v množství, které je účinné pro inhibici buněčného uvolňování a/nebo buněčné syntézy β-amyloidního peptidu.

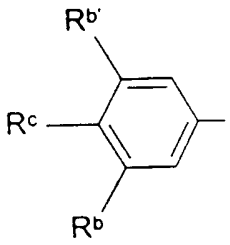
Vzhledem k tomu, že vytváření β-amyloidního peptidu *in vivo* je spojeno s patogenezí AD[8,9], mohou být sloučeniny vzorce I také používány spolu s farmaceutickými přípravky k profylaxi a/nebo terapeutické prevenci a/nebo k léčení AD. V souladu s tím, je podle dalšího aspektu vynálezu řešen profylaktický způsob prevence AD u pacientů, u kterých existuje riziko vývoje AD, který zahrnuje podávání farmaceutického přípravku, který obsahuje farmaceuticky inertní nosič a účinné množství shora uvedené sloučeniny vzorce I nebo směsi shora uvedených sloučenin vzorce I tomuto pacientovi.

Dalším aspektem vynálezu je způsob léčení AD s cílem zpomalit další zhoršování stavu pacienta, přičemž tento způsob zahrnuje podávání farmaceutického prostředku, obsahujícího farmaceuticky inertní nosič a účinné množství sloučeniny vzorce I nebo směsi sloučenin vzorce I.

Ve vzorci I uvedeném shora, pokud m je nula (t.j. od R^1 k NH je kovalentní vazba), R^1 je výhodně aryl (včetně substituovaného arylu) nebo heteroaryl (včetně substituovaného heteroarylu). V tomto provedení dále výhodně patří mezi R^1 skupiny:

(a) fenyl,

(b) substituovaná fenylová skupina vzorce:



kde R^c je vybráno ze souboru do kterého patří acyl, alkyl. alkoxy, alkylalkoxy, azido, kyan, halogen, vodík, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, a kde R^b a R^c jsou kondenzované, takže tvoří heteroaryl nebo heterocyklický kruh s fenylovým kruhem, kde heteroaryl nebo heterocyklický kruh obsahují 3 až 8 atomů, z nichž 1 až 3 jsou heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, do kterého patří kyslík, dusík a síra.

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle vybrány ze souboru, do kterého patří vodík, halogen, nitro, kyan, trihalogenmethyl, alkoxy a

thioalkoxy s podmínkou, že pokud R^c je vodík, pak R^b a $R^{b'}$ jsou buď oba vodík nebo oba jiné substituenty než vodík,

(c) 2-naftyl,

(d) 2-naftyl substituovaný v polohách 4, 5, 6, 7 a/nebo 8 jedním až pěti substituenty vybranými ze souboru, do kterého patří výhradně alkyl, alkoxy. halogen, kyan, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, aryl, a heteroaryl,

(e) heteroaryl, a

(f) substituovaný heteroaryl obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze souboru, do kterého patří výhradně alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, thioaryloxy s podmínkou že uvedené substituenty nejsou v poloze ortho vůči heteroarylovému připojení ke skupině -NH.

Pokud m je nula, jsou zejména výhodnými substituovaný fenyl R^1 skupinami mono-, di- a tri-substituované fenylové skupiny včetně 3,5-disubstituovaných fenylů jako jsou 3,5-dichlorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, atd.; 3,4-disubstituované fenyly jako je 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3-(trifluomethyl)-4-chlorfenyl, 3-chlor-4-kyanfenyl, 3-chlor-4-jodfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, atd.; 4-substituované fenyly jako jsou 4-azidofenyl, 4-bromfenyl, 4-chlorfenyl, 4-kyanfenyl, 4-ethylfenyl, 4-fluorfenyl, 4-jodfenyl, 4-(fenylkarbonyl)fenyl, 4-(1-etoxy)ethylfenyl, atd., 3,4,5-trisubstituované fenyly jako je 3,4,5-trifluorfenyl, 3,4,5-trichlorfenyl atd.

Specifické R^1 skupiny pro případ, že m je nula, jsou 3,4-dichlorfenyl, 4-fenylfurazan-3-yl, a podobně.

Když m je nula, jsou dalšími výhodnými R^1 substituenty například 2-naftyl, chinolin-3-yl, 2-methylchinolin-6-yl, benzothiazol-6-yl, 5-indolyl, fenyl a podobně.

Když m je jedna, výhodně patří mezi R^1 skupiny nesubstituované arylové skupiny jako je fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, atd.; substituované arylové skupiny jako jsou monosubstituované fenyly (výhodně nesoucí substituenty v polohách 3 nebo 5); disubstituované výhodně nesoucí substituenty v polohách 3 nebo 5); a trisubstituované fenyly (výhodně substituované v polohách 3,4,5). Výhodně nemají substituované fenylové skupiny více než 3 substituenty. Příklady substituovaných fenylů jsou 2-chlorfenyl, 2--fluorfenyl, 2-bromfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-nitrofenyl, 2-methylfenyl, 2-metoxyfenyl, 2-fenoxyfenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl. 4-methylfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-metoxyfenyl, 4-etoxyfenyl, 4-butoxyfenyl, 4-isopropylfenyl, 4-fenoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 3-metoxyfenyl, 3-hydroxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-fenoxyfenyl, 3-thiometoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3trifluormethylfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,4dichlorfenyl, 2,5-dimetoxyfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-methylenedioxyfenyl, 3,4-dimetoxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5dichlorfenyl, 3,5-di-(trifluormethyl)fenyl, 3,5-dimetoxyfenyl, 2,4dichlorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, 3,4,5-trimetoxyfenyl, 3,4,5-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl. 2,4,6-trimethylfenyl, 2,4,6-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,3,5-trifluorfenyl, 2,4,5-trifluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-fluor-3-trifluormethylfenyl. 4-fluor-2-trifluormethylfenyl, 2-fluor-4-tri-

fluormethylfenyl. 4benzyloxyfenyl, 2-chlor-6-fluorfenyl, 2-fluor-6-chlorfenyl, 2,3.4,5,6pentafluorfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 4-fenylfenyl, 2-fluor-3-trifluormethylfenyl,

Když m je jedna, jiné výhodné R^1 skupiny jsou například adamantyl, benzyl, 2-fenylethyl, 3-fenyl-n-propyl, 4-fenyl-n-butyl, methyl. ethyl, n-propyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, ten-butyl, n-pentyl, iso-valeryl. n-hexyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklopent-1-enyl, cyklopent-2-enyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklo- -pentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2CH$,-cyklopentyl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, fluorpyridyly (včetně 5-fluorpyrid-3-ylu), chlorpyridyly (včetně (chlorpyrid-3-ylu)), thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbeazoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, thionaften-2-yl, thionaften-3-yl, thionaften-4-yl, 2-chlorthiofen-5-yl, 3-methyl- isoxazol-5-yl, 2-(thiofenyl)thien-5-yl, 6-metoxythionaften-2-yl, 3-fenyl-1,2,4thiooxadiazol-5-yl, 2-fenyl-oxazol-4-yl, indol-3-yl; 1-fenyltetrazol-5-yl, allyl, 2-(cyklohexyl)ethyl, $(CH_2)_2CH=CHCH_2CH_2-CH(CH_3)-$, $\Phi C(O)CH_2-$, thien-2-ylmethyl, 2-(thien-2-yl)ethyl, 3-(thien-2-yl)-n-propyl, 2-(4-nitrofenyl)ethyl- 2-(4-metoxyfenyl)-ethyl, norboran-2-yl, (4-metoxyfenyl)methyl, (2-metoxy-fenyl)methyl, (3-metoxyfenyl)methyl, (3-hydroxyfenyl)methyl, (4-hydroxyfenyl)methyl, (4-metoxy-fenyl)methyl, (4-methyl-fenyl)methyl, (4-fluorfenyl)methyl, (4-fluorfenoxy)methyl, (2,4-di-chlorfenoxy)ethyl. (4-chlorfenyl)methyl, (2-chlorfenyl)methyl, (1--fenyl)ethyl, 1-(p-chlorfenyl)ethyl, (1-trifluormethyl)ethyl, (4-me-toxyfenyl)ethyl, $CH_3OC(O)CH_2-$, benzylthiomethyl, 5-(metoxy-karbonyl)-n-pentyl, 3-(metoxy-karbonyl)-n-propyl, indan-2-yl, (2--methylbenzofuran-3-yl), metoxymethyl, $CH_3CH=CH-$, $CH_3CH_2CH=CH-$, (4-chlor-fenyl)C(O)CH,- (4-fluorfenyl)$C(O)CH_2-$, (4-metoxyfenyl)$C(O)CH_2-$,

4-(fluor-fenyl)-NH-C-(O)-CH_2-, 1-fenyl-n-butyl, $(\Phi)_2CHNH$-$C(O)CH_2CH_2$-. $(CH_3)_2NHC$-(O)-CH_2-, $(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, methylkarbonylmethyl, (2,4-dimethylfenyl)$C(O)CH_2$-, 4-metoxy-fenyl-$C(O)CH_2$-, fenyl-$C(O)CH_2$-,$CH_3C(O)N(\Phi)$-, ethenyl, methyl-thiomethyl, $(CH_3)_3CNHC(O)CH_2$-, 4fluorfenyl-$C(O)CH_2$-, difenyl-methyl, fenoxymethyl, 3,4-methylendioxyfenyl-CH_2-, benzo[b]thio-fen-3-yl, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2$-, trans-styryl, H,$NC(O)CH,CH_2$-, 2-trifluormethylfenyl-$C(O)CH_2$, $\Phi C(O)NHCH(\Phi)CH_2$-, mesityl, $CH_3CH(=NHOH)CH_2$-, 4-CH_3-Φ-$NHC(O)CH_2CH_2$-,-$C(O)CH(\Phi)CH_2$-, $(CH_3)CHC(O)NHCH(\Phi)$-, $CH_3CH_2OCH_2$-, $CH_30C(O)CH(CH_2)(CH_2)3$-, 2,2,2-trifluorethyl. 1-(trifluormethyl)ethyl, 2-CH_3-benzofuran-3-yl. 2-(2,4-dichlorfenoxy)ethyl, ΦSO_2CH_2-, 3-cyklohexyl-n-propyl, $CF_3CH_2CH_2CH_2$- a N-pyrrolidinyl.

Ještě další výhodné R^1 skupiny jsou ty, které jsou uvedeny v následující tabulce.

Když n je jedna nebo dvě, každý R^1- je výhodně (a nezávisle pokud n = 2) vybrán ze souboru do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek.

Zejména výhodné R^2 substituenty jsou například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tent-butyl, -$CH_2CH(CH,CH_3)2$, 2-methyl-n-butyl, 6-fluor-n-hexyl, fenyl, benzyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cykloheptyl, allyl, iso-but--2-enyl, 3-methylpentyl, -CH_2-cyklopropyl, -CH_2-cyklohexyl, -CH_2--CH_2-cyklopropyl, -CH,CH_2-cyklohexyl, -CH_2-indol-3-yl, p-(fe-nyl)fenyl, o-fluorfenyl, m-fluorfenyl, p-fluorfenyl, m-metoxyfenyl, p-metoxyfenyl, fenethyl, benzyl, m-hydroxybenzyl, p-hydro-xybenzyl, p-nitrobenzyl, m-trifluormethylfenyl, p-$(CH_3)_2NCH_2CH_2$-

-CH_2O-benzyl, p-(CH,)3COC(O)$CH_2$0-benzyl, p-(HOOCCH_2O)-benzyl, 2-aminopyrid-6-yl, p(N-morfolino-CH_2CH_2O)-benzyl, -$CH_2CH_2C(O)NH_2$, -CH_2-imidazol-4-yl. -CH_2-(3-tetrahydrofuranyl), -CH_2-thiofen-2-yl, -CH_2(1-methyl)cyklopropyl, -CH_2-thiofen-3-yl, thiofen-3-yl, thiofen-2-yl, -CH_2-C(O)O-terc.butyl, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-methylcyklopentyl, -cyklohex-2-enyl, -CH-[$CH(CH_3)_2$]$COOCH_3$, -CH,$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)=CH_2$, CH_2-$CH=CHCH_3$ (cis- a trans-), -CH_2OH, -$CH(OH)CH_3$, -CH(O-t-butyl)CH_3, -CH_2OCH_3, -(CH_2),NH-Boc, -$(CH_2)_2NH_2$, -CH_2-pyridyl (např., 2-pyridyl, 3pyridyl a 4-pyridyl), pyridyl (2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl), -CH,naftyl (např., 1-naftyl a 2-naftyl), -CH_2-(N-morfolin), p-(N-morfolin-CH_2CH_2O)-benzyl, benzo[b]thiofen-2-yl, 5chlorbenzo[b]thiofen-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiofen-2-yl, benzo[b]thiofen-3-yl, 5-chlorbenzo[b]thiofen-3-yl, benzo-[b]thiofen-5-yl, 6-metoxynaft-2-yl, -$CH_2CH_2SCH_3$, thien-2-yl, thien-3-yl a pod.

Mezi sloučeniny podle vynálezu patří například:

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminodibenzo-suberan

1-(R)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-(S)-indanol

1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-(R)-indanol

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-indanol

2-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-1-cyklohexanol

1-(R,S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminobenz[f]cyklo-heptan-2-ol

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-ol

1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)aminoindan-2-on

2-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)aminocyklohexan-1-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-γ-butyrolakton

3-(N'-(3,4-dichlorfenyl)-L-alaninyl)amino-γ-butyrolakton

4-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,1-di-methyl-3-isochromanon

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,1-dimethyl-3-isochromanon

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-γ-butyrolaktam

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-δ-valerolaktam

1-benzyl-3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-δ-valerolaktam

3-N'-(3.5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-4-methyl-ε-kaprolaktam

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

1-benzyl-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1--methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-fenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-6-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-(9-aminofluoren--1-yl)glycin-8-laktam

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-methoxyethyl)ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-ε-kaprolaktam

3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-ethyl-ε-kaprolaktam

3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-ethyl-ε-kaprolaktam

3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl-amino)-7-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-4,7-metano-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktam

3-(N'-(3,4-dichlorfenyl)-D,L-alaninyl)amino-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-methyl-ε-kaprolaktam

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-8-oktanlaktam

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-methyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-1-methyl-2-indolinon

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyril

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-cis-dihydrokarbostyril

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-4-fenyl-3,4-transdihydrokarbostyril

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-3-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-3-ethyl-4'-fluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

01.12.99

3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-1,3,4,5-tetrahydro-ZH-3-benzazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-thia-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-3,3-dimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-((S) a (R)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-ketoacetyl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-(3.5-difluorfenylacetyl)-L-t-leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-t-leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(methoxyacetyl)5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninylJamino-7-(methylkarboxylate>5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(3,3-dimethyl-2-butanoyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(morpholinylacetyl)5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-(N'-((S)-(+)-2-Hydroxy-3-methylbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-(N'-((S) a (R)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-t-leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-5,7-dihydro-6H,7H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(2-methylpropyl)5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(2-hydroxy-3-methylbutyryl)-L-valinyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-(N'-((S a R)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutyryl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fenyl-furazan-3-yl)alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-methyl-1,2,3,4,5,7-hexahydro-6H-dicyklohexyl[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-fenylbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-cyklopropymethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-(2',2',2'-trifluorethyl)-5,7-dihydro-H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-cyklohexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}-amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

3-(N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-t-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(ethoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorbenzoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fenoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(indole-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-((4-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-Sfenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,4-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylacetyl)-L-alatunyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fenoxybutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)glycinyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-butoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(2-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(isopropoxylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(1-fenyl-1H-tetrazole-5-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionyl)-L--alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-cyklopentylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-cyklopenten-1-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-chlor-6-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-dimethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(2,5-dimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(mesitylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(trans-styrylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-benzoylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(trans-3-hexenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(heptanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-methylfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fenylbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-l-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(4-methoxyfenyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fenylbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(benzylthio)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methylpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-l-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(6-methoxykarbonylheptanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-indanylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-naftylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fenoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(indole-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-thionaftenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(methoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(ethoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-indolylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(2-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(hexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-fenylpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-nitrofenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(3-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(hydrocinnamyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(oktanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(3-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-hydantoinacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-methyl-3-Benzofuranacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-(thienyl)pentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-fluorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-fluorfenoxy)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydrxxxo-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-norbornanacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,3-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-l-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-pentenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(2,4-dichlorfenoxy)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-chlorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-(4-kyanofenoxy)-2-methylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fluor-3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fluor-4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(3-(4-fluorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-((2-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(fenylsulfonyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(p-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-pentenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-hydroxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-oxopentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-methoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(thien-3-ylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(6-fenylhexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(1-adamantanacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklohexanpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-tolylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-LH-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-i-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-((methylthio)acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(fenoxyacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklohexylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzoylformyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(butyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(heptanoyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-methylhexanoyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(hydrocinnamyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(propionyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fenylbutyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N.'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)-amino-}-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-l-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl-11H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5.-benzodiazepin

3-(N'-(L-α-hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)-amino-)-2.4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4.4.4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fluorbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(4-t-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-methoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro)-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((2-tetrahydrofuranyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(1,4-benzodioxanyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-ethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2-(N-indolinyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-t-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-methoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-ethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-propyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(4-t-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-methoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

(S)-3-(N'-(N-pyrrolidinylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H)-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(2-naftylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-l-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(-2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(3-methoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2.4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(beta-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(D-3-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3.3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3.3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2.3-dihydro-1-(3.3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-fluor-2-(difluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(beta-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(D-3-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-!2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(N"-acetyl-N"-fenylglycinyl)L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylacrdinoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(beta-fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[(N'-(D-3-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl-]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2.4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl-]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2.4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,S-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,S-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2.3.4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-serinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

01.12.99

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4.5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-ethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-brom-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-N'-methyl-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-ten-leucinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1,5-dimethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-(isobutyl-5-fenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-oxoacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-t-leucinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-(isopropyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-fluoracetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-npropyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylgtycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-cyklohexylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,3-dimethylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(thien-2-yl-acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-trifluormethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-di(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-beruodiazepin-2-on

3-[N'-(2-cyklohexylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-(thien-2-yl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-S(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,6-difluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-fluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,5-difluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trifluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-chlorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-thienylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-trifluormethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(ten-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-di-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(ten-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-cyklomethylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tenbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,6-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-fluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(ten-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tenbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(ten-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terrbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2.3-dihydro-1-(terrbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tenbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-thienylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-cyklohexylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenyl-2-oxoacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-((3,4-difluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-((4-(thien-2-yl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,6-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-fluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-hydroxymethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2.3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(4-chlorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-3-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1-fenyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-
-amino-2-oxo-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amini-L-1H-imidazole(1,2-a]6-fenyl-1,4-benzodiazepin

4-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-1H-imidazole(1,2a]-2,4-dihydro-6-fenyl-1,4-benzodiazepin

4-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-4H[1,2,4]triazole[4,3-a]-6-fenyl-1,4-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-(R)-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(l-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(cyklopropylacetyl)-R-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-R-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bismethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-afaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-S-2-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bisfenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2.3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-cyklopentylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(t-butylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(hexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(heptanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-cyklopenten-1-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-cyklohexylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(citronllyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-benzoylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(2-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-pentenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(valeryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofencetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(Z-thienyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(4-nitrofenyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(1-adamantanacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-cyklohexanpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-norbornanacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-ethylnorieucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-3-cyklopropylalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexyl-homo-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacety)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacety)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-methylnor-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-6-fluornorleucinyt}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacecyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(isovaleryl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(1-naftylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(hydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(oktanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(3-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-methylfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fenylbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(4-methoxyfenyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(methoxykarbonyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fenylbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(benzylthio)-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methylpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(7-karbomethoxyheptanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-indanylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-karbomethoxypentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-methyl-3-Benzofuranacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fluorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fluorfenoxy)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-pentenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(2,4-dichlorfenoxy)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-chlorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4'-fluorsuccinanilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-(difenylmethyl)glutaramyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]axepin-6-on

5-{N'-(2-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(kyanoacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(succinanilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-dichlorfenoxyaceyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(beta-propylhydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2,4-dimethylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-fluor-3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-fluor-4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-meehyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-benzyloxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-hydroxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(lewlinyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-dimechoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-methoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fenylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-acetyl-N-fenylglycinyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(6-fenylhexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-cyklohexanbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5.7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(2,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(vinylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-t-butylsuccinamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fluorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-S,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(o-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(p-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl-}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fenoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((4-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4,5-trimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-thianaftenacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(methoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5.7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(ethoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-butoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N,N-dimethylsuccinamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-chlor-6-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-dimethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,5-dimethylfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(mesitylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-bifenylacetyl)-L-alatunyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-(t-butoxykarbonyl)-3-aminopropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(trans-styrylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-acetamidobutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(trans-3-hexenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-fenylvaleryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(3-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5.7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-chlor-beta-methylhydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(α-naftoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fenoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2-trifluormethylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b.d]azepin-6-on

5-{N'-(3-benzoylamino-3-fenyl-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b.d]azepin-6-on

01.12.98

5-{N'-(4-(hydroxylmino)pentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4'-methylglutaranilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-((4-(4-ethyl-fenoxy)-fenoxy)-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-benzoyl-3-fenylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-isobutyrylamino-3-fenyl-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((2-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(fenylsulfonyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(3-ethoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(beta-fenyllaktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(mandelyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(p-chlormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-brommandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(L-(+)-laktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(D-3-fenyllaktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-α-(2-ihienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-α-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b;d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-α-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

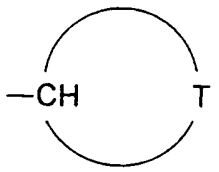
5-{N'-(fenylacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

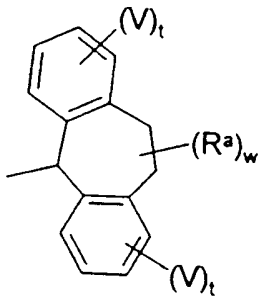
5-{N'-(fenylacetyl)-L-α-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

Mezi výhodné cyklické skupiny definované obecnými zbytky W a $-C(H)_pC(=X)-$ patří cykloalkyl, lakton, laktam, benzazepinonové, dibenzazepinonové a benzodiazepinonové skupiny. Ve výhodném provedení jsou cyklickými skupinami, definovanými W a $-C(H)_pC(=X)-$ cykloalkylové skupiny vzorce:



kde T je vybráno ze souboru, do kterého patří alkylen a substituovaný alkylen.

Výhodná cykloalkylová skupina je reprezentována vzorcem:



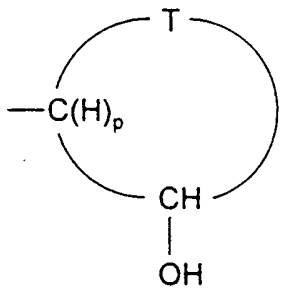
kde každé V je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně;

01.12.99

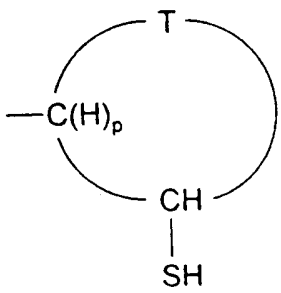
R^a je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyan, halogen, a podobně; t je celé číslo od 0 do 4; a w je celé číslo od 0 do 3.

Výhodně t je celé číslo od 0 do 2 a, ještě výhodněji, je celé číslo rovné 0 nebo 1.

V jiném výhodném provedení je cyklická skupina definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ je kruh vzorce:



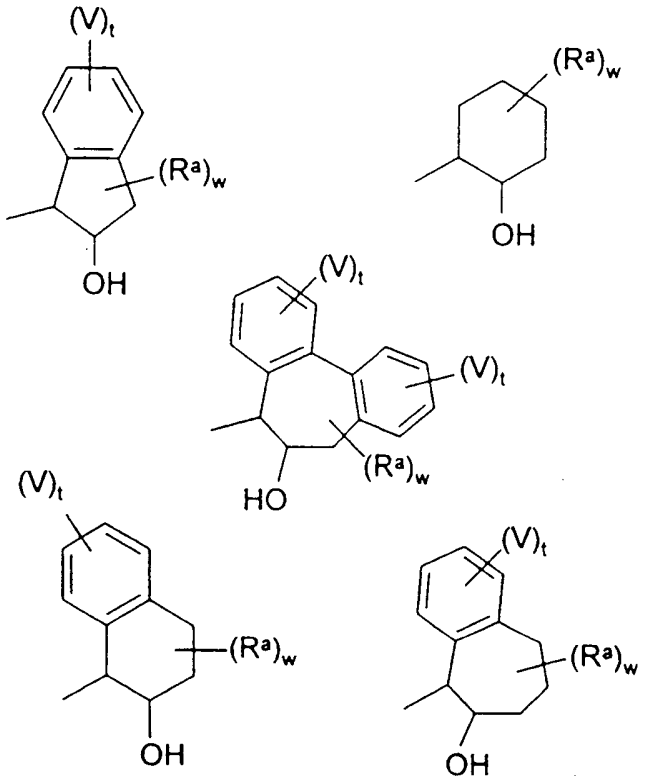
nebo



kde p je nula nebo jedna. T je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$
kde Z je a substituent vybráno ze souboru do kterého patří výlučně -O-, -S- a $>NR^{20}$, každé R^{20} je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl. alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný

alkenyl. substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklická zbytek, každé R^21 je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou , že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě alkenylenu a substituovaného alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S- a q je celé číslo od 1 do 3.

Zejména výhodné alkoholem nebo thiolem substituované skupiny jsou:



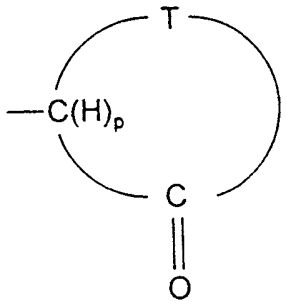
kde každé V je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxyalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl,

01.12.99

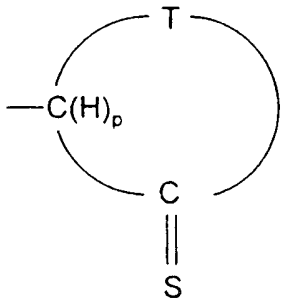
substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyan, halogen, a podobně; t je celé číslo od 0 do 4; a w je celé číslo od 0 do 3.

Výhodně t je celé číslo od 0 do 2 a, ještě výhodněji, je celé číslo rovné 0 nebo 1.

V ještě dalším výhodném provedení tvoří cyklická skupina definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ kruh vzorce:



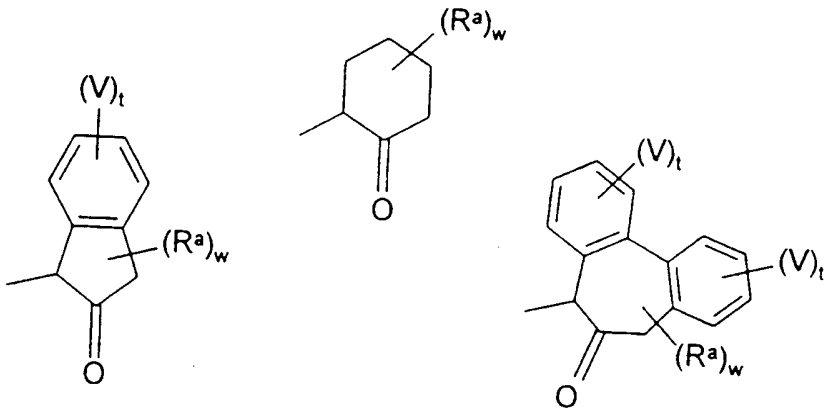
nebo



kde p je nula nebo jedna, T je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, substituovaný alkylen. alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)^qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je substituent vybraný ze souboru do kterého patří výlučně -O-, -S- a $> NR^{20}$, každé R^{20} je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl. substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent, každé R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a

substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě alkenylenu a substituovaného alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a g je celé číslo od 1 do 3.

Zejména výhodné cyklické ketonové a thioketonové skupiny jsou:

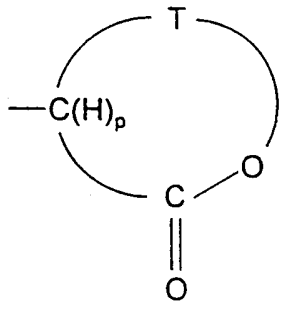


kde každé V je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R' je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy. substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyan, halogen, a podobně; t je celé číslo od 0 do 4; a w je celé číslo od 0 do 3.

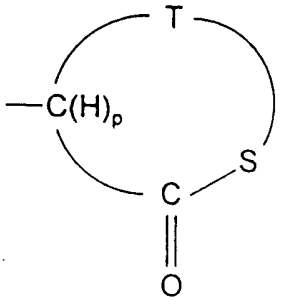
Výhodně t je celé číslo od 0 do 2 a, ještě výhodněji, je celé číslo rovné 0 nebo 1.

01.12.99

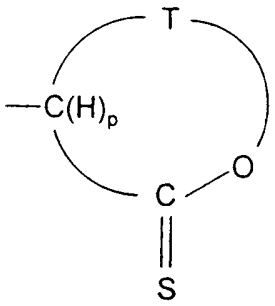
V jiném výhodném provedení tvoří cyklická skupina definovaná W spolu s -C(H)pC(=X)- kruh vzorce:



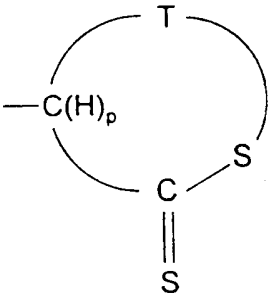
nebo



nebo

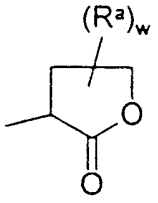


nebo

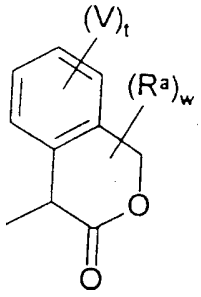


kde p je nula nebo jedna, T je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen. substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybráno ze souboru do kterého patří výlučně -O-, -S- a $>NR^20$, každé R^20 je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl. substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek, každé R^21 je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo –S-, na žádné nenasycené vazbě alkenylenu a substituovaného alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo od 1 do 3.

Zejména výhodné laktonové a thiolaktonové skupiny jsou:



a

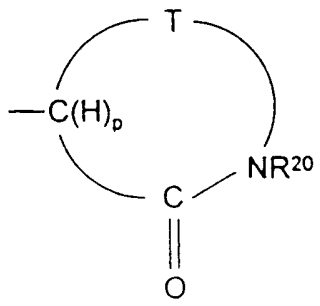


kde každé V je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; Ra je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaná alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyan, halogen, a podobně; t je celé číslo od 0 do 4; a w je celé číslo od 0 do 3.

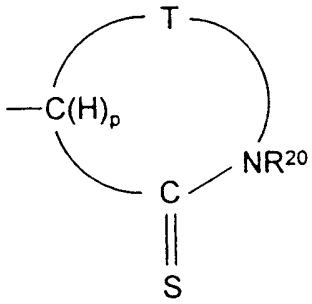
01.12.99

Výhodně t je celé číslo od 0 do 2 a, ještě výhodněji, je celé číslo rovné 0 nebo 1.

V jiném výhodném provedení tvoří cyklická skupina definovaná W a -C(H)pC(=X)- laktamový kruh vzorce

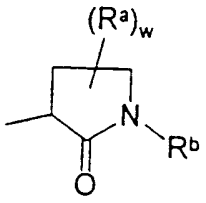


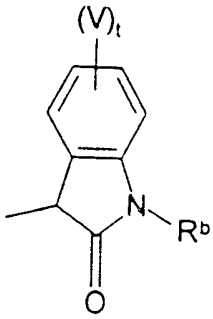
nebo thiolaktamový kruh vzorce:

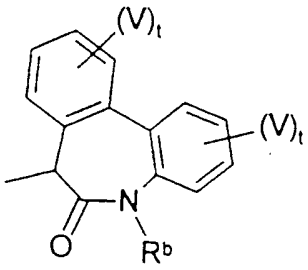


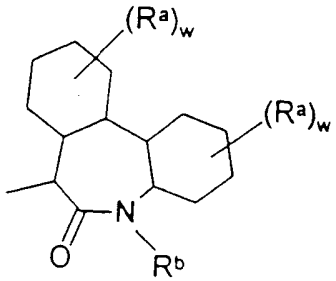
kde p je nula nebo jedna, T je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybráno ze souboru do kterého patří výlučně -O-, -S- a $>NR^{20}$, každé R^{20} je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek, každé R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou , že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě alkenylenu a substituovaného alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo od 1 do 3.

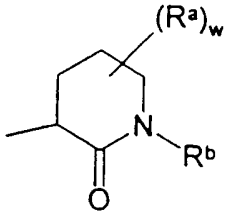
Zejména výhodném laktamové a thiolaktamové skupiny jsou:

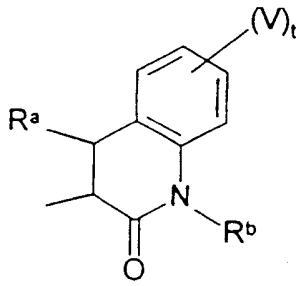


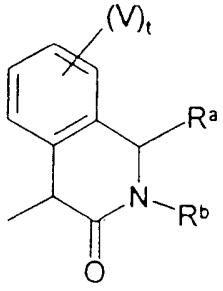


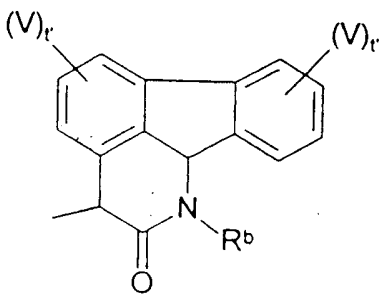




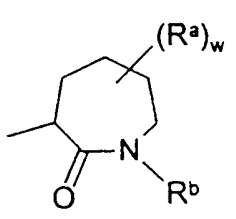


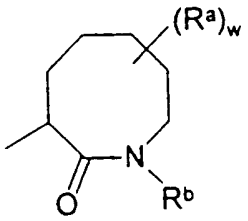


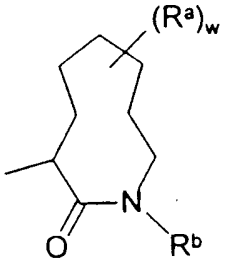


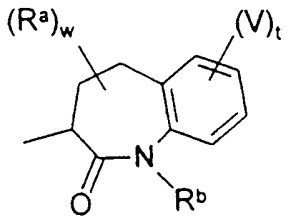


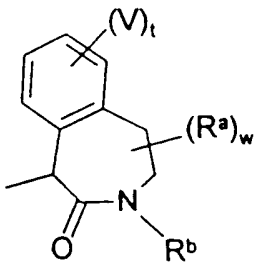
01.12.99

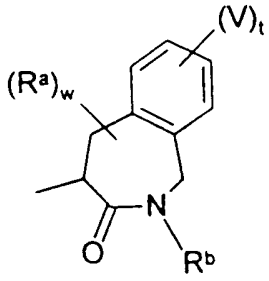


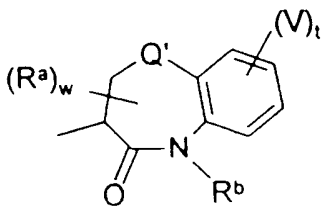


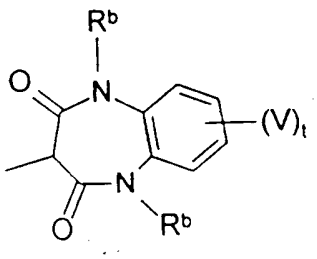


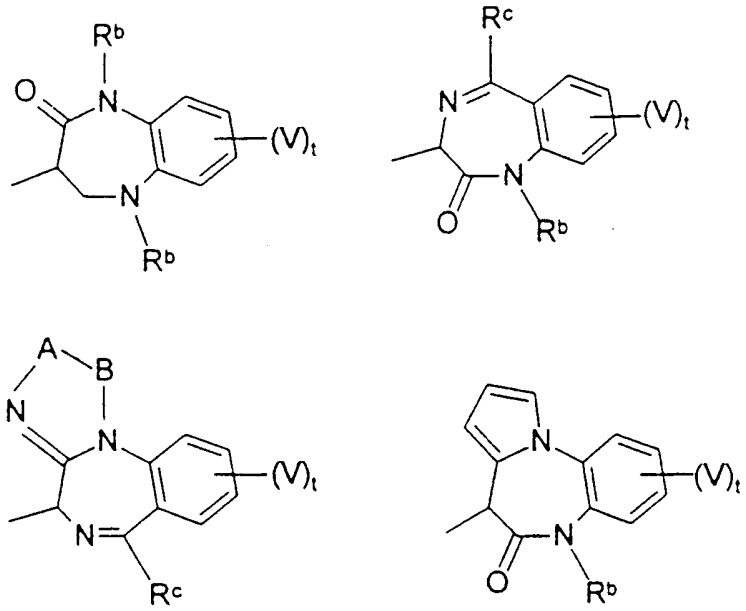












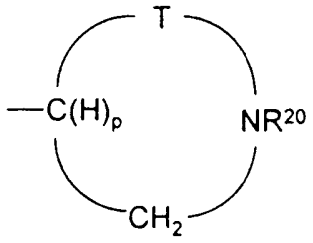
kde A-B je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, alkenylen. substituovaný alkylen, substituovaný alkenylen a -N=CH-; Q' je oxygen nebo síra; každé V je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl. substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyan, halogen, a podobně; R^b je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně vodík. alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, acyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický zbytek, a podobně; R^c je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl,

01.12.99

substituovaný alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický zbytek, cykloalkyl, a substituovaný cykloalkyl; t je celé číslo od 0 do 4; t' je celé číslo od 0 do 3; a w je celé číslo od 0 do 3.

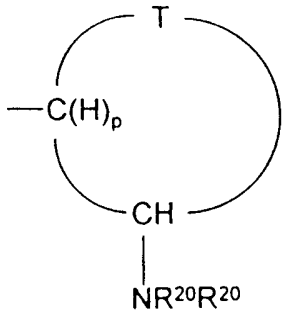
Výhodně t je celé číslo od 0 do 2 a, ještě výhodněji, je celé číslo rovné 0 nebo 1.

V jiném výhodném provedení je cyklická skupina definovaná by W, spolu s -C(H)pC(=X)- tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybráno ze souboru do kterého patří výlučně -O-, -S- a $>NR^{20}$, každé R^{20} je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek, každé R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou , že když Z je -O- nebo –S-, tak na žádné nenasycené vazbě alkenylenu a substituovaného alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo od 1 do 3.

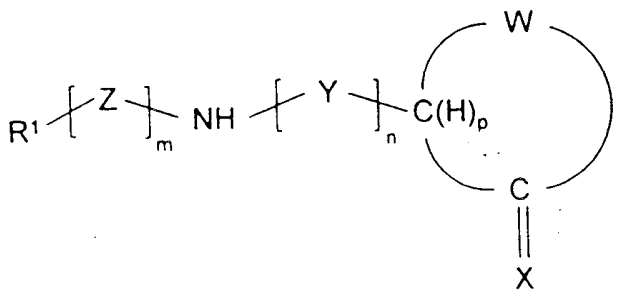
Další výhodné provedení je zaměřeno na cyklickou skupinu definovanou W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je substituent vybraný ze souboru, do kterého patří výlučně -O-, -S- a $>NR^{20}$, každé R^{20} je nezávisle vybráno ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek, každé R^{20} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou , že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě alkenylenu a substituovaného alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo od 1 do 3.

Vynález také řeší nové farmaceutické prostředky obsahující farmaceuticky inertní nosič a sloučeninu vzorce I, uvedeného shora.

Ještě dále řeší vynález nové sloučeniny vzorce



I

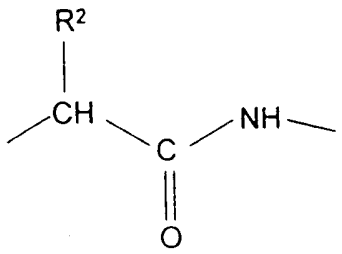
01.12.99

kde R_1 je vybráno ze souboru do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek;

W, společně s $-C(H)_pC(=X)-$, tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklický zbytek, substituovaný cykloalkyl, nebo substituovaný cykloalkenyl, přičemž každá z uvedených cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklický zbytek, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylových skupin je popřípadě kondenzována, takže tvoří bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně ne více než 5 kondenzovaných kruhů) s jedním nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklický zbytek, aryl a heteroaryl, přičemž zase každá z uvedených kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty vybranými ze souboru, do kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyan, karboxyl, karboxylové estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl N-substituovaný alkylamino, N,N-di-substituovaný alkylamino, $-NHC(O)R^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NHR^4$ a $-S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R^4 je nezávisle vybrán ze souboru do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je vybráno ze souboru do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je skupina vzorce:



kde každý R^2 je nezávisle vybrán ze souboru do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek;

Z je zbytek vzorce -T-CX'X"C(O)- kde T je vybráno ze souboru, do kterého patří vazba, která kovalentně spojuje R^1 se skupinou -CX'X"-, kyslík, síra, $-NR^5$ kde R^5 je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylová skupina;

X' je vodík, hydroxyskupina nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor, nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo 0 nebo 1;

n je celé číslo 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo 0 nebo 1 přičemž když p je nula, kruh je definován zbytkem W a $-C(H)_pC(=X)-$ je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu, kterým je připojen k Y a když p je jedna, kruh je nasycen na uhlíkovém atomu kruhu, kterým je připojen k Y,

01.12.98

s následujícími podmínkami:

A. v případě, že R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X netvoří 2-(S)-indanolovou skupinu;

B. pokud R^1 je fenyl, R= je $-CH_3$, Z je -CH,C(O)-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C =X, netvoří trans-2-hydroxy-cyklohex-1-ylovou skupinu;

C. pokud R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je l, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří gama-butyrolaktonovou skupinou nebo 5,5-dimethyl-gama-butyrolaktonovou skupinou;

D. pokud R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. pokud R^1 je cyklopropyl. R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je l, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu;

F. pokud R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 , a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

G. pokud R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1 a p je 1, pak W spolu s >CH a > C=X, netvoří 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

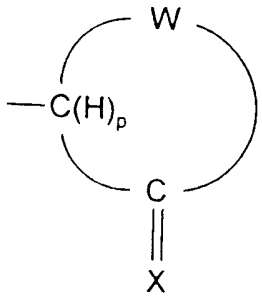
H. pokud R^1 je $CH_3OC(O)CH_2$-, R^2 je $-CH_3$, Z je

$-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(terc.butyl-$C(O)CH_2$-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4--benzodiazepin-2-on;

I. pokud R^1 je 4-ethoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluormethyl-4-fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1. a p je 1. pak W, spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzo- diazepin-2-on;

J. pokud R^1 je 2.6-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je -$CH(OH)C(O)$-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W . spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

K. pokud m je 1 a n je 1, pak



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými skupinami.

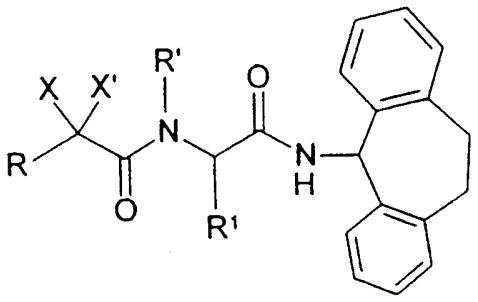
Produkty podle vynálezu zahrnují směsi R,S enantiomerů na veškerých stereochemických centrech. Nicméně výhodně je vyžadována určitá chiralita produktu, která odpovídá

01.12.99

L-aminokyselinovému derivátu. Ve vzorcích, které jsou zde uvedeny, je směs R,S enantiomerů na stereochemickém centru někdy naznačena klikatou čárou, jak je zvykem. V jiných případech není uveden žádný stereochemický údaj o určitém stereochemickém centru a to také znamená, je přítomna směs enantiomerů.

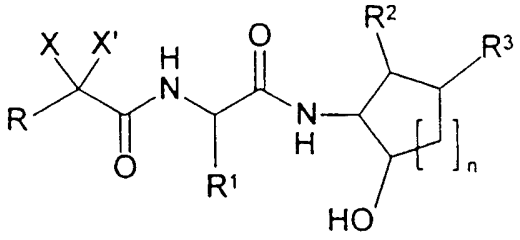
Mezi výhodné sloučeniny, které jsou zde popsané, patří ty, které jsou uvedeny v následujících tabulkách:

TABULKA 1-1



Př.	R	R'	X'/X"	R^1
1-1	3,5-di-F-Φ-	H	H,H	$-CH_3$

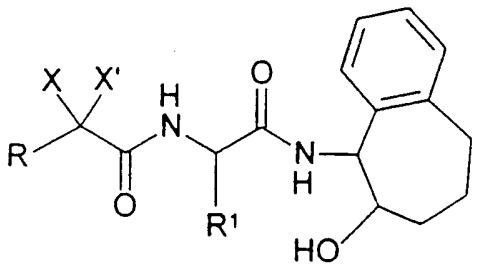
TABULKA 2-1



Př.	R	X'/X"	R'	R^2/R^3	n
2-1	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	1
2-2	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	1
2-3	3,S-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	1
2-4	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$	H,H	2
2-5	3,5-di-FΦ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	2
2-6	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	3

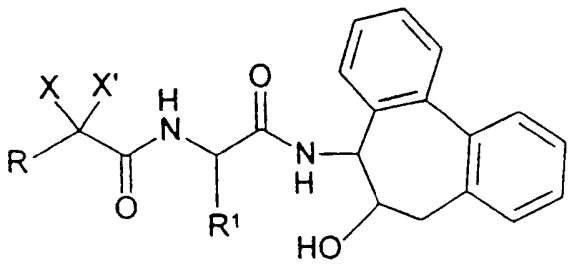
01.12.99

TABULKA 2-2



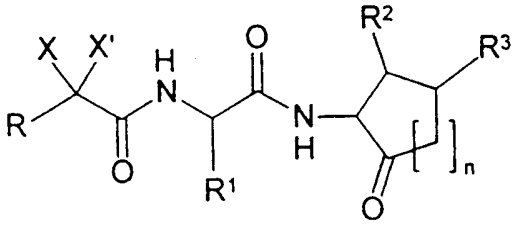
Př.	R	X'/X"	R'
2-6	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$

TABULKA 2-3



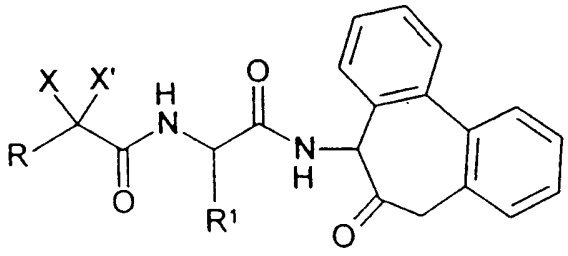
Př.	R	X'/X"	R^1
2-7	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$

TABULKA 3-1



Př.	R	X'/X"	R^1	R^2/R^3	n
3-1	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	1
3-2	Φ-	H,H	$-CH_3$	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	2

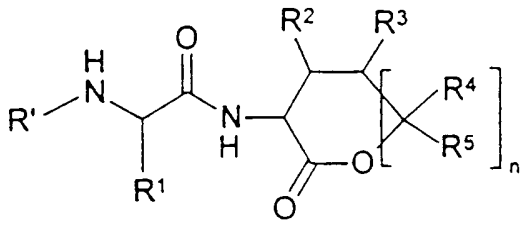
TABULKA 3-2



Př.	R	X'/X"	R'
3-3	3,5-di-F-Φ-	H,H	$-CH_3$

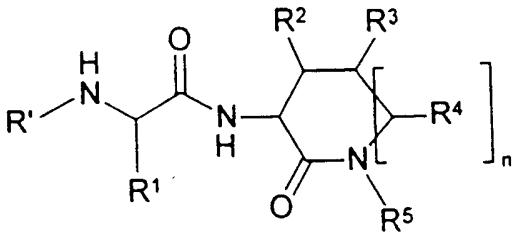
01.12.99

TABULKA 4-1



Př.	R'	R^1	R^2/R^3	R^4	R^5	n
4-1	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	H,H	--	--	0
4-2	3,4-di-CI-Φ-	-CH_3	H.H	--	--	0
4-3	cyklopentyl-CHiC(O)-	-CH_3	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	-CH_3	-CH_3	1
4-4	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	tvoří kondenzovaný fenylový kruh	-CH_3	-CH_3	1

TABULKA 5-1



Př.	R'	R^1	R^2	R^3	R^4/R^4 (R^4 když n=2)	R^5	n
5-1	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	H	--	H	0
5-2	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	H	H	H	1
5-3	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	H	H	$-CH_2Φ$	1
5-4	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H,H	H	2
5-5	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	R^3/R^4 = kondenzovaný fenylový kruh	-	H	1
5-6	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	R^3/R^4 = kondenzovaný fenylový kruh	-	$-CH_2Φ$	1
5-7	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	-	H	H	1
5-8	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R = kondenzovaný fenylový kruh	-	H	-$CH_2Φ$-	1
5-9	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	-	$-CH_3$	H	1
5-10	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	-	-Φ	H	1
5-11	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh s 3-F substitucí	-	H	H	1

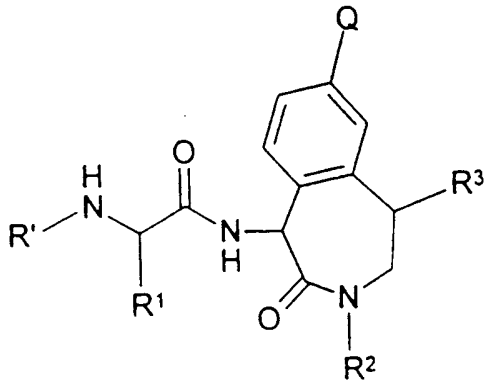
01.12.99

Př.	R'	R^1	R^2	R^3	R^4/R^4(R^4* když n=2)	R^5	n
5-12	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	R^2/R^3 kondenzovaný fenylový kruh s 4-F substitucí	--	H	H	1
5-13	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	R^2/R^3 = fused phenyl ring	--	H	-CH_3CH_2Φ	1
5-14	3,5-di-F-Φ--CH=C(O)-	-CH_3	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	H	-CH_3	I
5-15	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh s 3-Φ substitucí	--	H	H	1
5-16	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_2	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh kondenzovaný fenylový kruh s 4-Φ substitucí	--	H	H	1
5-17	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	$R^2/R^3/R^4$ spolu s připojenými atomy tvoří (9-amino- fluoren-1- yl)glycin δ-laktam	--	--	H	1
5-18	Φ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	H	H,H	H	2
5-19	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	H	H,H	H	2
5-20	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$·	-CH_3	H	H	H,H	-CH_2Φ	2
5-21	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	H	H,H	2-metoxy-etoxy	2
5-22	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	H	H,H	ethyl	2
5-23	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	ethyl	H,H	H	2
5-24	3,5-di-F-Φ--CH=C(O)-	-CH_3	H	ethyl	H,H	H	2
5-25	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	H	H,benzyl	H	2
5-26	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH_3	R^2/R^5 = ethylen	H	H	-CH_2Φ	1
5-27	cyklopentyl--$CH_2C(O)$-	-CH_3	H	H	H,H	-CH_3Φ	2
5-28	cyklopentyl--$CH_2C(O)$-	-Φ	H	H	H,H	-CH_2Φ	2

Př.	R'	R^1	R^2	R^3	R^4/R^4 (R^4 když n=2)	R^5	n
5-29	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	H	H,H	$-CH_2CH_2\Phi$	2
5-30	cyklopentyl-$CH_2C(O)$-	-Φ	H	H	H,H	$-CH_3CH_2\Phi$	2
5-31	3,4-di-CI-Φ-	$-CH_3$	H	H	H,H	H	2
5-32	cyklopropyl-$CH_2C(O)$-	-Φ	H	H	H,H	$-CH_3$	2
5-33	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	HH	H	H,H, H,H	H	4
5-34	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^1/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh, substituovaný 4-benzylem.	H	H	H	1
5-35	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	$-CH_2\Phi$	H	1
5-36	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	-Φ	$-CH_3$	1
5-37	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	pyrid-2-yl	H	1
5-38	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	pyrid-3-yl	H	1
5-39	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	pyrid-4-yl	H	1
5-40	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	-CH,	R^2/R^3 = kondenzovaný fenylový kruh	--	--	$-CH_3$	0
5-41	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	-Φ (trans)	R^3/R^4 = kondenzovaný fenylový kruh	--	$-CH_3$	1
5-42	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	-Φ (cis)	R^3/R' = kondenzovaný fenylový kruh	-	$-CH_3$	1
5-43	3,5-di-F-Φ--$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	-Φ (trans)	R^3/R^4 = kondenzovaný fenylový kruh	--	H	1

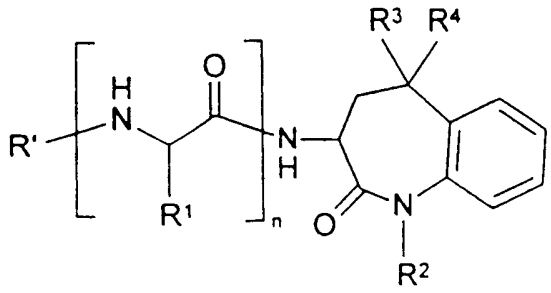
01.12.99

TABULKA 6-1



Př.	R'	R^1	R^2	R^3	Q
6-1	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H
6-2	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	H	F
6-16	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	-Φ	H

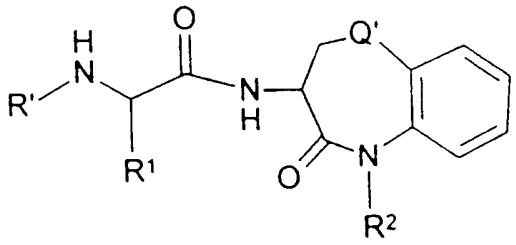
TABULKA 6-2



Př.	R'	n	R^1	R^2	R^3	R^4
6-3	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	0	-	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
6-4	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	1	$-CH_3$	H	H	H
6-5	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	1	$-CH_3$	$-CH_2Φ$	H	H

Př.	R'	n	R^1	R^2	R^3	R^4
6-6	cyklopentyl-$CH_2C(O)$-	0	--	$-CH_3CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
6-7	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	1	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H
6-8	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	0	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	H
6-9	3,5-di-F-Φ-CH=C(O)-	1	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	H
6-13	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	1	$-CH_3$	H	$-CH_3$	$-CH_3$
6-14	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	1	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
6-15	3,5-di-F-Φ-CH(OH)C(O)-	1	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
6-17	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	1	$-CH_3$	$-CH_3CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$

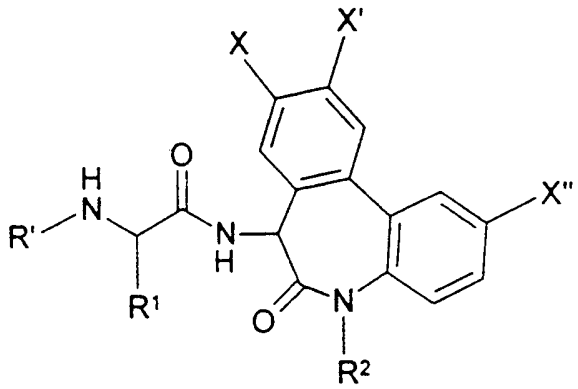
TABULKA 6-3



Př.	R'	R^1	R^2	Q
6-10	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$	O
6-11	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	O
6-12	3,5-di-F-Φ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$	S

01.12.99

TABULKA 7-1



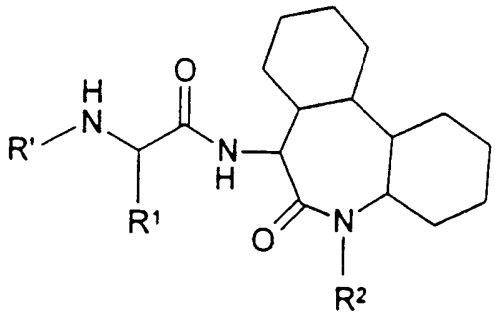
Př.	R'	R¹	R²	X	X'	X"
7-1	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-2	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-3	3,5-di-F-ϕ-C(O)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-4	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	H	H	H
7-5	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-C(CH_3)_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-6	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	H	H	H
7-7	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-C(CH_3)_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-8	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2C(O)OCH_3$	H	H	H
7-9	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2C(O)OH$	H	H	H
7-10	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2C(O)C(CH_3)_3$	H	H	H
7-11	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2$-C(O)-morfolin-4-yl	H	H	H
7-12	$(CH_3)_2CH$-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-13	cyklopentyl-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	H	H	H
7-14	$(CH_3)_3C$-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H

Př.	R'	R¹	R²	X	X'	X''
7-15	cyklopentyl-CH(OH)C(O)-	$-C(CH_3)_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-16	cyklopentyl-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-17	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	H	H	H	H
7-18	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	H	H
7-19	$(CH_3)_2CH$-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	H	H	H
7-20	$(CH_3)_3C$-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-21	2-(ϕ)-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-22	4-ϕ-furazan-3-yl	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H
7-24	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-(CH_2)_4\phi$	H	H	H
7-25	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2$-cyklopropyl	H	H	H
7-26	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_2CF_3$	H	H	H
7-27	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	cyklohexyl	H	H	H
7-28	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	F	H	H
7-29	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	F
7-30	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$	H	F	H
7-31	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_2$-cyklopropyl	H	H	H
7-32	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-(CH_2)_4\phi$	H	H	H
7-33	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$-cyklopropyl	H	H	H
7-34	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_4\phi$	H	H	H
7-35	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	hexyl	H	H	H
7-36	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	H	F	H

01.12.99

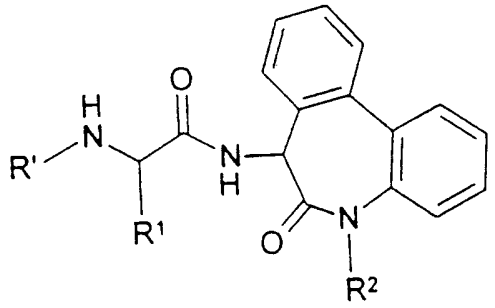
Př.	R'	R¹	R²	X	X'	X"
7-37	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	-CH(CH$_3$)$_2$	-CH$_3$	H	H	F
7-38	3,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	-CH(CH$_3$)$_2$	-CH$_3$	F	H	H
7-39	3,4-di-Cl-ϕ-	-ϕ	-CH$_3$	H	H	H

TABULKA 7-2



Př.	R'	R¹	R²
7-23	3,5-di-F-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$

TABULKA 7C-1



Př.	R'	R¹	R²
7C-1	cyklopentylCH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-2	cyklopentylCH$_2$CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-3	cyklohexylCH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-4	(CH$_3$)$_3$CCH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-5	ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-6	3-Br-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-7	3-F-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-8	3-Cl-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-9	3-CF$_3$-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-10	4-F-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-11	CH$_3$(CH$_2$)$_4$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-12	CH$_3$(CH$_2$)$_3$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-13	3,4-di-F-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-14	cyklopropyl-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-15	cyklopent-1-enyl-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-16	cyklohexyl-CH$_2$CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-17	(CH$_3$)$_2$CHCH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-18	(CH$_3$)$_2$CH=CH(CH$_2$)$_2$CH(CH$_3$)-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-19	ϕC(O)CH$_2$-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-20	2-Cl-ϕ-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$
7C-21	CH$_2$=CHCH$_2$-CH$_2$C(O)-	-CH$_3$	-CH$_3$

01.12.99

Př.	R'	R^1	R^2
7C-22	$CH_3(CH_2)_3C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-23	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-24	thien-2-yl-$(CH_2)_3C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-25	4-NO_2-ϕ-$(CH_2)_3C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-26	2.4-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-27	2.6-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-28	4-$(CH_3)_2CH$-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-29	adamantan-1-yl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-30	cyklohexyl-$(CH_2)_4C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-31	$CH_3SCH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-32	thien-2-yl-$(CH_2)_4C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-33	norbornan-2-yl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-34	3.5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-35	3.5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-36	3.5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_2-cyklopropyl	-CH_3
7C-37	3.5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2-cyklohexyl	-CH_3
7C-38	3.5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-39	3.5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-40	cyklohexyl-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-41	cyklopropyl-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-42	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-43	3-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-44	3.4-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-45	2.4-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$	-CH_3
7C-46	3-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-47	cyklopentyl-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-48	cyklohexyl-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-49	cyklopropyl-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-50	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-51	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-52	3-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-53	4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-54	3.4-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3

Př.	R'	R¹	R²
7C-55	2,4-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3
7C-56	3-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-57	cyklopentyl-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-58	cyklohexyl-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-59	cyklopropyl-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-60	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-61	4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-62	3,4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-63	2,4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_2CH_2cyklohexyl	-CH_3
7C-64	3-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-65	cyklopentyl-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-66	cyklohexyl-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-67	cyklopropyl-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-68	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-69	3-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-70	4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-71	3,4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-72	2,4-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-$(CH_2)_5CH_2F$	-CH_3
7C-73	4-CH_3O-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-74	4-CH_3O-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-75	naft-1-yl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-76	3,4-methylen dioxy-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-77	ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-78	$CH_3(CH_2)_6C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-79	3-HO-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-80	4-CH_3-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-81	4-Cl-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-82	$CH_3CH(\phi)CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-83	4-HO-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-84	3,4,5-tri-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-85	4-CH_3O-ϕ-$CH_2CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-86	$CH_3OC(O)CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-87	ϕ-$CH_2CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3

01.12.99

Př.	R'	R^1	R^2
7C-88	ϕ-CH_2-S-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-89	$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-90	$CH_3OC(O)(CH_2)_6C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-91	indan-2-yl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-92	$CH_3OC(O)(CH_2)_4C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-93	(2-methylbenzofuran-3-yl)$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-94	$CH_3CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-95	$CH_3OCH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-96	4-F-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-97	4-F-ϕ-$OCH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-99	$CH_3CH=CHCH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-100	2,4-di-Cl-ϕ-O-$(CH_2)_3C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-101	2,3-di-Cl-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-102	4-Cl-ϕC(O)-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-103	4-F-ϕ-NHC(O)$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-104	$(ϕ)_2CHNHC(O)CH_2CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-105	2-F-ϕ-CH_2-C(O)-	-CH_3	-CH_3
7C-107	ϕ-NHC(O)$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-108	2,4-di-Cl-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-109	2-NO_2-ϕ-CH_2-C(O)-	-CH_3	-CH_3
7C-110	$CH_3(CH_2)_2CH(ϕ)CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-111	2,4-di-CH_3-ϕ-C(O)$(CH_2)_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-112	2-F-3-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-113	2,4,6-tri-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-114	4-F-2-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-115	2-F-4-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-116	4-HO-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-117	4-CH_3O-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-118	2-CH_3O-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-119	2-Br-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-120	4-(ϕ-CH_2O-)ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-121	4-HO-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-122	$CH_3C(O)CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3

Př.	R'	R¹	R²
7C-123	2-HO-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-124	3.4-di-CH_3O-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-125	4-CH_3O-ϕ(CO)-$CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-126	ϕ(CO)-$CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-127	3-HO-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-128	$CH_3C(O)N(\phi)CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-129	thien-3-yl-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-130	ϕ-$(CH_2)_5C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-131	cyclohexyl-$(CH_2)_3C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-132	2.3.5-tri-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-133	2.4.5-tri-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-134	$CH_2=CHCH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-135	$CH_3S(CH_2)_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-136	3-NO_2-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-137	$(CH_3)_3CNHC(O)CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-138	4-Br-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-139	4-F-ϕC(O)-$CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-140	2-Cl-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-141	4-CH_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-142	3-CH_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-143	3.4-di-Cl-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-144	4-Cl-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-145	3-CH_3-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-146	4-$(CH_3)_2CH$-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-147	4-(ϕ-O)-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-148	$\phi SCH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-149	4-C_2H_5O-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-150	2.5-di-CH_3O-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-151	2-CH_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-152	$(\phi)_2CHCH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-153	$\phi OCH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-154	4-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-155	4-CH_3-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$

01.12.99

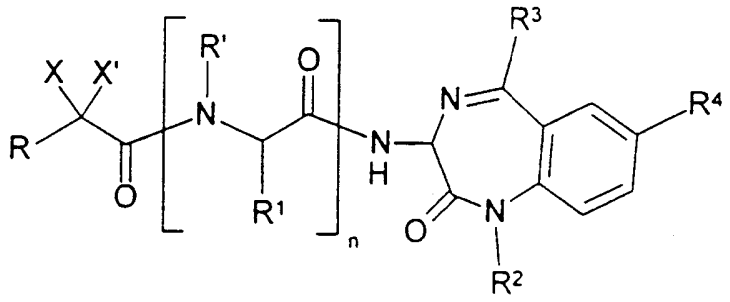
Př.	R'	R¹	R²
7C-156	2-(ϕ-O)-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-157	3-(ϕ-O)-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-158	3,4-di-Cl-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-159	4-F-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-160	3,4,5-tri-CH_3O-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-161	2,4-di-Cl-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-162	thianaften-4-yl – $CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-163	$CH_3OCH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-164	$C_2H_5OCH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-165	ϕ$OCH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-166	3-CH_3O-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-167	4-C_4H_9O-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-168	2-CH_3O-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-169	$(CH_3)_2NC(O)CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-170	3,4-methylen dioxy-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-171	2-Cl-6-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-172	2,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-173	2,3,4,5,6-penta-F-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-174	3,5-di-CF_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-175	3,5-di-CH_3-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-176	4-Cl-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-177	3-Cl-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-178	benzo[b]thien-3-yl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-179	3,5-di-CH_3O-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-180	2,5-di-CH_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-181	2,4,6-tri-CH_3-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-182	4-(ϕ)-ϕ-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-183	$(CH_3)_3COC(O)NH(CH_2)_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-184	*trans*-styryl-$CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-185	$H_2NC(O)(CH_2)_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-186	2-Cl-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3
7C-187	$CH_3CH_2CH_2C(O)$-	-CH_3	-CH_3

Př.	R'	R¹	R²
7C-188	$CH_3CH_2CH=CHCH_2C(O)$- (*trans*)	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-189	$\phi(CH_2)_4C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-190	3-CH_3O-ϕ-$CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-191	4-Cl-ϕ-$CH(CH_3)CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-192	$CH_3CH(CF_3)CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-194	naftalen-1-yl-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-196	2-(CF_3)-ϕ-$C(O)CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-197	$\phi C(O)NHCH(\phi)CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-198	$CH_3CH(=NHOH)CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-199	4-CH_3-ϕ-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-200	4-(C_2H_5-ϕ-O)ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-201	$\phi C(O)CH(\phi)CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-202	4-($HOCH_2$)-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-203	$CF_3(CH_2)_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-204	$(CH_3)_2CHC(O)NHCH(\phi)CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-205	2-CH_3-ϕ-O-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-206	$\phi SO_2CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-207	4-NO_2-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-208	$C_2H_5OCH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-209	2,3-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-210	2,6-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-211	4-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-212	2,5-di-F-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-213	ϕ-$CH_2CH(OH)C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-214	ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-215	4-Cl-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-216	$(CH_3)_2CHCH_2CH(OH)C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-217	4-Br-ϕ-CH(OH)C(O)-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-218	$CH_3CH(OH)C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-219	ϕ-$CH_2CH(OH)C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7C-220	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2C(O)$-	$-CH_3$	$-CH_3$
7-C221	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_3$

01.12.99

Př.	R'	R¹	R²
7-C222	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	-ϕ	$-CH_3$
7-C223	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
7-C224	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	cyklohexyl	$-CH_3$
7-C225	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH(OH)CH_3$	$-CH_3$
7-C226	3,5-di-F-ϕ-$CH_2C(O)$-	thien-2-yl	$-CH_3$
7-C227	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_3$
7-C228	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	-ϕ	$-CH_3$
7-C229	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
7-C230	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	cyklohexyl	$-CH_3$
7-C231	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	$-CH(OH)CH_3$	$-CH_3$
7-C232	thien-2-yl-$CH_2C(O)$-	thien-2-yl	$-CH_3$
7-C233	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_3$
7-C234	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	-ϕ	$-CH_3$
7-C235	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
7-C236	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	cyklohexyl	$-CH_3$
7-C237	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	$-CH(OH)CH_3$	$-CH_3$
7-C238	$(CH_3)_2CHCH_2C(O)$-	thien-2-yl	$-CH_3$
7-C239	ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_3$
7-C240	ϕ-$CH_2C(O)$-	-ϕ	$-CH_3$
7-C241	ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
7-C242	ϕ-$CH_2C(O)$-	cyklohexyl	$-CH_3$
7-C243	ϕ-$CH_2C(O)$-	$-CH(OH)CH_3$	$-CH_3$
7-C244	ϕ-$CH_2C(O)$-	thien-2-yl	$-CH_3$

TABULKA 8-1



R2 = poloha 1; R3 = poloha 5; R4 = poloha 7

Př.	R	R'	X'/X"	R^1	R^2	R^3	R^4	n
8-1	3,5-di-F-ϕ-	-	H,H	--	$-CH_3$	-ϕ	H	0
8-2	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	-ϕ	H	1
8-3	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	H	-ϕ	H	1
8-4	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	piperidin-1-yl	H	1
8-5	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	1
8-6	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	1
8-7	3,5-di-F-ϕ-	$-CH_3$	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-8	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	1
8-9	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	1
8-10	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	NO_2	1
8-11	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	H	1
8-12	3,5-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-13	3,5-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-14	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	3-F-ϕ-	H	1
8-15	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	4-F-ϕ-	H	1
8-16	cyklopentyl	H	OH,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-17	cyklopentyl	H	OH,H	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-18	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	1

01.12.99

Př.	R	R'	X'/X"	R^1	R^2	R^3	R^4	n
8-19	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$CH_2CH(CH_3)_2$	-ϕ	H	1
8-20	3,5-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-21	3,5-di-F-ϕ-	H	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-22	CH_3S-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-23	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-24	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-25	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$	-ϕ	H	1
8-26	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	1-cyklopropyl-methyl	-ϕ	H	1
8-27	3,5-di-F-ϕ-	H	F,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-28	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_3$	-ϕ	H	1
8-29	$(CH_3)_2CH$-	H	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-30	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-31	ϕ-S-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-32	$(CH_3)_2CH$-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-33	ϕ-S-	H	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-34	4-CH_3O-ϕ-CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-35	3-Br-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-36	cyklohexyl-CH_2CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-37	4-CH_3O-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-38	$(CH_3)_2CH$-	H	OH,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-39	$(CH_3)_2CH$-	H	OH,H	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-40	$(CH_3)_3C$-	H	OH,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-41	2-thienyl	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-42	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-43	3-Br-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-44	ϕ-S-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-45	4-CH_3CH_2O-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-46	4-CF_3-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-47	3,5-di-CF_3-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-48	CH_3S-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-49	cyklohexyl	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1

Př.	R	R'	X'/X"	R^1	R^2	R^3	R^4	n
8-50	2.3.4.5.6-penta-F-φ-O-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-51	3-thio-naftalyl	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-52	2.4.6-tri-CH_3-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-53	(4-φ)-φ	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-54	3.4-di-F-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-55	2-thienyl-CH_2CH_2-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-56	$(CH_3)_2CH$-CH_2CH_2-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-57	$CH_3OC(O)CH_2$-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-60	2.6-di-F-φ-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-61	4-F-φ-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-62	2.5-di-F-φ-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-63	2.4.6-tri-F-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-64	2-CF_3-4-F-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-65	CF_3CH_2-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-66	(4-$(CH_3)_2CH$-)φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-67	φ-CH_2-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-68	φ-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-69	4-Cl-φ-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-70	$(CH_3)_2CH$-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-71	2.3.5-tri-F-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-72	CH_3S-CH_2-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-73	$(CH_3)_2CH$-	H	OH.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-74	3-NO_2-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-pyridyl	H	1
8-75	4-CH_3O-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)$-CH_2-	2-pyridyl	H	1
8-76	2-thienyl	H	H.H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)$-CH_2-	2-pyridyl	H	1
8-77	3.5-di-F-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)$-CH_2-	2-pyridyl	H	1
8-78	3-Br-φ-	H	H.H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)$-CH_2-	2-pyridyl	H	1

01.12.99

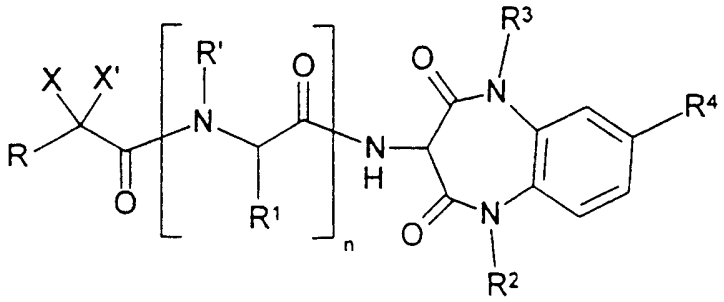
Př.	R	R'	X'/X"	R^1	R^2	R^3	R^4	n
8-79	ϕ-S-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-80	4-CH_3CH_2O-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-81	4-CF_3-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-82	3,5-di-CF_3-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-83	CH_3S-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-84	cyclohexyl	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-85	2,3,4,5,6-penta-F-ϕ-O-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-86	3-thio-naftalyl	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-87	2,4,6-tri-CH_3-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-88	(4-ϕ)-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-89	3,4-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-90	thien-2-yl-CH_2CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-91	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2$-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-92	$CH_3OC(O)CH_2$-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-95	2,6-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-96	4-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-97	2,5-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-98	2,4,6-tri-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-99	2-CF_3-4-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-100	CF_3CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-101	4-$(CH_3)_2CH$-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2-$	2-pyridyl	H	1

Př.	R	R'	X'/X"	R^1	R^2	R^3	R^4	n
8-102	ϕCH_2-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-103	ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-104	4-Cl-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-105	$(CH_3)_2CH$-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-106	2,3,5-tri-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-107	CH_3S-CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-108	$(CH_3)_2CH$-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-109	3-NO_2-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3)_3CC(O)-CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-110	4-CH_3O-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-111	2-thienyl	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-112	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-113	3-Br-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-114	ϕ-S-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-115	(4-CH_3CH_2O)-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-116	CH_3S-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-117	cyklohexyl	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-118	2,3,4,5,6-penta-F-ϕ-O-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-119	3-thio-naftalyl	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-120	ϕ-	H	=O	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-121	2,4,6-tri-CH_3-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1
8-122	(4-ϕ)-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2$-	2-pyridyl	H	1

01.12.99

Př.	R	R'	X'/X"	R^1	R^2	R^3	R^4	n
8-123	3,4-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-124	thien-2-yl-CH_2CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-125	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2$-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-126	$CH_3OC(O)CH_2$-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-129	2,6-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-130	4-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-131	2,5-di-F-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-132	4-$HOCH_2$-ϕ-O-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-133	2,4,6-tri-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-134	2-CF_3-4-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-135	CF_3CH_2-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-136	$(CH_3)_2CH$-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-137	ϕCH_2-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-138	ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-139	4-Cl-ϕ-	H	OH,H	$-CH_3$	$(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-$	2-pyridyl	H	1
8-166	3,5-di-F-ϕ-	H	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1

TABULKA 8-2



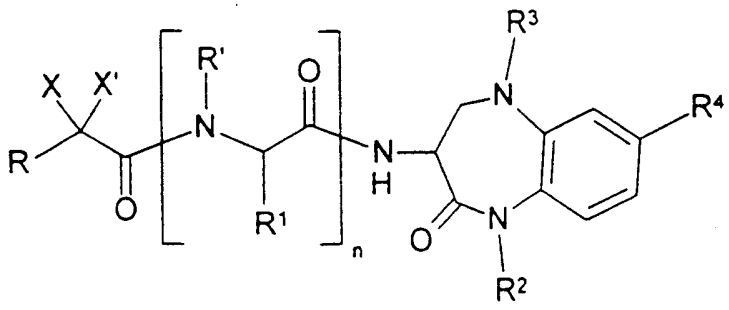
R2 = poloha 1; R3 = poloha 5; R4 = poloha 7

Př.	R	X'/X"	R'	R^1	R^2	R^3	R^4	*n*
8-140	3,5-di-F-ϕ-	OH,H	H	thien-3-yl	$-CH_2C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	H	1
8-141	3,5-di-F-ϕ-	OH,H	H	$-CH_3$	-ϕ	$-CH_3$	H	1
8-142	3,5-di-F-ϕ-	OH,H	H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1
8-146	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	H	1
8-147	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	2-thienyl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	H	1
8-148	cyklopropyl	H,H	H	2-thienyl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	H	1
8-149	cyklopentyl	H,H	H	2-thienyl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	H	1
8-150	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	1
8-151	3,5-di-F-ϕ-	OH,H	H	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	1
8-152	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	1
8-153	cyklopentyl	H,H	H	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	1
8-154	cyklopropyl	H,H	H	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	1
8-155	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	-ϕ	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	1
8-156	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	$-CH_3$	1-cyklopropyl-methyl	1-cyklopropyl-methyl	H	1
8-157	cyklopentyl	H,H	H	$-CH_3$	1-cyklopropyl-methyl	1-cyklopropyl-methyl	H	1
8-158	cyklopentyl	OH,H	H	$-CH_3$	1-cyklopropyl-methyl	1-cyklopropyl-methyl	H	1
8-159	3,5-di-F-ϕ-	H,H	H	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	H	1
8-160	3,5-di-F-ϕ-	OH,H	H	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	H	1

01.12.99

Př.	R	X'/X"	R'	R^1	R^2	R^3	R^4	*n*
8-161	cyklopentyl	H.H	H	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	H	1
8-162	cyklopentyl	OH.H	H	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$	H	1
8-163	3,5-di-F-ϕ-	H.H	H	$-CH_3$	-ϕ	-ϕ	H	1
8-164	cyklopentyl	H.H	H	$-CH_3$	-ϕ	-ϕ	H	1
8-165	cyklopentyl	OH.H	H	$-CH_3$	-ϕ	-ϕ	H	1

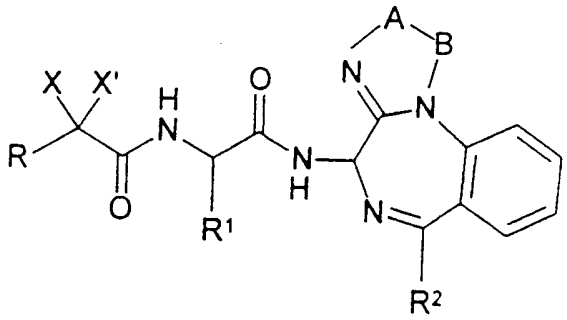
TABULKA 8-3



R2 = poloha 1; R3 = poloha 5; R4 = poloha 7

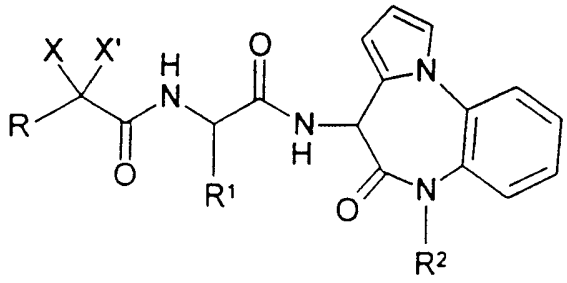
Př.	R	X'/X"	R'	R^1	R^2	R^3	R^4	*n*
8-142	3,5-di-F-ϕ-	OH.H	H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	1

TABULKA 8-4



Př.	R	X'/X"	R^1	R^2	A-B
8-143	3.5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	-ϕ	-CH=CH-
8-144	3.5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	-ϕ	$-CH_2-CH_2-$
8-145	3.5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	-ϕ	-N=CH-

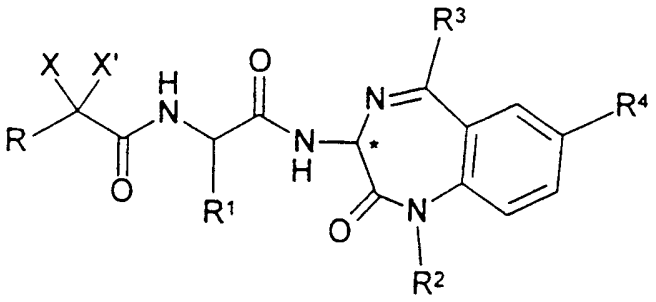
TABULKA 8-5



Př.	R	X'/X"	R^1	R^2
8-167	3.5-di-F-ϕ-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$

01.12.99

TABULKA 8C-1



R2 = poloha 1; R3 = poloha 5; R4 = poloha 7

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
3.4-methylen dioxy-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
2-CH_3O-ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
4-[$(CH_3)_2CH$]ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
CH_3CH_2O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
4-(ϕ-O-)ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
4-CH_3CH_2O-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
2.5-di-CH_3O-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
3.5-di-F-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
2-CH_3-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
$(ϕ)_2CH$-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
ϕ-O-CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
indol-3-yl-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
4-CF_3-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
4-CH_3-ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
4-$HOCH_2$-ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
2-(ϕ-O-)ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
3-(ϕ-O-)ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R,S
3,4-di-Cl-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R,S
4-F-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R,S
CH_3O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R,S
ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-CH_3O-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-(*n*-C_4H_9O)ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-CH_3O-ϕ-CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$(CH_3)_2CH$-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
1-ϕ-tetrazol-5-yl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-(3,4-methylen - dioxy)ϕ-CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
cyklopentyl-CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
cyklopenten-2-yl-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-F-6-Cl-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
cyklohexyl-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,3,4,5,6-penta-F-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3,5-di-CH_3-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-Cl-ϕ	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-Cl-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
benzo[b]thiofen-3-yl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3,5-di-CH_3O-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,5-di-CH_3-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,6-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,4-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
mesityl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S

01.12.99

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. (at *)
ϕ-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3,4-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
trans-styryl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-C(O)CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3CH_2CH=CH- (trans)	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CH_3-ϕ-CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-Cl-ϕ-CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3CH(ϕ)-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CH_3O-ϕ-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3OC(O)CH_2$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕCH_2SCH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3CH_2CH(CH_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3CHCH_2CH_2CH_2$- | $C(O)OCH_3$	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
indan-2-yl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CH_3O-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-Cl-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-CF_3-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CH_3-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,6-di-F-ϕ-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CH_3O-ϕ-CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-CH_3-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-Cl-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-naftyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-Cl-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-CH_3-ϕ-O-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
3.4-methylen. dioxy-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-CH_3O-ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-[$(CH_3)_2CH$]ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-ϕ-O-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-S-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CH_3CH_2O-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2.5-di-CH_3O-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-CH_3-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$(ϕ)_2CH$-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-O-CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
indol-3-yl-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-CF_3-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3.5-di-CF_3-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-(ϕ-O-)ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-(ϕ-O-)ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-F-ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2.4-di-Cl-ϕ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3S-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-F-ϕ-	H.OH	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
4-thionaftenyl	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3CH_2O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-Cl-ϕ-CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3CH_2CH_2CH_2$-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ$CH_2CH_2CH_2$-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
thien-2-yl-CH_2CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3-CH_3O-ϕ-CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3(CH_2)_5$-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	S

01.12.99

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. (at *)
3-HO-φ-CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-HO-φ-CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
3.4.5-CF_3-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
cyclopentyl	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
$CH_3CH(CF_3)$-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2-CH_3-benzofuran-3-yl	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
CH_3-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
cyclopropyl	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
CH_3OCH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
thienyl-$CH_2CH_2CH_2$-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-F-φ-CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-F-φ-O-CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
norbornan-2-yl	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2.3-di-F-φ-	H.OH	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
$CH_3CH=CH$-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2.4-di-Cl-φ-O-CH_2CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2.3-di-Cl-φ-O-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2-F-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2-NO_2-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-$HOCH_2$-φ-O-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2-F-3-CF_3-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2.4.6-tri-CF_3-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-F-2-CF_3-φ	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
CF_3CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2-F-4-CF_3-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-Br-φ-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-F-φ-C(O)CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
2-CH_3-φ-O-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
4-CH_3O-φ-O-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S
φSO_2CH_2-	H.H	-CH_3	-CH_3	-φ	H	S

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
2-CH_3O-ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
2-Br-ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
4-[$(CH_3)_2CH$]ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
CH_2=$CHCH_2$-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
4-HO-ϕ-O-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
CH_3OCH_2-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
2-HO-ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
3,4-di-CH_3O-ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
4-CH_3O-ϕ-C(O)CH_2-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
thien-3-yl	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
$\phi CH_2CH_2CH_2CH_2$-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
2,3,5-tri-F-ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
2,4,5-tri-F-ϕ-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
adamantan-1-yl	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
cyklohexyl-$CH_2CH_2CH_2$-	H,H	-CH_3	-CH_3	-ϕ	H	S
thien-2-yl	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3-CF_3-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3-CH_3-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3-F-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3-Br-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3-Cl-ϕ	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3,4-methylen dioxy-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
ϕ-S-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
3,5-di-CF_3-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
CH_3S-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
ϕ-O-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
cyklohexyl	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S
2,5-di-F-ϕ-	H,H	-ϕ	-CH_3	-ϕ	H	S

01.12.98

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
benzo[b]thiofen-3-yl	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-	=O	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,6-di-F-ϕ-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2,4-di-F-ϕ-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3,4-di-F-ϕ-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3CH_2-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$CH_3(CH_2)_4$-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
thien-2-yl-CH_2CH_2-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕCH_2-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
cyklopentyl	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
CH_3-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
3,4,5-CF_3-ϕ-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
ϕ-CH_2CH_2-	H,H	-ϕ	$-CH_3$	-ϕ	H	S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)ϕ$	-ϕ	H	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ	Cl	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-2-F-ϕ	Br	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)ϕ$	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	thien-2-yl	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-cyklohexyl	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	thien-2-yl	H	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S

01.12.98

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
ϕ-	=O	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
(2-thienyl)-CH_2CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
cyclopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
CH_3CH- | CF_3	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S
CH_3CH- | CF_3	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S

R	X and X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ	Cl	R,S
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-CH_2CF_3	-ϕ	H	R,S

01.12.99

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-CH_2CF_3$	-ϕ	H	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_2C(O)\phi$	-ϕ	H	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thiazolyl	H	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	Cl	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-Cl-ϕ-	Cl	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-thienyl	H	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	cyklohexyl	H	R,S
-ϕ	H,OH	$-CH_3$	$-CH_3$	2-F-ϕ-	Br	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	3-F-ϕ-	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2\phi$	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	4-*t*-butyl-$CH_2\phi$	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-cyklohexyl	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	3,3-dimethyl-butyl	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	$CH_3OC(O)$-$CH(\phi)$-	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	2-ethyl-butyl	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	cyklohexyl-methyl	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	2-ϕ-ethyl-	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	3-ϕ-propyl-	-ϕ	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	2-(N-phthalimidyl) ethyl	-ϕ	H	R,S

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	**2-bifenyl** methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	2-tetrahydro-furanyl-methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	2-(1,4-benzo-dioxanyl) methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	3-(5-chlor - benzo[b]thien -yl)methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	3,3-dimethyl-2-oxo-propyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	5-benzofuraz-anylmethyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	3-(φ-O)-propyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	6-(2-CF_3-**chinolinyl)** methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	2-methylbutyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	ethyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	3-pyridyl-methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	2-oxo-2-(N-indolinyl)-ethyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	4-(3,5-di-methyl-isoxazolyl) methyl	-φ	H	R,S
3,5-di-F-φ-	H,H	$-CH_3$	2-CH_3O-ethyl	-φ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_2φ$	-φ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	(4-*t*-butyl-) $CH_2φ$	-φ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-cyklohexyl	-φ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	3,3-dimethyl-butyl	-φ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	isopropyl	-φ	H	R,S

01.12.99

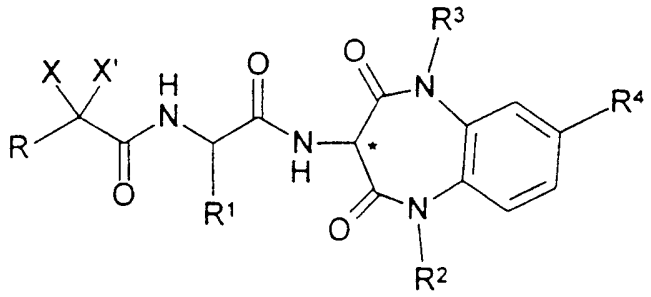
R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	$CH_3OC(O)$-$CH(\phi)$-	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2-ethyl-butyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	cyklohexyl-methyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2-ϕ-ethyl-	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	3-ϕ-propyl-	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2-(N-ftalimidyl) ethyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2-bifenyl methyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	3-(5-chloro-benzo[b]thien-yl)methyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	3,3-dimethyl-2-oxo-butyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	5-benzofuraz-anylmethyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	3-(ϕ-O)-propyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	6-(2-CF_3-chinolinyl) methyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	cyklopropyl-methyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2-methyl-butyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	ethyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	4-(3,5-di-methyl-isoxazolyl) methyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	propyl	-ϕ	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2-CH_3O-ethyl	-ϕ	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	$-CH_2\phi$	-ϕ	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	(4-*t*-butyl)-$CH_2\phi$	-ϕ	H	R,S

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2$-cyklohexyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	3.3-dimethyl-butyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	isopropyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	$CH_3OC(O)$-CH(ϕ)-	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	2-ethyl-butyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	cyklohexyl-methyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	3-ϕ-propyl-	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	2-bifenyl methyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	3-(5-chlor-benzo[b]thien-yl)methyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	3.3-dimethyl-2-oxo-butyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	5-benzofuraz-anylmethyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	3-(ϕ-O)-propyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	6-(2-CF_3-chinolinyl) methyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	cyklopropyl-methyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	2-methyl-butyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	ethyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	4-(3.5-di-methyl-isoxazolyl) methyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	propyl	-ϕ	H	R.S
CF_3CH_2-	H.H	$-CH_3$	2-CH_3O-ethyl	-ϕ	H	R.S
N-pyrrolidinyl	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S
2-Cl-ϕ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-ϕ	H	R.S

01.12.98

R	X a X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
2-thienyl	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
3-CF_3-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
4-CH_3-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
4-CH_3O-φ-CH_2-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
3.5-di-F-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
3-CH_3-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
3-F-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
3-Br-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
4-Cl-O-φ-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
2-naphthyl	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S
3-CH_3-φ-O-	H.H	$-CH_3$	$-CH_3$	-φ	H	R.S

TABULKA 8C-2



R2 = poloha 1; R3 = poloha 5; R4 = poloha 7

R	X/X'	R^1	R^2	R^3	R^4	Iso. *)
2-thienyl	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
3,5-di-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
3-F-ϕ-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
CH_3S-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
ϕ-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
ϕ-	=O	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
2-thienyl-CH_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
cyklopentyl	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
$CH_3CH(CF_3)$-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
CF_3CH_2-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
$(CH_3)_2CH$-	H,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
$(CH_3)_2CHCH_2$-	OH,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S
ϕ-	OH,H	$-CH_3$	2,2-di-CH_3-propyl	2,2-di-CH_3-propyl	H	R,S

Do rozsahu tohoto vynálezu také patří prodrogy sloučenin vzorce I, jak jsou definovány shora, včetně acylovaných forem alkoholů a thiolů, aminaly na jedné či více aminoskupinách a podobně.

Podrobný popis vynálezu

Jak bylo shora uvedeno, tento vynález se týká sloučenin, které inhibují uvolňování β-amyloidních peptidů a/nebo jejich syntézu a v souladu s tím mají použití při léčení Alzheimerovy choroby. Nicméně, před podrobným popsáním tohoto vynálezu je třeba napřed definovat následující termíny.

Definice důležitých termínů

Termín "β-amyloidní peptid" znamená peptid, který obsahuje 39-43 aminokyselin, má molekulovou hmotnost asi 4,2 kD a který je v podstatě homologní s formou proteinů, popsanou Glennerem, et al.[1] včetně mutací a post-translačních modifikací normálního β-amyloidního peptidu. V jakékoliv formě je β-amyloidní peptid přibližně 39-43 aminokyselinový fragment většího glykoproteinu, který napíná membrány, a který je nazýván prekursor β-amyloidního proteinu (APP). Jeho 43-aminokyselinová sekvence je:

1 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr

11 Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe

21 Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala

31 Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val

41 Ile Ala Thr (SEQ ID NO: 1)

nebo sekvence, která je v podstatě homologní s touto.

"Alkyl" znamená jednovazné alkylové skupiny, výhodně s 1 až 10 uhlíkovými atomy a ještě výhodněji s 1 až 6 uhlíkovými atomy. Tento termín znamená například skupiny jako methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, n-hexyl, a podobně.

"Substituovaný alkyl" znamená alkylovouskupinu, výhodně od 1 do 10 uhlíkovými atomy, která má od 1 do 5 substituentů a výhodně 1 až 3 substituenty, vybrané ze souboru do kterého patří výlučně alkoxy, substituovaný alkoxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný cykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminoacyl, aminoacyloxy, kyan, halogen.gen, hydroxyl, karboxyl, karboxylalkyl, thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, heterocyklický substituent, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-substituovaný alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-substituovaný alkyl, $-SO_2$-aryl, $-SO_2$-heteroaryl, a mono- a di-alkylamino, mono- a di-(substituovaný alkyl)amino, mono- a di-arylamino, mono- a di-heteroarylamino, mono a di-heterocyklický substituent amino, a unsymmetric di-substituované aminy, které mají různé substituenty vybrané ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent.

"Alkylen" znamená dvojvazné alkylenové skupiny, výhodně s 1 do 10 uhlíkovými atomy a ještě výhodněji 1 až 6 uhlíkovými atomy. Tento termín znamená například skupiny jako methylen ($-CH_2-$), ethylen ($-CH_2CH_2-$), isomery propyleny (např., $-CH_2CH_2CH_2-$ a $-CH(CH_3)CH_2-$) a podobně.

01.12.99

"Substituovaný alkylen" znamená alkylenovou skupinu, výhodně s 1 až 10 uhlíkovými atomy, která má 1 až 3 substituenty vybrané ze souboru, do kterého patří výlučně alkoxy, substituovaný alkoxy, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminoacyl, aminoacyloxy, kyan, halogen.gen, hydroxyl, karboxyl, karboxylalkyl. thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, aryl, heteroaryl, heterocyklický substituent, nitro. a mono- a di-alkylamino, mono- a di-(substituovaný alkyl)amino, mono a di-arylamino, mono- a di-heteroarylamino, mono- a di-heterocyklický substituent amino, a unsymmetric di-substituovaný amines having different substituenty vybrané ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent. Dále je třeba uvést, že mezi tyto substituované alkylenové skupiny patří takové, jejichž 2 substituenty na alkylenové skupině tvoří jeden nebo více cykloalkylových, arylových, heterocyklických nebo heteroarylových skupin, kondenzovaných k alkylenové skupině. Výhodně tyto kondenzované cykloalkylové skupiny obsahují 1 až 3 kondenzované kruhové systémy.

"Alkenylen" znamená dvojvazné alkenylenové skupiny výhodně s 2 až 10 uhlíkovými atomy a ještě výhodněji 2 až 6 uhlíkovými atomy. Tento termín znamená například skupiny jako ethenylen (-CH=CH-), the propenylen isomery (např., $-CH_2CH=CH-$ a $-C(CH_3)=CH-$) a podobně.

"Substituovaný alkenylen" znamená alkenylenovou skupinu, výhodně se 2 až 10 uhlíkovými atomy, která má 1 až 3 substituenty vybrané ze souboru do kterého patří výlučně alkoxy, substituovaný alkoxy, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminoacyl, aminoacyloxy, kyan, halogen.gen, hydroxyl, karboxyl, karboxylalkyl, thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, aryl, heteroaryl, heterocyklický substituent, nitro, a mono- a di-

alkylamino, mono- a di-(substituovaný alkyl)amino, mono- a di-arylamino, mono- a di-heteroarylamino, monoand di-heterocyklický substituent amino, a asymmetrické disubstituované aminy s různými substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent. Kromě toho patří mezi substituované alkylenové skupiny ty, které mají 2 substituenty na alkylen skupině nakondenzované, takže tvoří jeden nebo více cykloalkylových, arylových, heterocyklických nebo heteroarylových skupin kondenzovaných k alkylenové skupině.

"Alkaryl" znamená -alkylen-aryl skupiny, výhodně s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkylenové části a s 6 až 10 uhlíkovými atomy v arylové části. Příklady těchto alkarylových skupin mohou být například benzyl, fenethyl a podobně.

"Alkoxy" znamená skupinu "alkyl-O-". Výhodné alkoxy skupiny jsou například methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, 1,2-dimethylbutoxy a podobně.

"Substituovaný alkoxy" znamená skupinu "substituovaný alkyl-O-" kde substituovaný alkyl má význam definovaný shora.

"Alkylalkoxy" znamená skupinu "-alkylen-O-alkyl" tedy například methylenmethoxy ($-CH_2OCH_3$), ethylenmethoxy ($-CH_2-CH_2OCH_3$), n-propylen-iso-propoxy ($-CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)2$), methylen-t-butoxy ($-CH_2-O-C(CH_3)3$) a podobně.

01.12.98

"Alkylthioalkoxy" znamená skupinu "-alkylen-S-alkyl" tedy například methylenthiomethoxy ($-CH_2SCH_3$), ethylenthiomethoxy ($CH_2CH_2SCH_3$), n-propylen-thio-iso-propoxy ($-CH_2CH_2-$ $-CH_2SCH(CH_3)3$), methylenthio-t-butoxy ($-CH_2SC(CH_3)3$) a podobně.

"Alkenyl" znamená alkenyl skupiny výhodně která má od 2 do 10 uhlíkových atomů a ještě výhodněji 2 až 6 uhlíkových atomů a má alespoň 1 a výhodně 1-2 místa alkenylového nenasycení. Výhodně patří mezi alkenyly ethenyl ($-CH=CH_2$), n-propenyl ($-CH_2CH=CH_2$), iso-propenyl ($-C(CH_3)=CH_2$) a podobně.

"Substituovaný alkenyl" znamená alkenylskupinu, jak je shora definována, která má od 1 do 3 substituentů, vybraných ze souboru, do kterého patří výlučně alkoxy, substituovaný alkoxy, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminoacyl, aminoacyloxy, kyan, halogen.gen, hydroxyl, karboxyl, karboxylalkyl, thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, aryl, heteroaryl, heterocyklický substituent, nitro, -SO-alkyl, -SO-substituovaný alkyl, -SO-aryl, -SO- -heteroaryl, -SO,-alkyl, -SO,-substituovaný alkyl, -SO,-aryl,-SO_2- -heteroaryl, a mono- a di-alkylamino, mono- a di-(substituovaný alkyl)amino, mono- a di-arylamino, mono- a di-heteroarylamino, mono- a di-heterocyklický substituent amino a asymmetrické disubstituované aminy, které mají různé substituenty, vybrané ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent.

"Alkinyl" znamená alkinyl skupiny výhodně která má od 2 do 10 uhlíkových atomů a ještě výhodněji 2 až 6 uhlíkových atomů a má alespoň 1 a výhodně 1-2 místa alkinylového nanasycení. Výhodné alkinylové skupiny jsou ethinyl ($-CH\equiv CH_2$), propargyl ($-CH_2C\equiv CH$) a podobně.

"Substituovaný alkinyl" znamená alkinylovou skupinu, jak byla definována shora, která má od 1 do 3 substituentů vybraných ze souboru, do kterého patří výlučně alkoxy, substituovaný alkoxy, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminoacyl, aminoacyloxy, kyan. halogen.gen, hydroxyl, karboxyl, karboxylalkyl, thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, aryl, heteroaryl, heterocyklický substituent, nitro, -SO-alkyl, -SO-substituovaný alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl. $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-substituovaný alkyl, $-SO_2$-aryl, $-SO_2$-heteroaryl, a mono- a di-alkylamino, mono- a di-(substituovaný alkyl)amino, mono- a di-arylamino, mono- a di-heteroarylamino. mono- a di-heterocyklický substituent amino, a asymetrické disubstituované aminy, které mají různé substituenty, vybrané ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent.

"Acyl" znamená skupiny alkyl-C(O)-, substituovaný alkyl-C(O)-, cykloalkyl-C(O)-, substituovaný cykloalkyl-C(O)-, aryl-C(O)-, heteroaryl-C(O)- a heterocyklický substituent-C(O)- kde alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent mají význam definovaný zde.

"Acylamino" znamená skupinu -C(O)NRR kde každý ze substituentů R je nezávisle vodík, alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl nebo heterocyklický substituent, přičemž alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent mají význam, jak je zda definován.

"Aminoacyl" znamená skupinu -NRC(O)R kde každý R je nezávisle vodík, alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl či

01.12.99

heterocyklický substituent kde alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent jsou definovány shora.

"Aminoacyloxy" znamená skupinu -NRC(O)OR kde každeý R je nezávisle vodík, alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl nebo heterocyklický substituent přičemž alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent mají význam, který je zde definován.

"Acyloxy" znamená skupiny alkyl-C(O)O-, substituovaný alkyl-C(O)O-, cykloalkyl-C(O)O-, aryl-C(O)O-, heteroaryl-C(O)O- a heterocyklo-C(O)O přičemž alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, a heterocyklický substituent mají význam, který je zde definován.

"Aryl" znamená nenasycenou aromatickou karbocyklickou skupinu s 6 až 14 uhlíkovými atomy, která má jeden kruh (např. fenyl) nebo více kondenzovaných (spojených) kruhů (např. nafyl nebo antryl). Výhodné aryly jsou fenyl, naftyl a pod.

Pokud není jinak vymezeno definicí pro arylový substituent, mohou být arylové skupiny popřípadě substituované 1 až 5 substituenty vybrané ze souboru, do kterého patří acyloxy, 1 až 5 a výhodně 1 až 3 substituenty vybrané ze souboru do kterého patří hydroxy, acyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkinyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkoxy, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, acylamino, alkaryl, aryl, aryloxy, azido, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, heterocyklický substituent, aminoacyloxy, oxyacylamino, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, -SO-alkyl, -SO-substituovaný alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-substituovaný alkyl, $-SO_2$-aryl,

-SO_2-heteroaryl, trihalogenmethyl, mono- a di-alkylamino, mono- a di(substituovaný alkyl)amino, mono- a di-arylamino, mono- a di-heteroarylamino, mono- a di-heterocyklickloamino a asymetrické disubstituované aminy s různými substituenty, které jsou vybrané ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent a podobně. Výhodné substituenty jsou alkyl, alkoxy, halogen, kyan, nitro, trihalogenmethyl a thioalkoxy.

"Aryloxy" znamená skupinu aryl-O- kde arylová skupina je definována shora a zahrnuje popřípadě substituované arylové skupiny, jak jsou shora definovány.

"Karboxyalkyl" znamená skupinu "-C(O)Oalkyl" kde alkyl je shora definován.

"Cykloalkyl" znamená cyklické alkylové skupiny se 3 až 12 uhlíkovými atomy, které mají jeden cyklický kruh nebo několik kondenovaných kruhů. Mezi tyto cykloalkylové skupiny patří například struktury s jedním kruhem jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklooktyl a podobně nebo struktury s několika kruhy jako je adamantanyl a podobně.

"Substituovaný cykloalkyl" znamená cykloalkylové skupiny které mají od 1 do 5 (výhodně 1 až 3) substituentů vybraných ze souboru do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen., nitroskupina, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně.

01.12.99

"Cykloalkenyl" znamená cyklické alkenylové skupiny, které mají od 4 do 8 uhlíkových atomů a jeden kruh s alespoň jedním místem nenasycení v kruhu.

Příklad použitelných cykloalkenylových skupin jsou cyklobut-2-enyl, cyklopent-3-enyl, cyklookt-3-enyl a podobně.

"Substituovaný cykloalkenyl" znamená cykloalkenylové skupiny, které mají 1 až 5 substituentů vybraných ze souboru do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl. alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyan, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně.

"Halogen " nebo "halo" znamená fluor, chlor, brom a jod a výhodně je to buď fluor nebo chlor.

"Heteroaryl" znamená aromatickou karbocyklickou skupinu, které má 1 až 15 uhlíkových atomů a 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru, do kterého patří kyslík, dusík a síra uvnitř alespoň jednoho kruhu (pokud je v substituentu více než jeden kruh).

Pokud není jinak vymezeno definicí pro určitý heteroarylový substituent, mohou být heteroarylové skupiny popřípadě substituované 1 až 5 substituenty vybranými ze souboru do kterého patří výlučně alkyl, substituovaný alkyl. alkoxy, substituovaný alkoxy, aryl, aryloxy, halogen., nitro, heteroaryl, thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, thioaryloxy, trihalogenmethyl a podobně. Tyto heteroarylové skupiny mohou mít jeden kruh (např. pyridyl nebo furyl) nebo více

kondenzovaných kruhů (např. indolizinyl nebo benzothienyl). Výhodné heteroaryly jsou pyridyl, pyrrolyl a furyl.

"Heterocyklo" nebo "heterocyklický substituent" znamená jednovaznou nasycenou nebo nenasycenou skupinu, které má jeden kruh nebo několik kondenzovaných kruhů s 1 až 15 uhlíkovými atomy a s 1 až 4 heteroatomy vybranými ze souboru, do kterého patří dusík síra nebo kyslík jako součást kruhu.

Pokud není definováno pro určitý heterocyklický substituent jinak, může mít heterocyklický substituent popřípadě substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze souboru, do kterého patří výlučně alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, aryl, aryloxy, halogen, nitro, heteroaryl, thiol, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, thioaryloxy, trihalogenmethyl a podobně. Takovýto heterocyklický substituent může mít jeden kruh nebo více kondenzovaných kruhů. Mezi výhodné heterocykly patří morfolino, piperidinyl a podobně.

Příklady dusíkatých heterocyklů a heteroarylů jsou, kromě jiných, pyrrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, indazol, purin, chinolizin, isochinolin, chinolin, fthalazin, naftylpyridin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, pteridin, karbazol, karbolin, phenantridin, akridin, fenantrolin, isothiazol, fenazin, isoxazol, fenoxazin, phenothiazin, imidazolidin, imidazolin, piperidin, piperazin, indolin, morfolino, piperidinyl, tetrahydrofuranyl a podobně včetně heterocyklů, obsahujících N-alkoxy-dusík.

"Oxyacylamino" znamená skupinu -OC(O)NRR kde každé R je nezávisle hydrogen, alkyl, substituovaný alkyl, aryl,

01.12.99

heteroaryl nebo heterocyklický substituent kde alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický substituent mají význam definovaný shora..

"Thiol" znamená skupinu -SH.

"Thioalkoxy" znamená skupinu -S-alkyl.

"Substituovaný thioalkoxy" znamená skupinu -S-substituovaný alkyl.

"Thioaryloxy" znamená skupinu aryl-S- kde arylová skupina má význam definovaný shora včetně popřípadě substituovaných arylových skupin, které jsou také definovány shora.

"Thioheteroaryloxy" znamená skupinu heteroaryl-S- ve které heteroaryl skupina je definována shora včetně popřípadě substituovaných arylových skupin, jak je shora uvedeno.

Stejně jako u všech shora uvedených skupin, které obsahují 1 nebo více substituentů, je třeba rozumět, že pokud skupina obsahuje jeden nebo více substituentů, nejsou to takové substituenty nebo skelety, které jsou stericky nevhodné a/nebo jejichž syntéza je neuskutečnitelná.

"Farmaceuticky přijatelná sůl" znamená farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I, které jsou odvozeny od velkého počtu organických a anorganických iontů, které jsou v oboru velmi dobře známé a mezi které patří např. sodík, draslík, vápník, hořčík amoniový kationt, tetraalkylamoniový kationt a pod. Pokud molekula obsahuje zásadité funkce, může jít o soli s organickými

nebo anorganickými kyselinami, tedy např. o hydrochlorid, hydrobromid, vinan, mesylát, octan, maleát, šťavelan a pod. Pokud jsou tyto soli farmaceuticky přijatelné.

Termín "chránící skupina" nebo "blokující skupina" znamená jakoukoliv skupinu, která pokud je navázána na jeden nebo více hydroxylů, amino nebo karboxylových skupin sloučeniny podle vynálezu (včetně meziproduktů jako jsou aminolaktamy, aminolaktony atd.) zabraňuje reakcím z těchto skupin a která chrání skupinu před přesmykem, přemístěním běžnými chemickými nebo enzymatickými postupy. Konkrétně odstranitelné blokující skupiny, které se používají, mohou být různé a žádná konkrétní skupina není kritická, nicméně výhodné odstranitelné skupiny blokující hydroxyl jsou např. allyl, benzyl, acetyl, chloracetyl, thiobenzyl, benzylidin, fenylacyl, t-butyl-difenylsilyl, a jakákoliv další skupina, která může být chemicky zavedena na hydroxylovou funkci a potom selektivně odstraněna buď chemickým nebo enzymatickým postupem za podmínek přijatelných pro produkt z hlediska jeho chemické povahy.

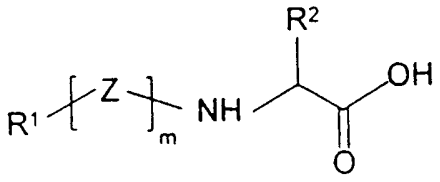
Výhodnou odstranitelnou skupinou blokující aminoskupinu je např. t-butyloxykarbonyl (t-BOC), benzyloxykarbonyl (CPZ) apod. které jsou odstranitelné za běžných podmínek, přijatelných pro produkt z hlediska jeho chemické povahy.

Výhodnými skupinami, které chrání karboxylovou skupinu, jsou estery jako např. methyl, ethyl, propyl, terc.butyl a tak pod., které mohou být odstraněny hydrolýzou za podmínek přijatelných pro produkt z hlediska jeho chemické povahy.

Příprava sloučenin

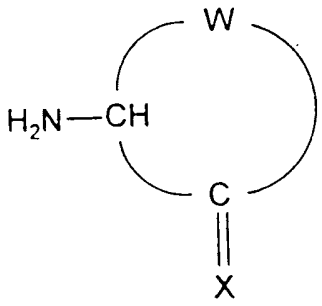
01.12.99

Pokud n je 1 nebo 2, lze sloučeniny vzorce I snadno připravit běžnou amidací karboxylové kyseliny, jak je znázorněno v reakci (1), která je dál vedena, přičemž n je 1:



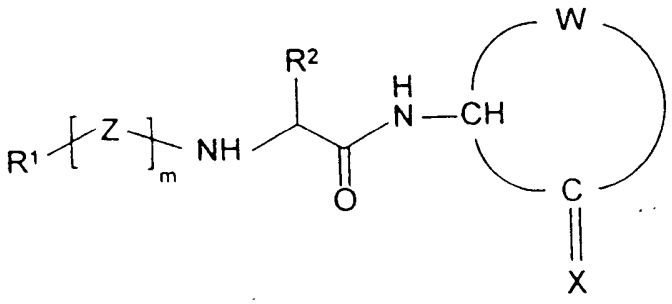
1

+



2

(reakce 1)



3

kde R^1, R^2, W, X, Z a m jsou definovány shora. Reakce se vede za běžných podmínek s použitím alespoň stechiometrického množství karboxylové kyseliny 1 a aminu 2. Reakce se provádí obvyklou peptidovou syntézou a syntetickými metodami, které se při ní používají, a kterými může být také připravena sloučenina 3, která je sloučeninou vzorce I shora. Tak např. lze použít známých činidel jako jsou karbodiimidy s nebo bez použití známých přísad jako je např. N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxytriazol, atd., který může pomáhat reakci. Reakce se provádí obvykle inertním aprotickém polárním rozpouštědlem jako je dimethylformamid, dichlormethan, chloroform, acetonitril, tetrahydrofuran apod. Alternativně se dá v reakci (1) použít halogenid sloučeniny 1 a v tomto případě se obvykle pracuje za přítomnosti vhodné báze, která pohlcuje vznikající kyselinu v průběhu reakce. Vhodnými zásadami jsou např. triethylamin diizopropyethylamin N-methylmorfolin apod.

Pokud n = 0, lze sloučeniny vzorce I připravit N-substitucí sloučeniny 2. Tak např. když m = 0 a n = 0, N-arylační reakce na sloučenině 2 vede ke sloučenině vzorce I. Pokud m = 1 a n = 0, reakce sloučeniny 2 s derivátem kyseliny octové, znázorněným vzorcem R^1-T-CH_2-COOH, také vede ke sloučeninám vzorce I. Obě reakce jsou dále popsány.

N-arylační reakce na sloučenině 2 vede ke sloučenině vzorce I. Pokud m = 1 a n = 0, reakce sloučeniny 2 s derivátem kyseliny octové, znázorněným vzorcem R^1-T-CH_2-COOH, také vede ke sloučeninám vzorce I. Obě reakce jsou dále popsány.

<u>Syntézy výchozích karboxylových kyselin</u>

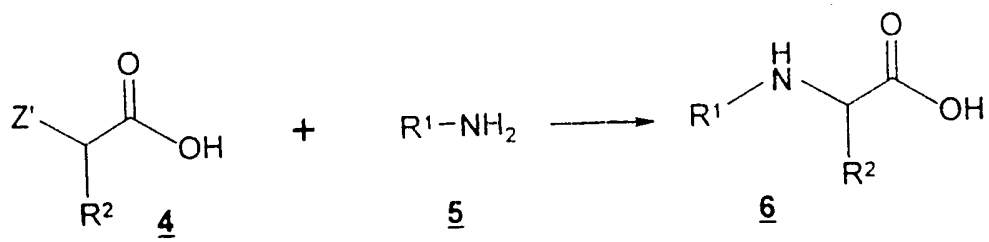
01.12.99

Karboxylové kyseliny 1 se dají připravit několika různými syntetickými cestami, přičemž konkrétní cesta se volí podle snadnosti přípravy sloučeniny, obchodní dostupnosti výchozích materiálů, pokud m je nula nebo jedna, přičemž je n = 0 nebo 2, atd.

A. Syntéza karboxylových kyselin

Pokud m = 0 a n = 1, první syntetická metoda spočívá v zavedení skupiny R^1 do aminokyseliny $NH_2CH(R^2)COOH$ nebo jejího esteru.

Zavedení skupiny R^1 do aminokyselin $NH_2CH(R^2)COOH$ nebo jejich esterů se dá provádět několika způsoby. Tak např. známým způsobem je působení halogenidu kyseliny octové na primární aminovou formu aminokyseliny, jak je znázorněno v reakci (2):



(reakce 2)

kde R^1 a R^2 jsou definovány shora a Z' je halogenová skupina, např. chlór nebo bróm. Alternativně lze použít jiné odštěpitelné skupiny než halogenové, jako např. triflátové a podobně. Kromě toho lze k této reakci použít vhodně estery 4.

Jak bylo shora uvedeno, reakce 2 umožňuje spojit vhodnou halogenovanou octovou kyselinu 4 s primárním aminem 5

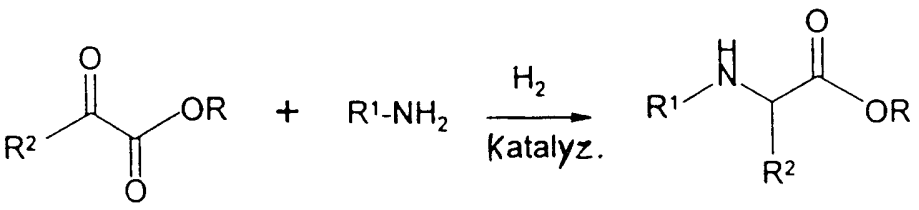
za podmínek, které vedou ke vzniku aminokyseliny 6. Tato reakce je např. popsaná Yatesem et al.14 a provádí se kombinací zhruba stechiometrických množství halogenooctové kyseliny 4 s primárním aminem 5 ve vhodném inertním rozpouštědle jako je voda dimethylsulfoxid (DMSO) apod. Reakce se provádí v přebytku vhodné zásady jako je např. hydrogenuhličitan sodný, hydroxid sodný, atd., aby se pohlcovala kyselina, která vzniká při reakci. Reakce se výhodně provádí při teplotě asi 25 °C do asi 120 °C dokud není ukončena, což se obvykle projeví v průběhu 1 až asi 24 hod. Tato reakce je dále popsána v US patentu č. 3 598 859, který je zde začleněn do popisu formou odkazu v celém rozsahu. Po ukončení reakce se získá aminokyselina 6 obvyklými metodami včetně srážení chromatografie filtrace apod.

V reakci 2 se všechny reakční složky (halogenovaná kyselina octová 4, primární amin 5 a alkohol 6) dají získat jako známé a v oboru snadno a komerčně dostupné sloučeniny.

V alternativním provedení se může ke skupině R^1 napojit ester alaninu (nebo i ester jiné vhodné aminokyseliny) obvyklou N-arylací. Příklad. v stechiometrickém poměru nebo v přebytku esteru aminokyseliny se může rozpustit ve vhodném rozpouštědle druhá reakční složka, kterou je sloučenina halogen-R^1, Z´-R^1, kde Z´je halogenová skupina jako např. chlór nebo bróm a R´ je definováno shora. Reakce se provádí v přítomnosti přebytku zásady jako je např. hydroxid sodný, aby se pohltila vznikající kyselina. Reakce se obvykle provádí při teplotě 15 °C do asi 250 °C a je ukončena asi za 1 až 24 hod. Poté co je reakce ukončena, získá se nesubstituovaný ester aminokyseliny běžnými způsoby včetně chromatografie, filtrace apod. Tento ester se pak hydrolyzuje obvyklými metodami, aby se získala karboxylová kyselina 1 pro použití v reakci 1.

01.12.99

Podle dalšího provedení se esterifikují aminokyseliny vzorce I, který je uvedený shora, které mohou být připraveny redukční aminací vhodných piruvátových esterů způsobem ilustrovaným v reakci 3, která je uvedena dále.



7 5 8 (reakce 3)

kde R je obvykle alkylová skupina a R^1 a R^2 jsou definovány shora.

V reakci 3 se uvádí do kontaktu zhruba stechiometrické množství piruvátového esteru 7 a aminu 5 v inertním rozpouštědle jako je metanol, etanol apod. a reakční roztok se zpracovává za podmínek, které jsou vhodné pro tvorbu iminu (nejsou znázorněny). Vzniklý imin se par redukuje za běžných podmínek vhodným redukčním činidlem jako je kyanborohydrid sodný, H_2/paladium na uhlíku apod., čímž se tvoří n-substituovaný ester 8 aminokyseliny. V konkrétním výhodném provedení je redukčním činidlem H_2/paladium na uhlíku, přičemž toto redukční činidlo se přidává přímo k reakční směsi, což umožní redukovat imin in situ v jedné reakční nádobě a tak získat N-substituovaný ester 8 aminokyseliny.

Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi 20 °C do asi 80 °C při tlaku od 1 do 10 atmosfér, dokud není reakce dokončena, což se obvykle stane v průběhu 1 až asi 24 hodin. Poté co je reakce ukončena, získá se N-substituovaný ester

aminokyseliny obvyklými metodami včetně chromatografie, filtrace apod.

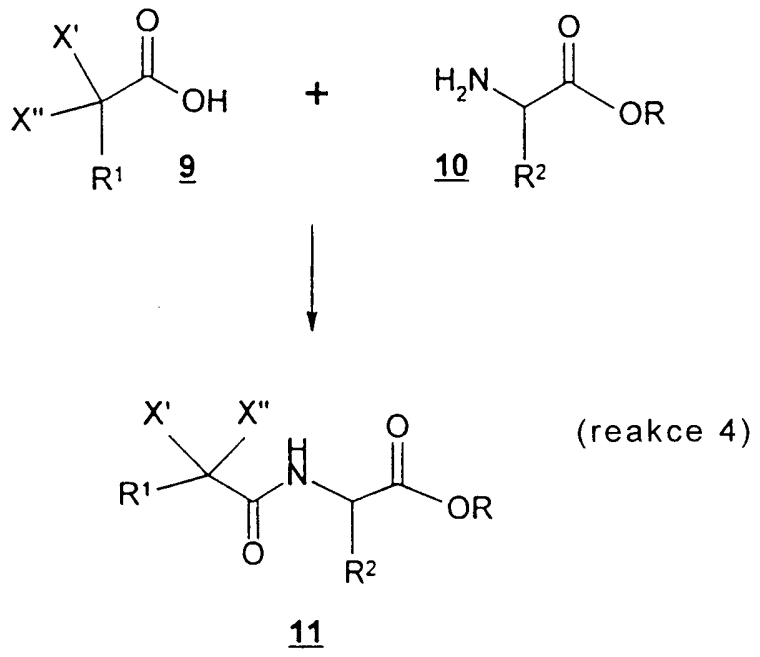
Následná hydrolýza esteru 8 vede k odpovídajícímu derivátu karboxylové kyseliny 1, který se dá použít v reakci 1 uvedené shora.

Sloučeniny, ve kterých m je 0 a n jsou 2 se běžně mohou vyrobit působením jiné aminokyseliny (např. $NH_2CH(R^2)(COR)$, kde R je obvykle alkylová skupina) na aminokyselinu získanou shora (tj. $R^1NHCH(R^2)COOH$), čímž vznikají estery analogické kyselině 1, které se pak známým způsobem deesterifikují, což poskytne analog sloučeniny 1.

Alternativně se může ester jako je například $H_2NCH(R)2C(O)NHCH(R^2)COOR)$,. kde každé R^2 má nezávisle význam definovaný shora a R je obvykle alkylová skupina, napřed připravit o osobě známou peptidovou syntézou, přičemž pak se dá provést n-substituce způsobem, popsaným shora a následně se provede deesterifikace, čímž se získají analogy karboxylových kyselin dna, kde n=2.

Pokud n = 1 a m = 1 , jako první se provede reakce derivátu kyseliny octové s primárním aminem esterifikované aminokyseliny, jak je znázorněno v dále uvedené reakci 4:

01.12.99



(reakce 4)

Kde R je obvykle alkylová skupina a R^1 a R^2 x´a x´´ jsou definovány shora.

Reakce 4 umožňuje spojit vhodný derivát 9 octové kyseliny s primárním aminem esteru aminokyseliny 10 za podmínek, které napomáhají vzniku N-acetyl derivátu 11. Tato reakce se obvykle provádí za účelem syntézy peptidu a syntetických metod zde použitých se taky dá využít při přípravě esteru 11 N-acetylaminokyseliny podle vynálezu. Tak např. se dají použít pro tuto syntézu dobře známá činidla jako jsou karbodiimidy s přítomností nebo bez přítomností známých přísad jako je n-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol atd. Tato reakce se obvykle provádí v inertním aprotickém polárním rozpouštědle jako je dimethylformamid, dichlormethan, chloroform, acetonitril, tetrahydrofuran, apod. Alternativně se halogenid kyseliny, kterým je sloučenina 9 dá použít v reakci 4, a v tomto případě se obvykle pracuje za přítomnosti vhodné báze pro odstranění vznikající kyseliny v průběhu reakce. Mezi vhodné báze patří v tomto

případě triethylamin, diizopropylamin, N-methyl- morfolin a podobně.

Reakce 4 se výhodně provádí při teplotě od asi 0 C do asi 60 C a doba průběhu reakce je obvykle v rámci intervalu od 1 do 24 hodin. Po ukončení reakce se získá ester 11 N-acetyl-aminokyseliny běžnými metodami jako je srážení, chromatografie, filtrace apod. nebo alternativně se hydrolyzuje na odpovídající kyselinu bez čištění a/nebo izolace jiným než obvyklým způsobem. (např. vodní extrakcí apod.)

V reakci 4 se každé reakční činidlo(derivát 9 octové kyseliny a ester 10 aminokyseliny) dá považovat za dobře známé a lze je komerčně získat.

Pokud m = 1 a n jsou 2, může se další ester aminokyseliny nechat působit na ester 11 aminokyseliny přičemž ester 11 se nejprve deesterifikuje a pak s pomocí dobře známých metod syntézy peptidů pomocí známých reakčních činidel jako jsou karbodiimidy s nebo bez přítomnosti přísad jako jsou N-hydroxysukcinimidy, 1-hydroxybenzotriazol atd., připraví požadovaná sloučenina. Reakce se obvykle provádí s inertním aprotickým polárním rozpouštědlem jako je dimethylformamid, dichlormethan chloroform acetonitril tetrahydrofuran a pod. Deesterifikace vede ke karboxylovým kyselinám 1, které mají n rovno 2.

Alternativně se dají připravit karboxylové kyseliny 1, které mají n = 2, nejprve vytvořením esteru, N-acetylací tohoto esteru a pak deesterifikací získaného produktu.

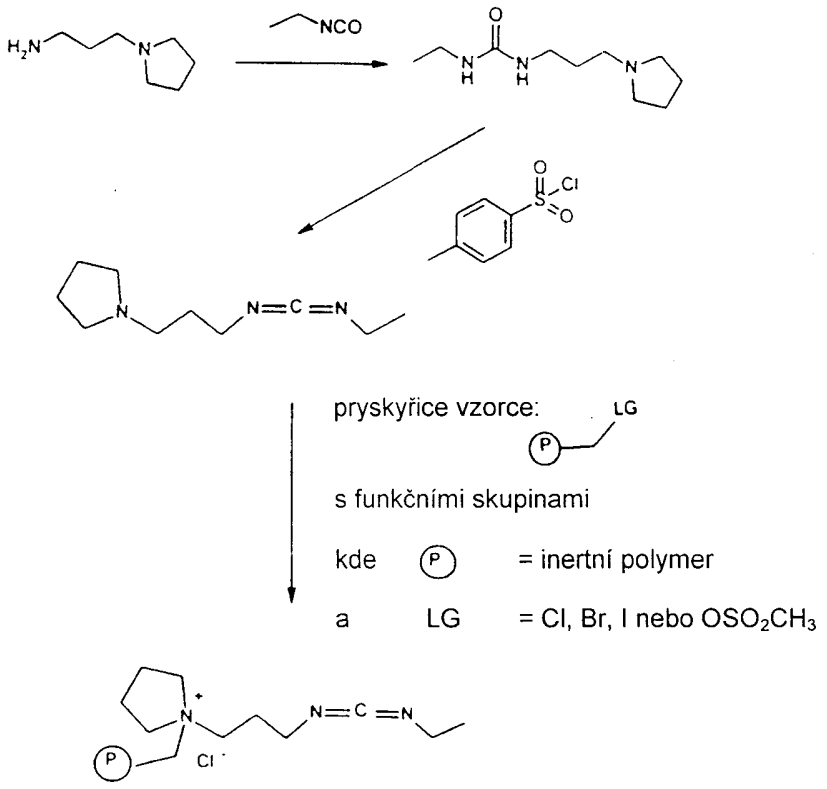
01.12.99

Karboxylové kyseliny 1, které mají m=1, a n=1 nebo 2 se také dají připravit pomocí polymerního podkladu, na kterém se syntetizuje peptid pomocí karbodiimidových činidel. Polymerní podklad, který se např. používá je EDC, a je popsán v (Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993))[10]. Kromě toho byla nedávno objevena nová reakční činidla, která se nazývají zkratkou PEPC, a která odpovídají polymerním podkladům pro tuto syntézu a jsou pro tuto syntézu velmi vhodná.

Polymery, vhodné pro přípravu reakčních činidel nesených na polymerním podkladu jsou buď obchodně dostupné nebo se dají připravit dobře známými metodami, které jsou popsány v polymerní chemii. Vhodný polymer musí nést zavěšené postranní řetězce, které nesou skupin, schopné reagovat koncovou skupinou karbodiimidu. Mezi takové reaktivní skupiny patří chlor, brom, jod, methansulfonyl. Výhodně se jako tyto reaktivní skupiny používá chlormethylová skupina. Kromě toho musí být polymerní skelet inertní jak ke karbodiimidu, tak k reakčním podmínkám, za kterých probíhá syntéza pomocí reakčních činidel, která budou používána.

Určité hydroxymethylované pryskyřice se mohou převést na chlormethylované pryskyřice pomocí reakčních činidel, nesených na polymeru. Příkladem těchto hydroxylovaných pryskyřic jsou 4-hydroxymethylfenylacetamidomethylová pryskyřice (Pam Resin) a 4-benzyloxyalkoholová pryskyřice (Wan Resin) dostupné od Advanced Chemtech of Louisville, Kentucky, USA (viz Advanced Chemtech katalog 1993-1994, str. 115). Hydroxymethylové skupiny těchto pryskyřic se mohou převést na požadovanou chlormethylovou skupinu jakýmkoliv krokem, který je v oboru známý.

Výhodnými pryskyřicemi jsou chlormethylové styrénové/divinylbenzenové pryskyřice, protože jsou snadno obchodně dostupné. Jak naznačuje název, tyto pryskyřice jsou vždy chlormethylované a před použitím nevyžadují žádnou chemickou modifikaci. Tyto pryskyřice jsou komerčně známé jako Merifieldovy pryskyřice a jsou dostupné u Aldrich Chemical Company of Milwaukee, Wisconsin, USA, (viz Aldrich katalog 1994-1995, str. 899). Způsoby přípravy PEPC a jejich polymerem nesených forem jsou naznačeny na následujícím schematu.



Tyto způsoby jsou ještě lépe popsány v americké patentové přihlášce U.S. Patent Application Serial No. 60/019,790 14.6.1996. která se zde tímto začleňuje do popisu formou odkazu. Krátce lze říci, že PEPC se připraví nejprve reakcí ethylizokyanátu s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidinem. Na výslednou

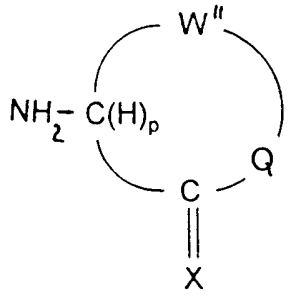
01.12.99

močovinu se nechá působit 4-toluensulfonylchloridem, a tím se získá PEPC. Forma nesená polymerem se připraví reakcí PEPC s vhodnou pryskyřicí za standardních podmínek, které jsou dány pro dané požadované činidlo.

Reakce karboxylových kyselin, které využívají tato reakční činidla, jsou prováděny při teplotě od teploty okolí do asi 45 C, po dobu od 3 do 120 hodin. Nejčastěji se může produkt izolovat promytím reakční směsi $CHCl_3$ a zahuštěním zbylého organického podílu za sníženého tlaku. Jak bylo uvedeno shora, izolace produktu z reakční směsi, kde je reakční činidlo vázáno na polymer, se provádí daleko snadněji, neboť vyžaduje pouze filtraci reakční směsi a pak zahuštění filtrátu za sníženého tlaku.

Příprava cyklických aminosloučenin

Cyklické aminosloučeniny 2 použité při reakci 1, která je uvedena shora jsou obecně aminolaktamy, aminolaktony, aminothiolaktony a aminocykloalkylové sloučeniny, které se dají vyjádřit vzorcem:

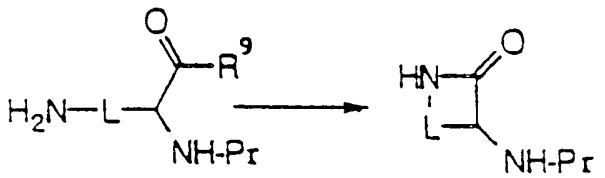


kde X je definováno shora, Q je výhodně vybráno ze skupiny sestávající z -O-, -S-, $>NR^6$, a $>CR^7R^8$ kde každé R^6, R^7 a R^8 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklickou skupinu,

s podmínkou, že když Q je –O-, -S- nebo >NR^6, potom X je oxo nebo dihydro, a W" společně s Q, C=X a CH tvoří lakton, thiolakton, laktam, cyklický keton, cyklický alkohol, heterocyklickou skupinu a podobně.

Aminolaktamy, aminolaktony, aminothiolaktony vzorce, který je uveden shora, se dají připravit použitím nebo přizpůsobením známých chemických syntéz, které jsou velmi dobře známy z literatury viz např. Ogliaruso a Wolfe, Synthesis of Lactones a Laktamy, Patai, et al.Editor, J.Wiley & Sons, New York, New York, USA, pp. 1085 a dále (1993)[15].

Konkrétně, 3 aminosubstituované laktamy 13 s 5,6 nebo 7 atomy kruhu se dají připravit přímo cyklizací vhodných alfa, omega-diamino kyselinových esterů 12, jak je znázorněno v reakci 5 s dále:



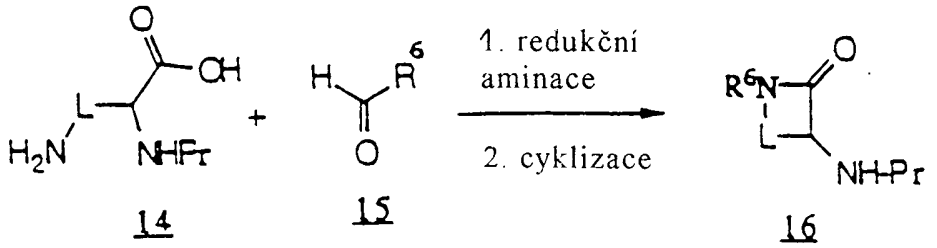
12 13 (reakce 5)

kde L je spojovací skupina (obvykle alkylenová skupina), která má 2 až 4 atomy. Pr je vhodná chránící skupina jako je terc.tosykarbonylová skupina, karbobenzyloxyskupina a pod. a R^9 je alkoxyskupina jako je metoxyskupina, etoxyskupina, paranitrofyloxyskupina, N-sukcinimidoskupina a pod. Reakce se také dá provádět v rozpouštědle jako je voda, metanol, etanol, pyridin, a pod. Tyto reakce jsou např. uvedeny jako cyklizace trizinových esterů na kaprolaktam a jsou popsány v literatuře viz. Ugi, et al., Tetrahedron, 53(35): 11657-11664 (1996)[16].

01.12.99

Alternativně lze takovéto cyklizace také provádět za přítomnosti dehydratačních činidel jako je alumina nebo silika, čímž vznikají laktamy, jak je popsáno v Blade-Font, Tetrahedron Lett., 21:2443(1980)[17].

Příprava aminolaktamů alkylovaných na aminoskupině cyklického laktamu je popsána v Freidinger, et. al., J.Org.Chem., 47:104-109 (1982)[18] a je ilustrována v reakci 6 jak je znázorněno dále



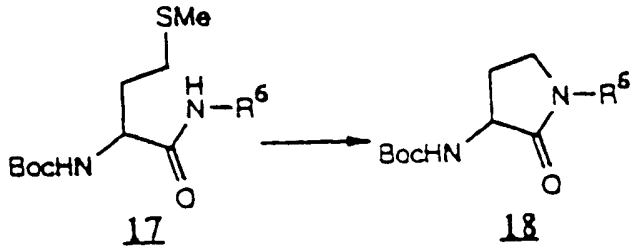
14 15 16

(reakce 6)

kde L a R^6 mají význam, který je uveden shora.

Reakcí 6 se připravuje aminolaktam 16 redukční aminací 14 aldehydem 15 a následným spojením kruhu metodami, mezi které patří např. EDC. Příprava 6-ti členného laktamu pomocí této obecné metody je popsána v Semple, et al., J.Med.Chem., 39: 4531-4536 (1996)[19].

V případech kdy se připravují menší laktamové kruhy, kdy je stereochemie aminolaktamového středu dostupná ze standardní soustavy aminokyselin, je výhodnou metodou pro přípravu těchto látek vnitřní cyklizace amidového iontu s halogenidem nebo jeho ekvivalentem. Tento přístup je znázorněn reakcí 7, která následuje:

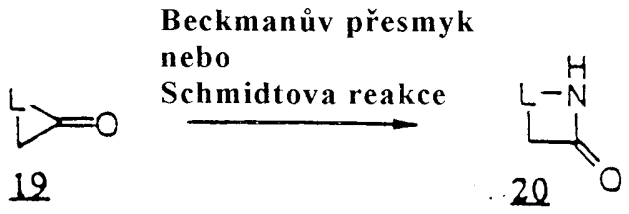


(reakce 7)

kde R^6 má význam definovaný shora.

Přístup, který je volen v reakci 7 je popsán v Semple,et al., supra$_1$9, a Freidinger, et al., J.Org.Chem.47:104-109 (1982)[18] kde se vytváří odštěpitelná dimethylsulfoniová skupina z methyljodidu a alkylmethylsulfidu, 17 a připravuje se laktam 18. Podobný přístup , který používá Mitsunobuovu reakci na omega alkoholu je popsán v: Holladay, et al., J.Org.Chem., 56:3900-3905 (1991)[20].

Jiným způsobem se dají laktamy 20 připravit z cyklických ketonů 19 pomocí dobře známého Beckmanova přesmyku, (např. Donaruma , et.al., Organic Reactions, 11:1-156(1960))[21] nebo dobře známou Schmidtovou reakcí (Wolff, Organic Reactions, 3:307-336(1946))[22] jak je znázorněno v reakci 8, která následuje:



(reakce 8)

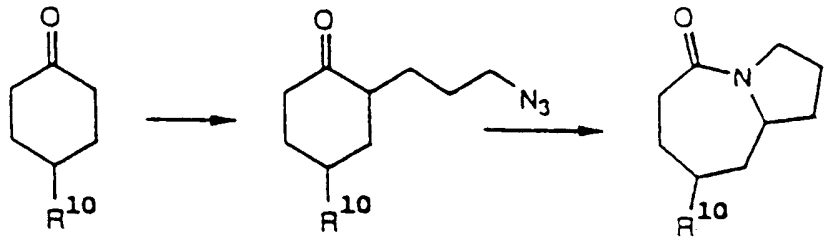
kde L má význam definovaný shora.

01.12.99

Použití těchto dvou reakcí vede k širokému počtu laktamů, zejména laktamů, které mají dva vodíkové atomy na alfa uhlíku vůči laktamovému karbonylu, které tvoří výhodnou skupinu laktamů při syntézách sloučenin podle vynálezu vzorce I uvedených shora. Při těchto reakcích může být skupinou i naprosto různá skupina včetně např. alkylenu substituovaného alkylenu a alkylenu obsahujícího hetero skupinu s podmínkou, že heteroatom není přímo napojen na karbonylovou skupinu sloučeniny 19. Kromě toho lze použít Beckmanův přesmyk na bicyklické ketony, jak je popsáno v Krow et al., J.Org.Chem., 61:5574-5580 (1996)[23].

Laktony lze jednoduše připravit Baeyer-Villigerovou reakcí z peroxokyselin, kterou vznikají ketony. Alternativně lze připravit thiolaktony cyklizací omega-SH skupiny na karboxylové kyseliny a thiolaktamy lze připravit konverzí oxoskupiny na thioxoskupinu působením P_2S_5 nebo použitím obchodně dostupných Lawessonových činidel Tetrahedron, 35:2433 (1979)[24].

Jednou z nověji publikovaných syntéz laktamů je variace Schmidtovy reakce použitím alkylazidu, buď intermolekulárně nebo intramolekulárně pomocí navázané alkylazidové skupiny, která působí na keton za kyselých podmínek. Gracias, et al., J.Am.Chem.Soc., 117:8047-8048 (1995)[25] popisuje intermolekulární variantu, zatímco Milligan, et al., J.Am.Chem.Soc. 117:10449-1459 (1995)[26] popisuje intramolekulární variantu. Příkladem intramolekulární varianty je reakce 9 znázorněna dále:

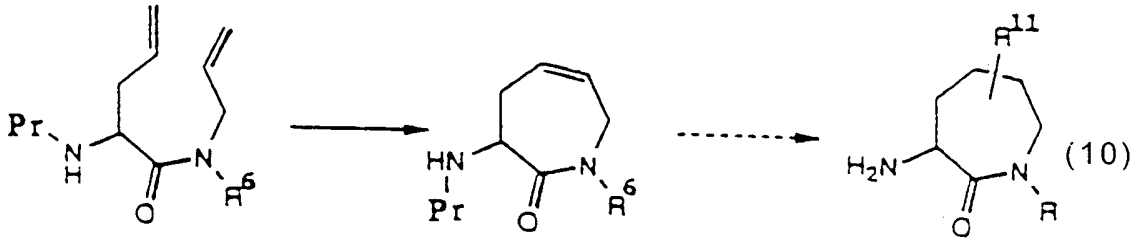


21 22 23 (reakce 9)

kde R^{10} je např. alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocyklická skupina.

Při této reakci se keton 21 převádí na α-(ω-alkyl)keton 22, který se cyklizuje a tvoří bicyklický laktam 23. Tyto intramolekulární reakce jsou použitelné při tvorbě bicyklických laktamů s 5 - 7 členy a laktamových kruhů se 6 až 13 členy. Použití hetero atomu pro nereaktivní místa v těchto kruzích je schůdné při přípravě heterobicyklických laktamů.

Dalším novým přístupem k syntéze laktamů je postup popsaný v publikaci Miller, et al., J.Am.Chem.Soc., 118:9606-9614 (1996)[27] a tam uvedených odkazech a je ilustrována reakcí (10), která je znázorněna následujícím schematem:



24 25 26 (10)

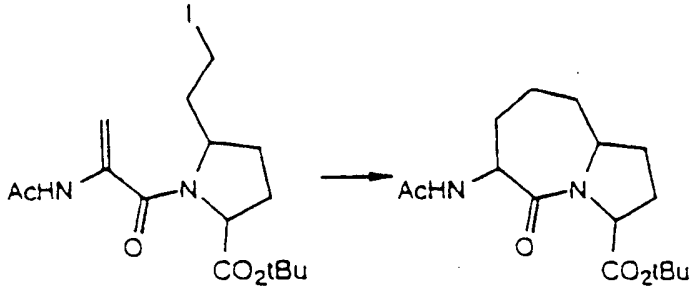
kde R^6 a Pr mají význam definovaný shora a R^11 jsou například halogen, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxyskupina, substituovaná alkoxyskupina, aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocyklická

01.12.99

skupina, kde aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocyklická skupina je popřípadě kondenzovaná k laktamovému kruhu sloučeniny.

Konkrétně reakcí (10) se tvoří laktam 26 z vhodného nenasyceného amidu pomocí katalytického působení komplexů ruthenia a molybdenu na olefiny. Tím vzniká nenasycený laktam 25, který se může používat bez další modifikace. Nicméně nenasycenost u sloučeniny 25 umožňuje obrovské množství dalších reakcí jako je například hydroborace Sharplesova nebo Jacobsenova epoxidace, Sharplesova dehydroxylace, Diels-Alderova adice, dipolární cykloadiční reakce a veliké množství dalších chemických postupů k získání širokého spektra substituentů na laktamovém kruhu. Dále je třeba uvést, že následné přeměny získaných substituentů mohou vést k mnoha dalším substituentům (např. mesylace alkoholu s následnou nukleofilní substitucí). Viz např. March et al.a další citace podobných reakcí [28]. Nasycené amidy, které se používají při těchto reakcích jsou běžné amidy 24 a jsou obchodně dostupné.

Chemie cyklizace amidů je popsána v Colombo, et al., Tetrahedron Lett., 35(23):4031-4034 (1994)[29] a jsou znázorněny reakcí 11, která je uvedena na následujícím schematu:



(reakce 11)

27 28

V této reakci se cyklizuje derivát prolinu 27 přes tributylcínový radikál, a vzniká laktam 28.

Některé laktamy, popsané shora, obsahují funkční alfa aminoskupinu uvažováno vůči karbonylové skupině laktamu přičemž další skupiny nejsou přítomny. Zavedení aminoskupiny na příslušné místo se dá dosáhnout několika cestami, které jsou dále znázorněny, a které jsou označeny referencí na současnou literaturu o této syntéze.

Např. při prvním z těchto obecných postupů se přesunuje amidová skupina nebo aminoskupina přičemž opouští alfa polohu vůči karbonylové skupině laktamu a vzniká alfa-aminolaktam. Takovéto obecné syntetické postupy jsou formou příkladů uvedeny zavedením halogenového atomu s následným přemístěním ftalimidového aniontu nebo azidové skupiny a následnou konverzí na amin obvykle hydrogenací pro azid popsaný v Rodriguez, et. al., Tetrahedron, 52:7727-7736 (1996)[30], Parsons, et al., BioChem.Biophys. Res. Comm., 117:108-113 (1983)[31] a Watthey et al., J. Med.Chem., 28:1511-1516 (1985)[32], Jedna z těchto metod spočívá v jodaci a přemístění azidu na benzyllaktamech (ale i na jiných laktamech) jak je popsáno Armstrong et al., Tetrahedron Lett., 35:3239 (1994)[33] a King et al., J.Org.Chem., 58:3384 (1993)[34].

Jiným příkladem této první obecné metody syntézy alfa-aminolaktamů z odpovídajících laktamů spočívá v nahrazení triflátové skupiny azidoskupinou, jak je popsáno v Hu, et al., Tetrahedron Lett., 36 (21):3659-3662 (1995)[35].

Dalším příkladem první obecné metody, která používá Mitsunobuovu reakci alkoholu s ekvivalentem dusíku (nebo – NH_2 nebo ftalimidoskupiny) v přítomnosti azodikarboxylátu a triarylfosfinu, jak je popsáno v publikaci Wada et al.Bull. Chem

Soc. Japan, 46:2833-2835 (1973)[36] s použitím činidla, které otevírá řetězec.

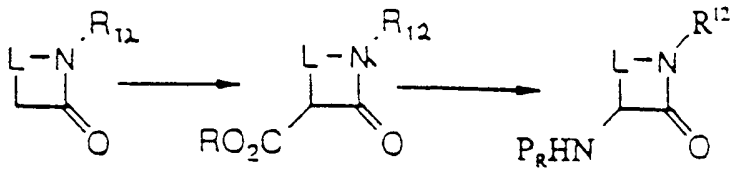
Dalším příkladem této obecné metody je reakce alfa-chlorlaktamů s aniliny nebo alkylaminy v zahřáté směsi při teplotě 120 °C, kterou se připraví 2-(N-aryl nebo N-alkyl)laktamy, jak je popsáno v publikaci Gaetzi, Chem.Abs. 66:28690m.[37]

Ve druhém obecném způsobu syntézy se reakcí enolátu s alkylesterem kyseliny dusité připravuje alfa oxim, načež následuje redukce, kterou vzniká alfa-aminolaktam. Tento obecný syntetický postup je například uveden v publikaci Wheeler et al., Organic Syntheses, Coll. Vol. VI, p. 840[38], kde se popisuje reakce isoamylesteru kyseliny dusité s ketonem, kterou vzniká požadovaný oxim. Redukce oximu methylesteru (ten se připraví z oximu reakcí s methyljodidem) je popsána v J. Med.Chem., 28(12):1886(1985)[39] a redukce alfa-oximinokaprolaktamů Raneyovým niklem a palladiovými katalyzátory je popsána v publikaci Brenner, et al., U.S. Patent No. 2,938,029.[40]

Ve třetím obecném postupu, který spočívá v přímé reakci enolátu s elektrofilním dusíkem, je možno použít přenášecí činidlo. Originální reakce používá toluensulfonylazid, ale byla vylepšena, jak popisují Evans. et al., J.Am.Chem.Soc., 112:4011-4030 (1990)[41]. V konkrétním případě se například zavede přímo azidoskupina, která se dá redukovat na amin hydrogenací, jak je popsáno v publikaci Micouin, et al., Tetrahedron, 52:7719-7726(1996)[42]. Podobně je popsáno použití triisopropylbenzensulfonylazidu jako činidla přenášejícího azidoskupinu pro reakci s enolátem v publikaci Evans, et al., viz shora. Použití trifenylfosfinu k redukci alfa-azidolaktamů na odpovídající aminolaktamy je pro řadu benzodiazepinů popsáno v

publikaci Butcher, et al., Tetrahedron Lett., 37(37):6-685-6688 (1996)[43]. Konečně transfer diazoskupiny beta-diketonů a následná redukce diazoskupiny na aminoskupinu je například popsaná v publikaci Hu, et al.Tetrahedron Lett., 36(21):3659-3662 (1995)[35], kde se používá Raneyův nikl a vodík v kyselině octové a acetanhydrid jako rozpouštědlo.

Ve třetím obecném postupu, při kterém se nejprve převedou N-substituované laktamy na 3-alkoxykarbonyl deriváty reakcí s dialkylkarbonátem a zásadou, jako je například hydrid sodný. Viz například M.L. Reupple, et al., J.Am.Chem.Soc., 93:7021 et seq. (1971)[44]. Výsledné estery slouží jako výchozí sloučeniny pro konverzi na 3-aminoderiváty. Tato konverze se dosáhne Curtiusovou reakcí, jak je znázorněno na reakčním schematu (12) dále:



(reakce 12)

kde Pr má význam definovaný shora a R^12 je obvykle vodík, alkyl nebo arylová skupina.

Curtiusova reakce je popsána v publikaci P.A.S. Smith, Organic Reactions, 3:337-449 (1946)[45]. V závislosti na zvolených reakčních podmínkách Pr = H nebo chránící skupina jako je například Boc. Tak například když R = H, působí se na kyselinu difenylfosforylazidem za přítomnosti t-butanolu, vznikne produkt, ve kterém Pr = Boc.

Jako cyklické aminosloučeniny 2 se v reakci (1) shora používají alfa-aminolaktamy, mezi které patří kromě cyklických

N-H laktamů také cyklické N-substituované laktamy. Některé způsoby přípravy kruhových N-substituovaných laktamů byly shora popsány. Nicméně v obecnějším pojetí se příprava těchto sloučenin děje metodami v rozmezí, které zahrnuje zavedení substituentu před i po vytvoření laktamového kruhu. Tyto metody obvykle využívají zásad a primárních alkylhalogenidů, ale dá se předpokládat, že se mohou za cenu rizika nižších výtěžků použít i sekundární alkylhalogenidy.

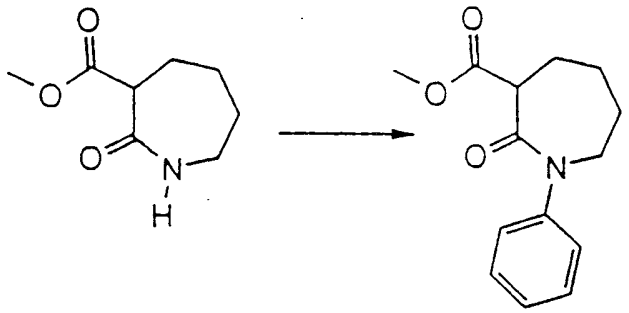
V souladu s tím, co bylo shora uvedeno, první z obecných postupů přípravy N-substituovaných laktamů se provádí reakcí laktamu se zásadou a alkylhalogenidem (nebo v některých případech s akryláty). Tato reakce je celkem dobře známá a používá se v ní zásad jako amidu sodného, hydridu sodného, LDA a LiHMDS, ve vhodných rozpouštědlech jako je THF, DMF, přičemž je podmínka kompatibility zvoleného rozpouštědla a zvolené báze. Viz např.: K. Orito, et al., Tetrahedron, 36:1017-1021(1980)[46] a J.E. Semple, et al., J. Med.Chem., 39:4531-4536(1996)[19] (použití LiHMDS s R-X nebo akryláty jako elektrofilní činidla).

Ve druhém obecném způsobu se používá redukční aminace, kterou se zavede aminoskupina, která se pak cyklizuje na požadovanou esterovou nebo jinou karbonylovou skupinu.

Třetí obecný způsob spočívá v provádění N-substituce v průběhu tvorby laktamu. Literární citace těchto postupů obsahují jak fotolytické, tak tepelné přesmyky oxaziridinů, zejména N-arylových sloučenin. Viz například, Krimm, Chem.Ber., 91:1057 (1958)[47] a Suda, et al., J. Chem.Soc. Chem Comm., 949-950, (1994)[48]. Je také popsáno použití methyl hydroxylaminu pro vytvoření nitronů a jejich přesmyk na N-methyl deriváty je popsán

v publikaci Barton, et al., J. Chem.Soc. , 1764-1767 (1975)[49]. Kromě toho se používá oxaziridinů při chirální syntéze, což je popsáno v publikaci Kitagawa, et al., J.Am.Chem.Soc. , 117:5169-5178 (1975)[50].

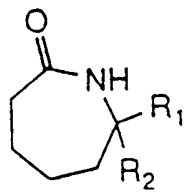
Kratší cesta ke získání N-fenylsubstituovaných laktamů z odpovídajících NH laktamů pomocí t-butyltetramethylguanidinu a trifenylbismutdichloridu je popsán v publikaci Akhatar, et al., J.Org.Chem., 55:5222-5225 (1990)[51] , dále znázorněné jako reakce (13).



(Reakce 13)

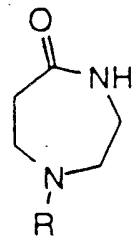
Jelikož pro zavedení alfa-aminoskupiny na laktamový (nebo laktonový) kruh je známo více metod, lze předpokládat takto získané laktamy (a vhodné odpovídající laktony) jako vhodné pro použití při syntéze sloučenin vzorce I shora. Alkoholové funkce na místě karbonylu jsou dosažitelné buď otevřením libovolného aminového kruhu cyklických epoxidů, otevřením kruhu aziridinů, substitucí vhodných halogenderivátů aminem nebo alkoholovým nukleofilním činidlem, nebo nejoblíbeněji redukcí vhodných ketonů. Tyto ketony jsou také předmětem zájmu vynálezu.

V publikaci Nedenskov, et al., Acta Chem.Scand., 12:1405-1410 (1958)[52] jsou popsány Monocyklické laktamy monocyklické laktamy, charakterizované vzorcem:



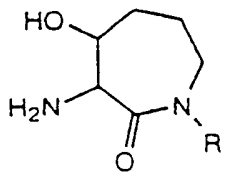
kde R^1 a R^2 jsou například alkyl, aryl nebo alkenyl (např. allyl).

Monocyklické laktamy, obsahující druhý dusíkový atom v kruhu, jsou popsány v publikaci Sakakida et al., Bull. Chem.Soc. Japan, 44:478-480 (1971)[53], jsou reprezentovány vzorcem:



kde R je například CH_3- nebo $PhCH_2$-.

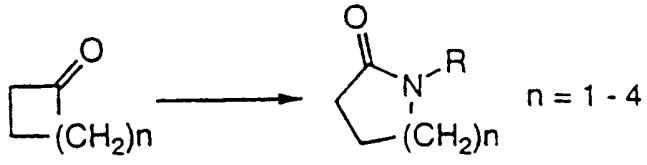
Monocyklické laktamy, které mají kruh substituovaný hydroxylem, jak je popsáno v Hu, et al., Tetrahedron Lett., 36(21):3659-3662 (1995)[35] jsou reprezentovány vzorcem:



kde R je například benzyl (včetně cis a trans hydroxylaktamů).

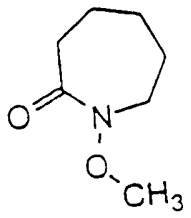
Přímá příprava N-substituovaných laktamů, majících kruh s 5-8 členy, z odpovídajících ketonů je popsána v publikaci

Hoffman, et al., Tet. Lett., 30:4207-4210 (1989)[54]. Tyto laktamy jsou reprezentovány vzorcem:

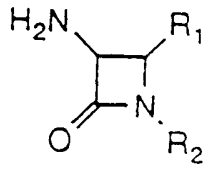


kde R je alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl nebo benzyl.

N-methoxylaktamy připravené z cyklohexanonu a dimethoxyaminu jsou popsány v publikaci Vedejs, et al., Tet. Lett., 33:3261-3264 (1992)[55]. Tyto struktury jsou reprezentovány vzorcem:



Substituované 3-aminoazetidinonové deriváty připravené různými cestami, včetně těch, které jsou popsány v publikaci van der Steen. et al., Tetrahedron, 47, 7503-7524 (1991)[56], Hart, et al., Chem Rev. , 89:1447-1465 (1989)[57] a tam uvedených citacích, jsou reprezentovány vzorcem:

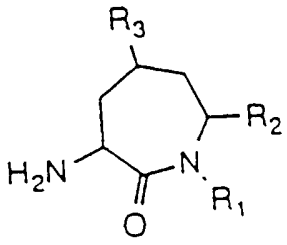


kde R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklické substituenty nebo jsou tyto dva

01.12.99

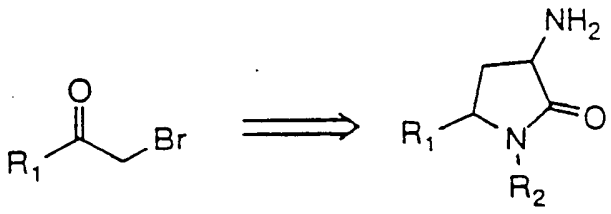
substituenty R^1 a R^2 vzájemně spojené tak, že tvoří cyklickou skupinu.

Laktamy substituované v kruhu jsou popsány v publikaci Lowe, et al., Bioorg. Med.Chem.Lett., 4:2877-2882 (1994)[58] a jsou reprezentovány vzorcem:



ve kterém R^2 a R^3 jsou například aryl a substituovaný aryl a R^1 je například alkyl nebo vodík.

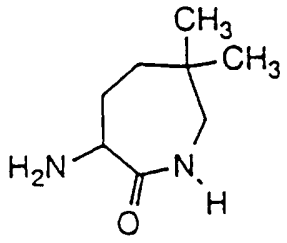
Syntézy substituovaných 3-aminopyrrolidonů z alfa-bromketonů jsou popsány v publikaci McKennis, Jr. , et al., J.Org.Chem., 28:383-387 (1963)[59]. Tyto sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem:



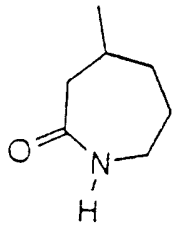
kde R^1 je aryl nebo heteroaryl a R^2 odpovídá jakémukoliv substituentu, se kterým odpovídající amin R^2-NH existuje.

Další odkazy pro syntézu alfa-aminolaktam jsou následující:

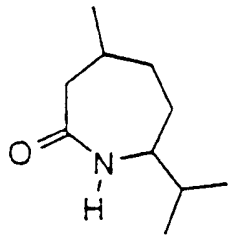
1. Sirota, et al., J. Med.Chem., 20:1623-1627 (1977)[60], kde se popisuje syntéza



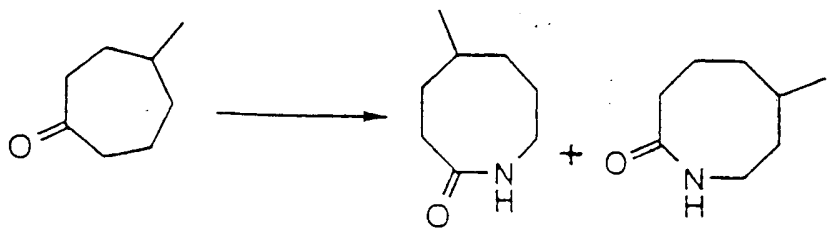
2. Overberger, et al., J.Am.Chem.Soc. , 85 : 3431 (1963)[61], kde se popisuje příprava opticky aktivního (3-methylkaprolaktamu vzorce:



3. Herschmann, Helv. Chim. Acta, 32:2537 (1949)[62] popisuje syntézu disubstituovaných kaprolaktamů Beckmanovým přesmykem mentonu, který lze znázornit vzorcem:

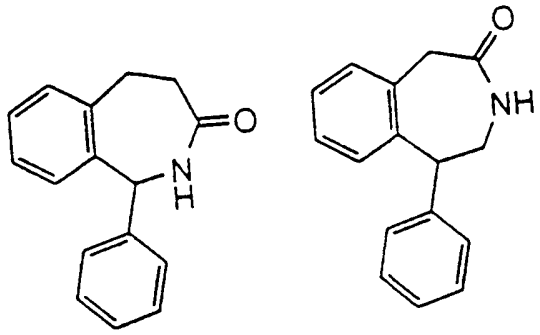


4. Overberger, et al., Macromolecules, 1:1 (1968)[63] popisuje syntézu osmičlenných laktamů z 3-methylcykloheptanonů jak je znázorněno dále:

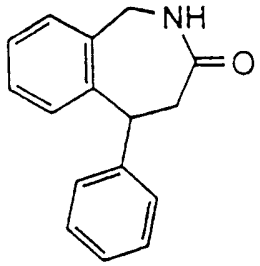


01.12.99

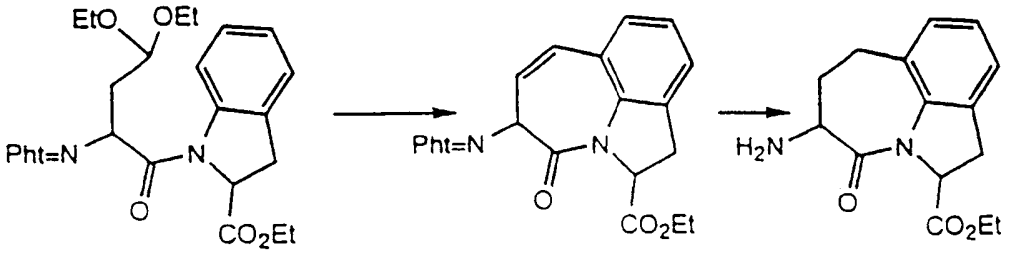
5. Syntéza benzolaktamů (benzazepinonů) je popsána v publikaci: Busacca, et al., Tet. Lett., 33:165-168 (1992)[64]:



Croisierem et al.v U.S. patentu č. 4 080 449[65]:

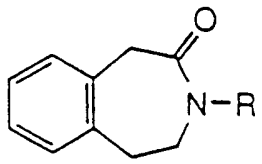


a J.A.Roblem et al.v Tetrahedron Lett., 36(10):1593-1596 (1995)[66], který využívá interní cyklizaci podobnou Friedel-Craftsově reakci k přípravě tricyklických benzyllaktamů, znázorněných dále, přičemž Pht je ftalimidová chránící skupina:



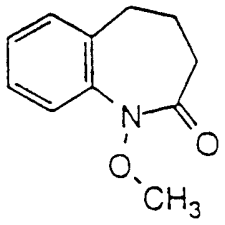
Další skupina tricyklických laktamů je v publikaci Flynn, et al., J. Med.Chem., 36:2420-2423(1993)[67] a odkazech tam uvedených.

6. Orito, et al., Tetrahedron, 36:1017-1021 (1980)[68] uvádí fenylsubstituované benzazepinony, které jsou reprezentovány vzorcem:

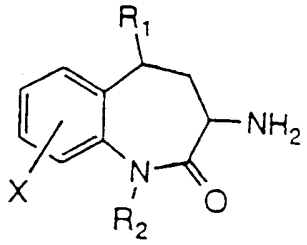


ve kterém R = H nebo CH_3-;

Kawase, et al., J.Org.Chem., 54:3394-3403 (1989)[69] popisuje a N-methoxybenzazepinon vzorce:



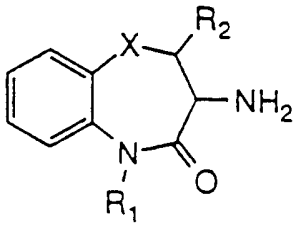
7. Lowe, et al., J.Med.Chem., 37:3789-3811 (1994)[70] popisuje několik syntetických cest k přípravě to substituovaných benzazepinonů vzorce:



kde R^1 je substituovaný aryl nebo cyklohexyl, X je vhodný substituent a R^2 může být H nebo alkyl. Syntézy popsané v citované publikaci Lowa jsou, pochopitelně, přizpůsobitelné aby jimi vznikaly různé substituenty R^1.

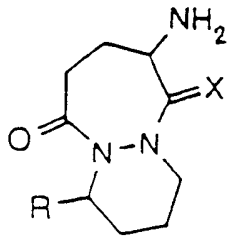
01.12.99

8. Robl, et al., Bioorg. Med.Chem.Lett. , 4:1789-1794 (1994)[71] a odkazy tam uvedené a stejně tak Skiles, et al., Bioorg. Med.Chem.Lett., 3:773-778 (1993)[72] uvádějí benzokondenzované laktamy, které obsahují v laktamovém kruhu další heteroatomy. Tyto sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem:



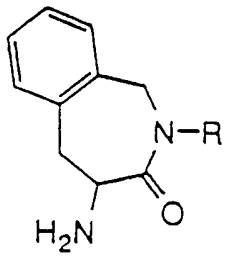
kde X je O a R^2 = H nebo CH_3 nebo X = S a R^2 = H. V jiném případě, R^1 = H nebo alkyl. Podle Skilese se může thioskupina thiolaktamu oxidovat na SO_2 skupinu. Tyto struktury jsou také uvedeny jako produkty Beckmannova přesmyku v publikaci Grunewald, et al., J. Med.Chem., 39(18):3539 (1996)[73].

9. Syntéza řady benzoheterolaktamů je uvedena v publikaci Thomas, et al., J. Chem.Soc., Perkin II, 747 (1986)[74], přičemž se mohou získávat sloučeniny vzorce:



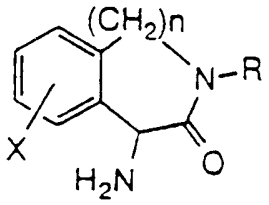
kde X je O nebo H, a R je CO_2R.

10. Další příklady benzazepinonů lze nalézt v publikaci Warshawsky, et al. Bioorg. Med.Chem.Lett., 6:957-962 (1996)[75], která popisuje sloučeninu vzorce:



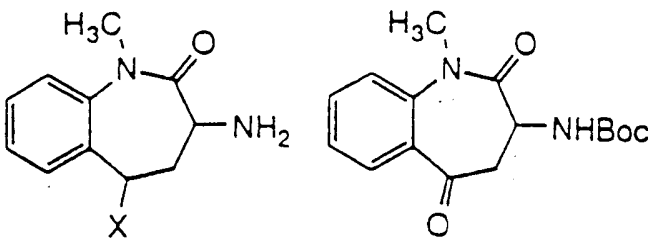
Tyto syntézy se dají zobecnit, aby bylo možno vyrobit sloučeniny kde: R = alkyl nebo aryl.

11. Ben-Ishai, et al., Tetrahedron, 43:439-450 (1987)[76] popisuje syntézy, kterými se mohou připravovat určité benzolaktamy vzorce:



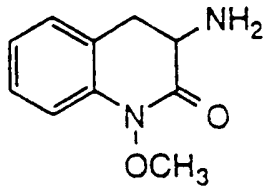
ve kterém n = 0,1,2 a R= -CH_3, $PhCH_2$- a H.

12. van Niel et al., Bioorg.Med.Chem.Lett., 5:1421-1426 (1995)[77] popisuje syntézu sloučenin vzorce:

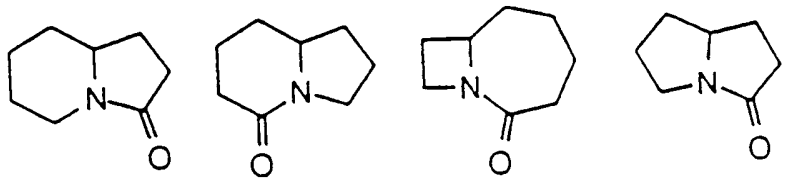


ve kterém X je -OH, $-NH_2$ nebo $-NR^6R^6$ kde R^6 má význam definovaný shora. Popsaný keton je z opačné strany syntézy meziproduktem, který se dá modifikovat známými metodami, jako je redukční aminace, redukce, atd.

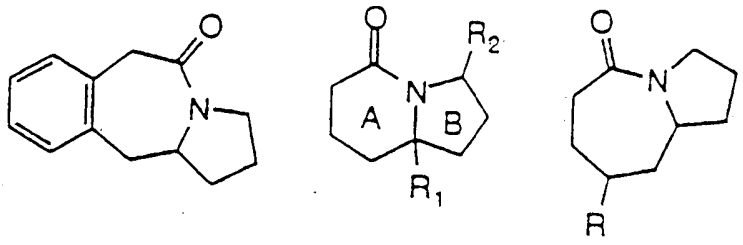
13. Kawase, et al., J.Org.Chem., 54:3394-3403 (1989)[78] popisuje syntetickou metodu pro přípravu :



Kromě shora uvedeného, lze předpokládat, že pro syntézu sloučenin vzorce I jsou použitelné nasycené bicyklické alfa-aminolaktamy. Tyto použitelné nasycené bicyklické alfa-aminolaktamy jsou v oboru známé. Například v publikaci, Edwards, et al., Can.J.Chem., 49:1648-1658 (1971)[79] se popisuje několik syntéz bicyklických laktamů vzorce:

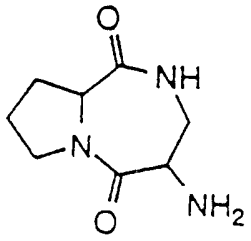


Obdobně, Milligan, et al.. J.Am.Chem.Soc., 117:10449-10459 (1995)[80] odkazy tam uvedené popisují syntézy laktamů vzorce:

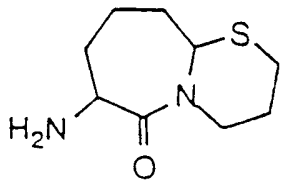


ve kterém R^1 a R^2 jsou H nebo -CH, kruh A může mít 6-13 členů a kruh B může mít 5 - 7 členů. R může být alkyl, aryl, cykloalkyl, a podobně.

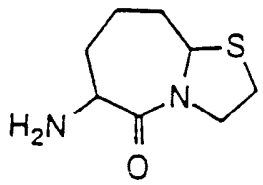
Zavedení heteroatom do nasycené cyklické struktury kondenzované na laktamový kruh je uveden v publikaci Curran et al., Tet.Lett., 36:191-194 (1995)[81], kde se popisuje syntetická metoda, která se dá použít ke získání laktamu vzorce:



v publikaci Slusarchyk, et al., Bioorg. Med.Chem.Lett., 5:753-758 (1995)[82] kde se popisuje syntéza, kterou lze připravit laktam vzorce:



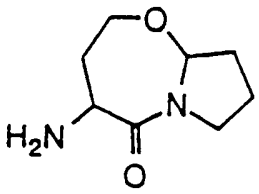
a v publikaci Wyvratt, et al., Eur. Pat. Appl. 61187 (1982)[83] se popisuje laktam vzorce:



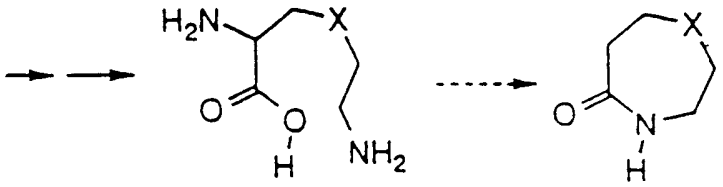
Laktamy, které mají další heteroatom(y) v cyklické laktamové struktuře (navíc k dusíku laktamové aminoskupiny)

01.12.99

jsou popsány v publikaci Cornille, et al., J.Am.Chem.Soc., 117:909-917 (1995)[84] kde se popisují laktamy vzorce:

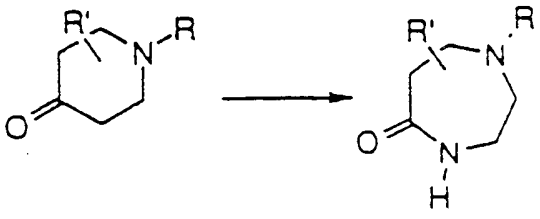


J.Kolc. Coll.Czech.Chem.Comm., 34:630 (1969)[85] popisuje lysiny vhodné pro cyklizaci na laktamy, které mají heteroatom v laktamovém kruhu, což je znázorněno vzorcem:



kde X=O, S a NR kde R je například alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický zbytek a podobně.

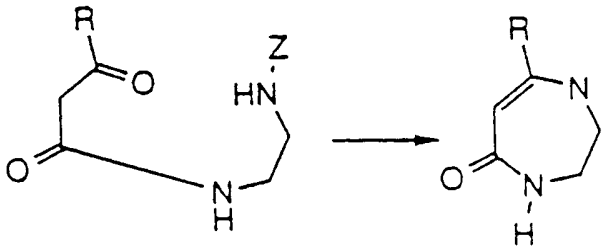
Podobně použitím každé z metod popsaných v publikacích: Dickerman, et al., J.Org.Chem., 14:530 (1949)[86], Dickerman, et al., J.Org.Chem., 20:206 (1955)[87], a Dickerman, et al., J.Org.Chem., 19:1855 (1954)[88], kde se využívá reakcí podle Schmidta a Beckmanna na substituované 4-piperidony vede k laktamům vzorce:



kde R je acyl, alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl nebo heterocyklický substituent s podmínkou, že R je skupina, která není nestálá v kyselém prostředí, například t-Boc; a R' je vodík,

alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, heterocyklický zbytek, heterocyklyloxy, halogen, kyanoskupina, nitroskupina, trihalogenmethyl a podobně.

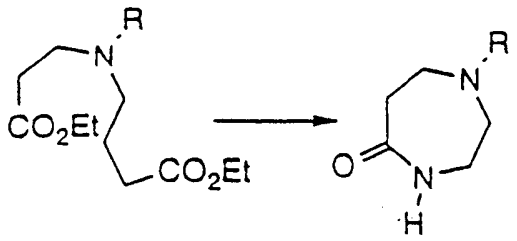
Interní cyklizace vhodných ethylendiaminamidů na ketony nebo aldehydy je popsána v publikaci Hoffman, et al., J.Org.Chem., 27:3565 (1962)[89] jak je znázorněno dále:



R = methyl, fenyl

Metoda zvětšování kruhu, založená na převádění beta-laktamů na větší laktamový kruh obsahující azaskupinu je popsán dvakrát, a to v publikacích: Wasserman, et al., J.Am.Chem.Soc., 103:461-2 (1981)[90] a Crombie, et al., Tetrahedron Lett., 27(42):5151-5154 (1986)[91].

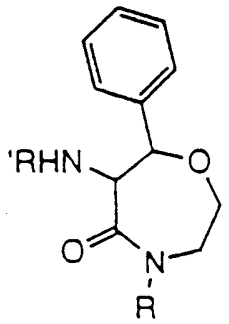
Dieckmannova metoda byla použita k přípravě aza kaprolaktamů z asymetrických aminů, jak je znázorněno níže, v publikaci Yokoo, et al., Bull.Chem.Soc.Jap., 29: 631 (1956)[92].



kde R má význam definovaný v tomto odkazu. Údaje uvedené v publikaci Yokoo, et al. se dají rozšířit, takže pokrývají R ze souboru, zahrnujícího alkyl, substituovaný alkyl, aryl, alkoxy,

substituovaný alkoxy, heteroaryl, cykloalkyl, heterocyklický substituent, alkenyl, substituovaný alkenyl a pod.

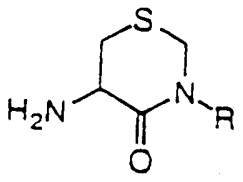
Syntézy různých členů skupiny oxalaktamů byly popsány v publikaci Burkholder, et al., Bioorg. Med.Chem.Lett. , 2:231(1993)[93] a odkazech tam uvedených, přičemž tyto oxalaktamy jsou reprezentovány vzorcem:



kde 'R je definováno v odkazu a R může být alkyl, substituovaný alkyl, aryl, alkoxy, substituovaný alkoxy, heteroaryl, cykloalkyl, heterocyklický substituent, alkenyl, substituovaný alkenyl a podobně.

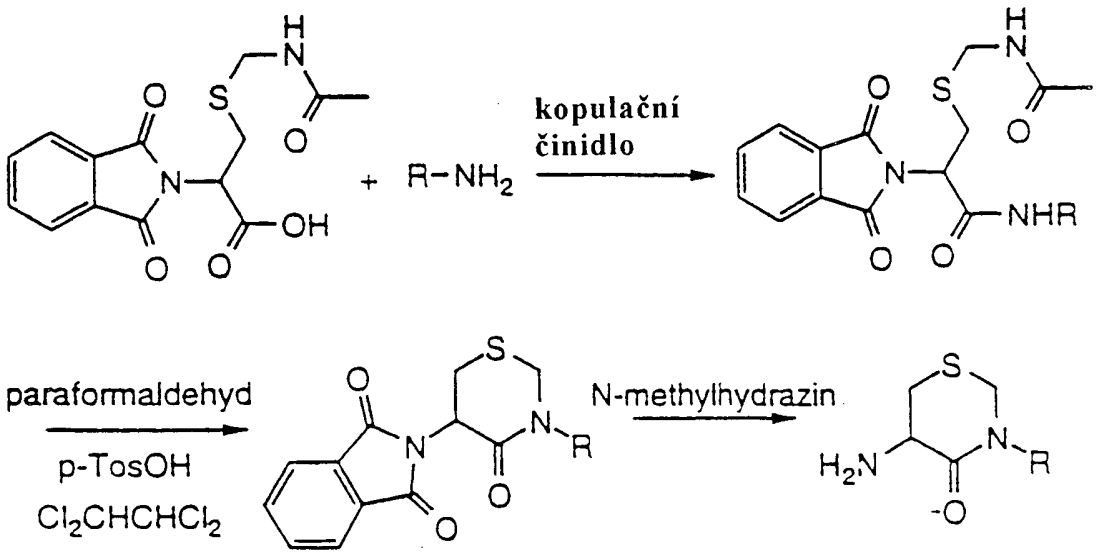
- 196 -

Syntézy thialaktamů (obecně se mohou oxalaktamy vyrábět stejným způsobem, který je popsán v publikaci metodicky) byly popsány v publikaci Freidinger, et al., J.Org.Chem., 47:104-109 (1982)[18], kde se připravují thialaktamy vzorce:



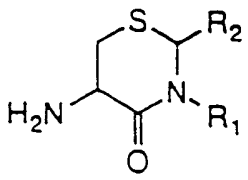
Tento odkaz řeší soubor postupů, který má široké aplikace pro syntézu laktamů a umožňuje, aby R ve shora uvedeném vzorci bylo odvozeno od jakéhokoliv aminu (může to tedy být alkyl, aryl,

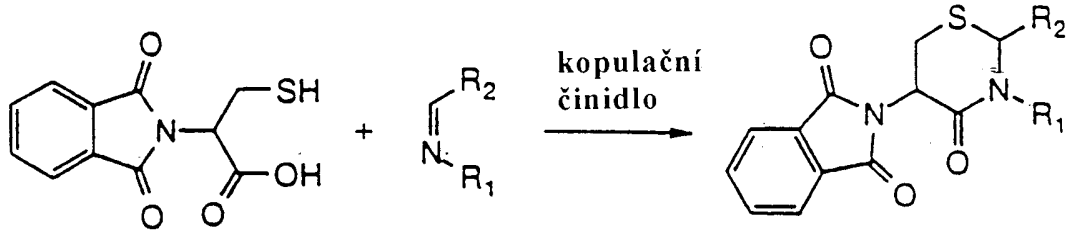
heteroaryl atd.) s tím omezením, že R-skupina neobsahuje žádné funkční skupiny, reagující s formaldehydem (např., primární a sekundární aminy). Obecné syntetické schema předložené v publikaci Freidlinger, et al.je následující:



Katalyzátorem kondenzace je jakékoliv známé činidlo, používané obvykle pro přípravu peptidických nebo amidových vazeb, například carbodiimid. Viz také Karanewsky, U.S. Patent č. 4 460 579[94] a Kametani, et al., Heterocycles, 9:831-840 (1978).[95]

Friedingerova metoda se dá rozšířit, takže zahrnuje disubstituované thialaktamy následující struktury:

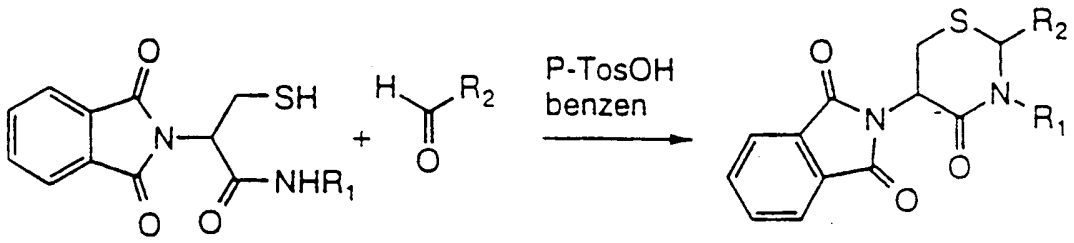




01.12.99

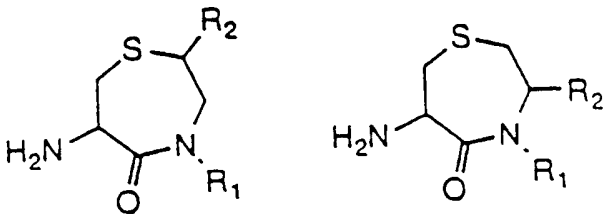
V praxi to konkrétně znamená, že R^2 je omezeno na arylové a heteroarylové skupiny a stericky bráněné alkylové skupiny jako je t-butyl. R^1 může být velmi různé a je omezeno pouze možnostmi následných reakčních stupňů.

Ještě další je způsob podle Kametaniho, který poskytuje následující laktamy:

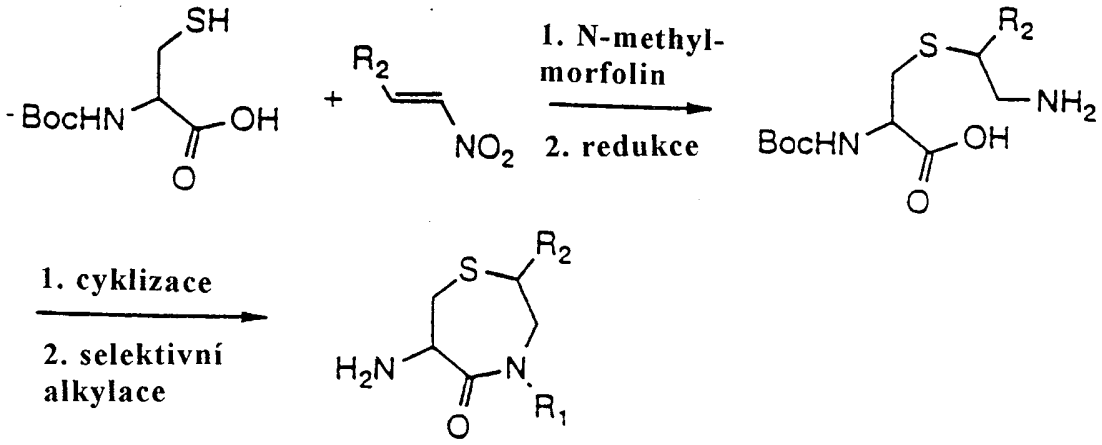


V principu umožňuje Kametaniho způsob širokou volbu skupin R^1 a R^2, omezenou zejména stabilitou za reakčních podmínek.

Viz například Yanganasawa, et al., J. Med.Chem., 30:1984-1991 (1987)[96] a J. Das et al., Biorg. Med.Chem.Lea., 4:2193-2198 (1994)[97], kde se popisují obecné metody pro syntézu izomerních 7-členných thialaktamů následující struktury:

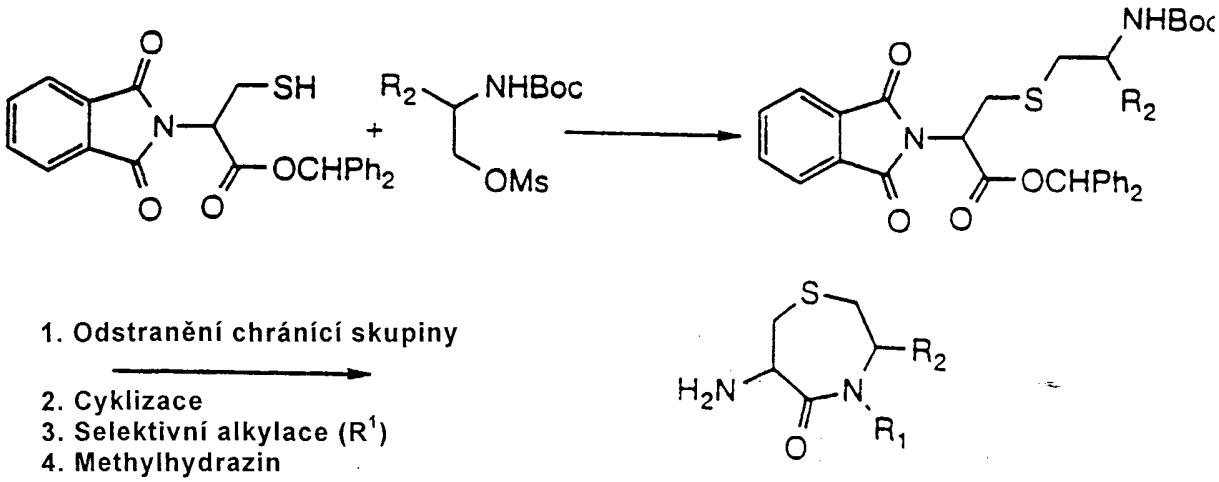


První syntetickou cestou je:



R^2 může být velice proměnlivé (např. alkyl, substituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický zbytek a podobně) neboť existuje mnoho dobře popsaných cest pro syntézu derivátů nitroethylenu z aldehydů a nitrometanu (Henryho reakce) s následnou dehydratací. R^1 je omezeno na skupiny, které se mohou podrobit alkylačním reakcím.

Druhá skupina sloučenin se dá připravit následovně:



01.12.99

V této syntéze může být R^2 velmi různé. Výchozí složka, do které se má zavést R^2 se může snadno získat redukcí známých alfa-BOC aminokyselin na deriváty alkoholu s následnou tvorbou mesylátu.

Jak je shora uvedeno, hlavním principem pro přípravu laktamů je Beckmannova/Schmidtova reakce, pomocí které se dosahuje zvětšení kruhu pomocí inter- nebo intramolekulárního přesmyku, což slouží obecně k přípravě laktamů o různých velikostech kruhů. Intramolekulárním postupem vznikají bicyklické sloučeniny obsahující laktamový dusík v kruhu. Další principiální přístupy, které byly shora uvedeny, jsou založeny na metodách interní cyklizace omega-amino kyselin/esterů přičemž před cyklizací se musí syntetizovat struktury substituentů. Benzazepinony se připraví interní cyklizací elektrofilních center na nukleofilní funkční skupině Friedel-Craftsova typu na principu Ben-Ishalova postupu. Tento naposledy zmíněný postup je aplikovatelný na širokou řadu heteroaromátů a benzenových kruhů a může se také aplikovat na nearomatické dvojné nebo trojné vazby, čímž se může získat široké spektrum substituentů nebo spojené kruhy.

Deoxydace laktamu reakčními činidly jako je diboran, $LiAlH_4$, a podobně vede k azaheterocyklům (=X je dihydro).

Podobně pro X = H, OH lze takové sloučeniny připravit epoxidací cykloalkenylové skupiny s následným otevřením oxiranového kruhu, například amoniakem. Po syntéze sloučenin vzorce I, (=X je H, OH) se dá provést oxidace, čímž se získají cykloalkylketony (=X je oxo).

Další deriváty 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu, používané v tomto vynálezu, se dají připravit známými postupy a reakčními činidly. Například vhodně substituovaný N-terc.Boc-2-amino-2'methylbifenyl se dá cyklizovat na odpovídající derivát 5,7-di- hydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu nejprve působením 2.1 až asi 2.5 ekvivalentů silné zásady, jako je sec.butyllithium, na bifenylovou sloučeninu. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě od asi -80°C do asi -60°C v inertním rozpouštědle jako je THF. Získaný dianiont se pak uvede do reakce se suchým oxidem uhličitým při teplotě asi -78°C, čímž se získá 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on. Tento způsob je dále popsán v publikaci R.D.Clark et al., Tetrahedron, 49(7), 1351-1356 (1993) a odkazech tam uvedených.

Po vytvoření 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu se dá amidický dusík snadno alkylovat nejprve působením dibenzazepinonu s přísadou asi 1.1 až asi 1.5 ekvivalentů silné zásady, jako je hydrid sodný, v inertním rozpouštědle jako je DMF. Tato reakce se obvykle provádí v rozmezí teplot od asi -10°C do asi 80°C po dobu cca 0.5 až asi 6 hodin. Výsledně získaný aniont se pak uvádí do kontaktu s přebytkem, výhodně asi 1.1 až asi 3.0 ekvivalenty, alkylhalogenidu, nejčastěji alkylchloridem, bromidem nebo jodidem. Obecně se tato reakce provádí při teplotě od asi 0°C do asi 100°C po dobu asi 1 až asi 48 hodin.

Aminová skupina může být uvedena do polohy 5 na 7-alkyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu za použití běžných postupů a činidel. Například reakce 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz-[b,d]azepin-6-onu s přebytkem butylnitritu v přítomnosti silné zásady, jako je 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan draselný (KHMDS), poskytuje 5-oxim-7-methyl-5,7-dihydro-6H-diben[b,d]-azepin-6-on. Následná redukce oximové skupiny hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako je paladium na uhlíku, poté poskytuje 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-diben [b,d]azepin-6-on. Rovněž mohou být využity další běžné postupy aminace, jako je přesun azidu následovaný redukcí azidové skupiny.

Podobně mohou být za použití běžných postupů a činidel vyrobeny různé deriváty benzodiazepinu vhodné pro použití podle vynálezu. Například 2-aminobenzofenon může být snadno spojen s α-(isopropylthio)N-(benzyloxykarbonyl)glycinem tak, že se nejdřív vytvoří kyselý chlorid glycinového derivátu s oxaylchloridem, a pak se spojí kyselý chloride s 2-aminobenzofenonem v přítomnosti zásady, jako je 4-methylmorfolin, čímž se získá 2-[α-(isopropylthio)-N-(benzyloxykarbonyl)glycinyl]aminobenzofenon. Když se na tuto sloučeninu působí plynným amoniakem v přítomnosti přebytku, výhodně od 1,1 do 1,5 ekvivalentů, chloridu měďnatého, získá se 2-[N-(α-amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)glycinyl]aminobenzofenon. Tato mezisloučenina může být snadnou cyklizována s pomocí ledové kyseliny octové a octanu amonného, čímž vzniká 3-(benzyloxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzo-diazepin-2-on. Po následném odstranění skupiny Cbz se získá 3-amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Jinak je možno aminovat 2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-ony v pozici 3 aminovat za použití reakcí pro

přesun azidu s následující redukcí výsledné azidové skupiny za vzniku odpovídající aminové skupiny. Podmínky pro tyto a podobné reakce jsou popsány dále v příkladech. 2,3-Dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-ony se snadnou alkylují v poloze 1 za použití běžných postupů a činidel. Tato reakce se typicky provádí tak, že se na benzodiazepinon nejprve působí 1,1 až 1,5 ekvivalenty zásady, jako je hydrid sodný, terc.-butoxid draselný, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan draselný, uhličitan cesnatý, v inertním rozpouštědle, jako je DMF. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě pohybující se mezi -78°C až 80°C po dobu od přibližně 0,5 do 6 hodin. Na výsledný anion se poté působí přebytkem, výhodně od 1,1 do 3,0 ekvivalentů, alkylhologenidu, obvykle alkylchloridu, bromidu nebo jodidu. Obecně se reakce provádí při teplotě od přibližně 0°C do přibližně 100°C po dobu od 1 do 48 hodin.

Dále jsou 3-amino-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepiny podle vynálezu obvykle připravovány tak, že se nejprve spojí kyselina malonová a 1,2-fenylendiaminem. Podmínky této reakce jsou velmi dobře známy a jsou popsány například v PCT přihlášce WO 96-US 8400 960603. Následnou alkylací a aminací za použití běžných postupů a činidel se získají různé 3-amino-1,5-bis(alkyl)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepiny. Tyto postupy jsou v dále uváděných příkladech popsány podrobněji.

Podobně lze známými postupy získat velké množství různých laktamů, laktonů a thiolaktonů. Podobně je známo mnoho příkladů mimocykloalkylových sloučenin, které se využívají při syntéze shora zmíněných sloučenin obecného vzorce I.

Při syntéze sloučenin obecného vzorce I za použití výše popsaných postupů syntézy, může výchozí materiál obsahovat chirální centra (např. alanin) a pokud je využit jako výchozí materiál využita racemická směs, pak je výsledný produkt směsí R,S enantiomerů. Případně je možno využít jako výchozího materiálu chirálního isomeru, a pokud během reakce nedojde k jeho racemizaci, získáme chirální produkt. Během reakce může proběhnou inverze chirálních center.

Produkty reakce podle vynálezu jsou tedy směsí R,S enantiomerů, není-li uvedeno jinak. Pokud je však žádoucí chirální produkt, odpovídá tento chirální produkt derivátům L-aminokyselin. Alternativně mohou být chirální produkty získány čistícími technikami, které oddělí jednotlivé enantiomery ze směsi R,S enantiomerů, čímž se oddělí jeden nebo druhý stereoizomer. Tyto techniky jsou velmi dobře známy.

Farmaceutické přípravky

Sloučeniny obecného vzorce I jsou při farmaceutickém využití podávány ve formě farmaceutických kompozic. Tyto sloučeniny mohou být podávány mnoha různými způsoby, které zahrnují podávání orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intranasální. Tyto sloučeniny jsou rovněž účinné jako kompozice injekční a orální. Tyto kompozice jsou vyráběny postupy, které jsou ve farmaceutii velmi dobře známy a zahrnují alespoň jednu aktivní složku.

Tento vynález rovněž zahrnuje farmaceutické kompozice, které obsahují jako aktivní složku jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I, spojené s farmaceuticky přijatelným nosičem. Při výrobě kompozic podle tohoto vynálezu se aktivní

látka obvykle smíchá s excipientem, zředí excipientem nebo s nosičem uzavře v obalu, který může být ve formě kapsle, sáčku, papírku nebo v jiné formě zásobníku. Když excipient slouží pro zředění, může být ve formě pevné látky, semi-pevné látky nebo kapaliny, která funguje jako vehikulum, nosič nebo médium pro aktivní složku. Kompozice tedy může být ve formě tablet, pilulek, prášku, pastilek, sáčků, oplatek, elixíru, suspenze, emulze, roztoku, syrupu, aerosolu (s pevným nebo kapalným médiem), krému s obsahem až 10 % hm. aktivní látky, měkké nebo tvrdé želatinové kapsle, čípku, sterenního roztoku pro injekce a sterilně baleného pudru.

Při přípravě kompozic je nejdůležitější předem rozmělnit aktivní složku tak, aby měla vhodnou velikost částic dříve, než se smísí s ostatními složkami. Pokud je aktivní složka v podstatě nerozpustná, obvykle se mele na velikost částic menší než 200 mesh. Jestliže je aktivní složka v podstatě rozpustná ve vodě, je velikost částic normálně upravována mletím tak, aby byla zajištěna její rovnoměrná distribuce v kompozici, např. asi 40 mesh.

Jako některé příklady vhodných excipientů může sloužit laktoza, dextroza, sacharoza, sorbitol, manitol, škroby, arabská guma, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatina, křemičitan vápenatý, mikrokrystalická celuloza, polyvinylpyrolidon, celuloza, sterilní voda, syrup, a methylceluloza. Formulace mohou dále obsahovat: mazadla jako je mastek, stearát hořečnatý a minerální olej, zvlhčovací činidla, emulgační a suspendační činidla, konzervační prostředky jako jsou methyl- a propylhydroxybenzoáty, sladidla a ochucovadla. Kompozice podle vynálezu je sestavena tak, aby za použití

známých postupů zajistila rychlé, setrvalé nebo zadržované uvolňování aktivní látky po podání kompozice pacientovi.

Kompozice jsou výhodně vyráběny ve formě jednotkových dávkových forem, přičemž jedna dávka obsahuje od asi 5 do 100 mg, obvykleji asi od 10 do 30 mg aktivní látky. Termín „jednotkové dávkové formy" označuje fyzikálně samostatné jednotky vhodné pro podávání jednotkových dávek lidem nebo jiným savcům, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství aktivní složky, a to takové množství, které vyvolá žádoucí terapeutický efekt, a tato aktivní složka je podávána spolu s vhodným farmaceutickým excipientem. Výhodně se sloučeniny obecného vzorce I nedávkuje více než 20 % hmotnostních farmaceutické kompozice, výhodněji se nedávkuje více než 15 % hmotnostních, a to v rovnováze s farmaceuticky inertním nosičem (nosiči).

Aktivní látka je účinná v širokém rozmezí dávkování a je obvykle podávána ve farmaceuticky účinném množství. Je jasné, že množství konkrétně podávané látky musí být stanoveno lékařem s ohledem na všechny okolnosti, včetně problémů, které jsou léčeny, zvoleného způsobu podávání, konkrétní účinné látky, věku, váhy a reakce konkrétního pacienta, závažnosti jeho potíží a podobně.

Pro přípravu pevné kompozice jako jsou tablety, je hlavní aktivní látka smíchána a farmaceutickým excipientem, čímž vznikne pevná předběžná kompozice obsahující homogenní směs sloučenin podle vynálezu. Mluvíme-li o tom, že je předběžná kompozice homogenní, myslíme tím, že aktivní složka je rozptýlena důkladně v kompozici, takže kompozice může být rovnou rozdělena na stejně účinné formy lékové jednotky, jako

jsou tablety, pilulky a kapsle. Tato pevná předběžná kompozice je poté rozdělena do forem lékové jednotky jednoho z výše popsaným typů, které obsahují například od 0,1 do asi 500 mg aktivní složky podle vynálezu.

Tablety nebo pilulky podle vynálezu mohou být potaženy nebo jinak upraveny tak, aby bylo dosaženo lékové formy zajišťující výhody prodloužené aktivity. Například tablety nebo pilulky mohou obsahovat vnitřní dávku léku a vnější komponentu dávky, přičemž tato vnější dávka je ve formě obalu na dávce vnitřní. Obě sloučeniny jsou od sebe odděleny enterickou vrstvou, která brání rozpadnutí v žaludku a zajišťuje, aby vnitřní složka mohla projít až do dvanácterníku nebo měla prodloužené vstřebávání. Pro vytvoření těchto enterických vrstev a potahů tablet může být využito velkého množství materiálů, včetně polymerních kyselin a směsí polymerních kyselin s materiály, jako je šelak, cetylalkohol, a acetát celulozy.

Kapalné formy nové kompozice podle vynálezu mohou být využity pro podávání ústy nebo injekčně, včetně vodných roztoků vhodně ochucených syrupem, vodných nebo olejových suspenzí nebo ochucených emulzí s jedlým olejem, jako je olej z bavlníkových semen, sesamový olej, kokosový olej nebo podzemnicový olej, stejně jako elixíry a podobná farmaceutická vehikula.

Kompozice pro inhalaci nebo insuflaci zahrnuje roztoky nebo suspenze ve farmaceuticky přijatelných vodných nebo organických rozpouštědlech nebo jejich směsích, a v pudrech. Kapalné nebo pevné kompozice mohou obsahovat farmaceuticky přijatelné excipienty, jak byly popsány dříve. Kompozice pro místní nebo systemický efekt je výhodně podávána cestou nosní

nebo orální respirace. Kompozice ve výhodně farmaceuticky přijatelných rozpouštědlech mohou být nebulizovány za použití inertních plynů. Nebulizované roztoky mohou být vdechovány přímo z nebulizačního aparátu nebo může být tento aparát připojen k obličejové masce nebo vložen do dýchacího přístroje s přetlakem. Roztoky, suspenze nebo pudrovité kompozice mohou být podávány výhodně orálně nebo nasálně z přístroje, který dopraví prostředek vhodným způsobem.

Následující příklady formulací ilustrují farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu.

Příklad formulace 1

Byly připraveny tvrdé želatinové kapsle s následujícími složkami:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Aktivní složka	30,0
Škrob	305,0
Stearát hořečnatý	5,0

Tyto složky byly smíseny a naplněny do tvrdé želatinové kapsle v množství 340 mg.

Příklad formulace 2

Tablety byly připraveny s použitím následujících složek:

Složka	Množství (mg/tableta)
Aktivní složka	25,0
Mikrokrystalická celuloza	200,0
Koloidní oxid křemičitý	10,0
Kyselina stearová	5,0

Složky byly smíchány a slisovány do tablet, každá o váze 240 mg.

Příklad formulace 3

Inhalační formulace ve formě suchého pudru byla připravena z následujících složek:

Složka	% hmotnostní
Aktivní složka	5
Laktoza	95

Aktivní složka byla smíchána s laktozou a směs byla přidána do zařízení na inhalaci suchého pudru.

Příklad formulace 4

Tablety, každá obsahující 30 mg aktivní složky byly připraveny následujícím způsobem:

Složka	Množství (mg/tableta)
Aktivní složka	30,0 mg
Škrob	45,0 mg
Mikokrystalická celuloza	35,0 mg
Polyvinylpyrolidon (jako 10% roztok ve sterilní vodě)	4,0 mg
Karboxymethylškrob sodný	4,5 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg
Mastek	1,0 mg
Celkem	120 mg

Aktivní složka, škrob a celuloza byly prosety sítem 20 mesh a dobře promíchány. S výslednými prášky byl promíchán roztok polyvinylpyrolidonu, a směs byla poté proseta přes síto 16 mesh. Takto vzniklé granule byly vysušeny při teplotě 50° až 60°C a prosety přes síto 16 mesh. Karboxymethylškrob sodný, stearát hořečnatý a mastek, všechny předem proseté přes síto č. 30 mesh, byly poté přidány do granulí a směs byla po smíchání slisována v tabletovači na tablety, každá o hmotnosti 150 mg.

Příklad formulace 5

Kapsle, každá obsahující 40 mg léčiva, byly připraveny následujícím způsobem:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Aktivní složka	40,0 mg
Škrob	109,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg

Celkem	150,0 mg

Aktivní složka, škrob, stearát hořečnatý byly smíchány, prosety sítem č. 20 mesh a naplněny do tvrdé želatinové kapsle o hmotnosti obsahu 150 mg.

Příklad formulace 6

Čípky, každý s obsahem účinné látky 25 mg, byly připraveny následujícím způsobem:

Složka	Množství
Aktivní složka	25 mg
Glyceridy nasycených mastných kyselin do	2,000 mg

Aktivní složka byla proseta přes síto 60 mesh a suspendována v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem rozpuštěných minimem potřebného tepla. Směs byla poté nalita do tvořítka na čípky s nominálním množstvím 2,0 g a ponechána vychladnout.

Příklad formulace 7

Suspenze obsahující 50 mg léčiva v dávce 5,0 ml byla vyrobena následujícím způsobem:

Složka	Množství
Aktivní složka	50,0 mg
Xanthanová guma	4,0 mg
Karboxymethylceluloza sodná (11%)	
Mikrokrystalická celuloza (89%)	50,0 mg

01.12.99

Sacharoza	1,75 g
Benzoát sodný	10,0 mg
Příchuti a barviva	q. v.
Čištěná voda do	5,0 ml

Byla smíchána aktivní složka, sacharoza a xanthanová guma, poté byly prosety přes síto č. 10 mesh U.S. sieve, a smíchány s dříve připraveným roztokem mikrokrystalické celulozy a karboxymethylcelulozy sodné ve vodě. Benzoát sodný, příchutě a barviva byly rozpuštěny v troše vody a přidány za současného míchání. Poté bylo přidáno odpovídající množství vody, aby byl získán požadovaný objem.

Příklad formulace 8

Složka	Množství (mg/kapsle)
Aktivní složka	15,0 mg
Škrob	407,0 mg
Stearát hořečnatý	3,0 mg
Celkem	425,0 mg

Aktivní složka, škrob, a stearát hořečnatý byly smíchány, prosety přes síto č. 20 mesh, a naplněny do tvrdé želatinové kapsle v množství 560 mg.

Příklad formulace 9

Subkutánní formulace byla připravena následujícím způsobem:

Složka	Množství
Aktivní složka	1,0 mg
Kukuřičný olej	1 ml

(V závislosti rozpustnosti aktivní složky v kukuřičném oleji je možno využít ve formulaci, pokud je to žádáno, až 5,0 mg aktivní složky i více).

Příklad formulace 10

Formulace pro místní užití byla připravena následujícím způsobem.

Složka	Množství
Aktivní složka	1-10 g
Emulgační vosk	30 g
Tekutá parafin	20 g
Bílý měkký parafín do	100 g

Bílý měkký parafin byl zahříván, až se rozpustil. Poté byly smíseny tekutý parafin a emulgační vosk a směs byla míchána do rozpuštění složek. Byla přidána aktivní složka a míchání pokračovalo až do její dispergace. Směs byla poté ochlazena do ztuhnutí.

Jiná výhodná formulace využívaná v postupech podle vynálezu využívá zařízení pro transdermální aplikaci ("náplasti"). Tyto transdermální náplasti mohou být použity pro zajištění kontinuální nebo diskontinuální infuze sloučenin podle vynálezu v kontrolovaném množství. Konstrukce a užití transdermálních náplastí pro podávání farmaceutických látek je velmi dobře známo, např. viz U.S. patent 5 023 252 z 11. června 1991, který

je zde uveden jako odkaz. Tyto náplasti mohou být konstruovány pro kontinuální nebo pulzní podávání farmaceutických látek, nebo jejich podávávání podle potřeby ,

Často je vhodné nebo potřebné dodávat farmaceutickou kompozici do mozku, buď přímo nebo nepřímo. Přímé techniky obvykle zahrnují umístění katétru pro podávání látky do pacientova ventrikulárního systému, čímž se přemostí bariéra mezi krví a mozkem. Jeden z implantovatelných podávacích systémů užívaný pro dopravu biologických faktorů do specifických oblastí pacientova těla je popsán v U.S. patentu 5,011,472, který je zde uveden jako odkaz.

Nepřímé techniky, kterým je obecně dávána přednost, obvykle zahrnují vytvoření kompozice zajišťující delší latenci léčiva prostřednictvím konverze hydrofilních léčiv na léčiva rozpustná v tucích. Tato latence se obvykle dosahuje pomocí blokování hydroxylové, karbonylové, sulfátové, a primárně aminové skupiny v léčivech, čímž se dosáhne větší rozpustnosti léčiva v lipidech a usnadní se transport přes bariéru mezi mozkem a krví. Alternativně může být podávání hydrofilních léčiv zlepšeno intraarteriální infusí hypersonického roztoku, což může otevřít tuto bariéru.

Další vhodné formulace použitelné podle vynálezu je možno nalézt v publikaci Remington's Farmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

Užitečnost

Sloučeniny a farmaceutické kompozice podle vynálezu lez využít v inhibici uvolňování ß-amyloidních peptidů a/nebo

jejich syntézy, a má díky tomu využití při diagnóze a léčení Alzheimerovy choroby u savců včetně lidí.

Jak bylo zmíněno dříve, jsou zde uvedené sloučeniny vhodné pro použití v mnoha různých systémech podávání léčiv, které byly dříve popsány. S cílem prodloužení střední doby přetrvávání sloučeniny in vivo u podávané látky může být tato látka enkapsulována, uvedena do buněčné dutiny lipozomů, připravena jako koloid, nebo mohou být použity další techniky, které prodlužují střední dobu přetrvávání sloučenin v séru. Pro přípravu lipozomů je známo mnoho technik, jak je popsáno např. v Szoka, et al., U.S. patenty č. 4,235,871, 4,501,728 a 4,837,028, přičemž byl každý z nich použit jako odkaz.

Množství látky podávané pacientovi se může lišit v závislosti na druhu látky, účelu podávání látky (profylaxe nebo terapie), stavu pacienta, způsobu podávání a podobně. Při terapeutickém použití se kompozice podává pacientovi již trpícímu AD v množství dostatečném alespoň částečné zastavení rozvoje symptomů choroby a jejich komplikací. Množství látky adekvátní pro dosažení těchto cílů se označuje jako „terapeuticky efektivní dávka". Množství účinné pro toto použití závisí na rozhodnutí lékaře v závislosti na okolnostech, jako je závažnost choroby u pacienta, jeho věk, váha a obecně stav pacienta a podobně.

Pro terapeutické účely se výhodně popsané sloučeniny podávají v dávkách pohybujících se od 1 do asi 500 mg/kg/den.

V profylaxi se kompozice podává pacientovi v nebezpečí rozvoje AD (což je dáno například genetickým screeningem nebo rodinnou anamnézou) v množství dostečném k

tomu, aby byl inhibován rozvoj symptomů choroby. Množství látky, které zajistí splnění těchto požadavků, je označováno jako "profylakticky efektivní dávka". Množství látky, které je tímto způsobem účinné, závisí na rozhodnutí lékaře v závislosti na různých faktorech, jako věk pacienta, jeho stav a podobně.

Pro účely profylaxe se zde popsané sloučeniny podávají v dávkách pohybujících se od asi 1 do 500 mg/kg/den.

Pak bylo zmíněno, jsou sloučeniny podávané pacientovi ve formě výše popsaných farmaceutických kompozic. tyto kompozice mohou být sterilizovány konvenčními sterilizačními postupy, nebo mohou být sterilně filtrovány. Výsledný vodný roztok může být pro přímé použití nebo

lyofilizován, přičemž lyofilizovaný přípravek se před podáváním smísí se sterilním vodným nosičem. U přípravků se sloučenina se PH výhodně pohybuje v rozmezí od 3 do 11, výhodněji od 5 do 9 a nejvýhodněji od 7 do 8. Je zřejmé, že použití určitých excipientů, nosičů nebo stabilizátorů může vyústit v tvorbu farmaceutických solí.

Zde popsané sloučeniny lze rovněž využít pro podávání sloučenin do buněk za diagnostickými účely a za účelem výzkumu léčiv. Speciálně lze tyto sloučeniny využít při diagnóze uvolňování v buňkách a/nebo syntéze ß-amyloidních peptidů. sloučeniny zde popsané jdou navíc vhodné pro měření a vyhodnocování aktivity jiných možných léčiv při inhibici uvolňování v buňkách a/nebo syntéze ß-amyloidních peptidů.

Dále uvedené příklady syntetické a biologické příklady provedení ilustrují tento vynález a nezamýšlejí žádným způsobem omezovat jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

V níže uváděných příkladech mají uvedené zkratky uvedený význam. Pokud není zkratka definována, je její význam obecně znám.

BEMP	=	2-terc.butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazafosforin
Boc	=	t-butoxykarbonyl
BOP	=	benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-fosfonium hexafluorfosfát
bd	=	široký dublet
bs	=	široký singlet
d	=	dublet
dd	=	dublet dubletů
DIC	=	diisopropylkarbodiimid
DMF	=	dimethylformamid
DMAP	=	dimethylaminopyridin
DMSO	=	dimethylsulfoxid
EDC	=	ethyl-1-(3-dimethyaminopropyl)karbodiimid
ekv.	=	ekvivalenty
EtOAc	=	ethylacetát
g	=	gramy
HOBT	=	hydrát 1-hydroxybenzotriazolu
Hunigova báze	=	diisopropylethylamin
l	=	litr
m	=	multiplet

M	=	mol
max	=	maximum
meq	=	miliekvivalent
mg	=	miligram
ml	=	mililitr
mm	=	milimetr
mmol	=	milimol
MOC	=	methoxyoxykarbonyl
N	=	normalní
N/A	=	nedostupný
ng	=	nanogram
nm	=	nanometry
OD	=	optická hustota
PEPC	=	1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimid
PP-HOBT	=	piperidin-piperidin-1-hydroxybenzotrizol
psi	=	pounds per square inch /přep. 1 psi = 6,9 kPa/
f	=	fenyl
q	=	kvartet
quint.	=	kvintet
rpm	=	otáček za minutu
s	=	singlet
t	=	triplet
TFA	=	kyselina trifluoroctová
THF	=	tetrahydrofuran
tenkovrstvá chromato-grafie	=	chromatogafie na tenké vrstvě
µl	=	mikrolitr
UV	=	ultrafialové záření

V dále uvedený příkladech jsou všechny teploty uváděny ve stupních Celsia (pokud není uvedeno jinak).

Sloučeniny uvedené v příkladech byly vyrobeny za použití následujících obecných postupů, jak bylo popsáno.

V následujících příkladech označuje „Aldrich", že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233 USA, termín „Fluka" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Fluka Chemical Corp., 980 South 2nd Street, Ronkonkoma NY 11779 USA, termín „Lancaster" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Lancaster Syntéza, Inc., P.O. Box 100 Windham, NH 03087 USA, termín „Sigma" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis MO 63178 USA, termín „Chemservice" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Chemservice Inc., Westchester, PA, termín „Bachem" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Bachem Biosciences Inc. , 3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USA, termín „Maybridge" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Maybridge Chemical Co. Trevillett, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdom, a termín „TCI" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti TCI America, 9211 North Harborgate Street, Portland OR 97203, termín „Alfa" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Johnson Matthey Catalog Company, Inc. 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-0747, termín „Novabiochem" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Calbiochem-Novabiochem Corp. 10933 North Torrey Pines Road, P.O. Box 12087, La Jolla CA 920392087, termín „Oakwood" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně

dostupné od společnosti Oakwood, Columbia, South Carolina, termín „Advanced Chemtech" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Advanced Chemtech, Louisville, KY, a termín „Pfaltz & Bauer" označuje, že sloučenina nebo činidlo je obchodně dostupné od společnosti Pfaltz & Bauer, Vodabury, CT, USA.

I. Syntézní postupy

OBECNÝ POSTUP A

První metoda syntézy EDC

Do směsi 1:1 odpovídající karboxylové kyseliny a odpovídajícího esteru nebo amidu aminokyseliny v CH_2Cl_2 při O°C bylo přidáno 1,5 ekvivalentů triethylaminu, a poté 2,0 ekvivalenty hydroxybenzotriazolu monohydrátu a poté 1,25 ekvivalentů ethyl-3-(3- dimethylamino)propylkarbodiimidu.HCl. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a potom převedena do separační nálevky. Směs byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$, 1N HCl a nasyceným vodným NaCl, a potom byla vysušenaa nad $MgSO_2$. Z výsledného roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo v rotačním odparce, čímž byl získán surový produkt.

OBECNÝ POSTUP B

Druhá metoda syntézy EDC

Směs odpovídající kyseliny (1 ekv.), N-1-hydroxybenzotriazolu (1,6 ekv.), odpovídajícího aminu (1 ekv.), N-methylmorpholinu (3 ekv.) a dichlormethanu (nebo DMF pro nerozpustné substráty) byla ochlazena v lázni z ledové vody a míchána až do vytvoření čirého roztoku. Poté byl přidán do

reakční směsi EDC (1,3 ekv.). Chladící lázeň byla poté ponechána 1-2 hodiny, až se zahřála na teplotu místnosti a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla odpařena do sucha pod vakuem. Do zbytku bylo 20% vodný roztok uhličitanu draselného a směs byla důkladně promíchána e nechána stát, až se vyloučit olejovitý produkt (přes noc, pokud je to nutné). Pevný produkt byl pak oddělen filtrací, dobře promyt 20% vodným roztokem uhličitanu draselného, vodou, 10% HCl, a vodou, čímž vznikl produkt, obvykle v čistém stavu. Nebyla zjištěna žádná racemizace.

OBECNÝ POSTUP C

Třetí metoda syntézy EDC

Karboxylová kyselina byla rozpuštěna v methylenchloridu. Poté byl postupně přidán odpovídající ester aminokysleiny nebo amid (1 ekv.), N-methylmorpholin (5 ekv.) a hydroxybenzotriazol monohydrát (1,2 ekv.) Nádoba s kulatým dnem byla ponořena do chladící lázně až do doby, kdy roztok dosáhl 0°C. Tehdy bylo přidáno 1,2 ekv. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu. Směs byla míchána přes noc a pod dusíkovou atmosférou dosáhla teploty místnosti. Reakční směs byla dále zpracována promytím organické fáze nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, 0,1 M kyseliny citronové a solankou a poté vysušena nad síranem sodným. Poté byla odstraněna rozpouštědla, čímž byl získán surový produkt.

OBECNÝ POSTUP D

Čtvrtá metoda syntézy EDC

Reakční nádoba s kulatým dnem byla naplněna odpovídající karboxylovou kyselinou (1,0 ekv.), hydroxybenzotriazolhydrátem (1,1 ekv.) a odpovídajícím aminem (1,0 ekv.) v THF pod dusíkovou atmosférou. Do dobře míchané směsi bylo přidáno odpovídající množství (1,1 ekv. u volných aminů a 2,2 ekv. pro hydrochloridové aminové soli) zásady, jako je Hunigova zásada a poté byl přidán EDC (1,1 ekv.). Po míchání po dobu 4 až 17 hodin při pokojové teplotě bylo za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo, zbytek byl převeden do ethylacetátu (nebo podobného rozpouštědla) a vody, promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 1 N HCl, solankou, vysušen nad anhydridem síranu sodného a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byl získán produkt.

OBECNÝ POSTUP E

Syntéza BOP

Do míchaného roztoku N-(3,5-difluorfenyl acetyl)alaninu (2 mmol) v DMF, chlazeného v ledové lázni, byl přidán BOP (2,4 mmol) a N-methylmorfolin (6 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 50 minut a poté byla přidán roztok α-amino-γ-laktamu (2 mmol) v DMF ochlazený na 0 °C. Chladící lázeň byla ponechána, aby se ohřála v průběhu 1 - 2 hodin na teplotu místnosti a reakční směs byla poté míchána přes noc. Potom byl přidán vodný 20% roztok uhličitanu draselného (60 ml) a směs byla dobře promíchána. Nevznikla žádná pevná látka. Směs byla potom promyta ethylacetátem (150 ml) a odpařena do sucha pod vakuem, až vznikla pevná látka. Potom byla přidána voda (50 ml) a směs byla dobře promíchána. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a dobře promyta vodou a 1 ml diethyletheru, čímž byl získán produkt (51 mg, 0,16 mmol, 7,8 %).

OBECNÝ POSTUP F

Spojování chloridu kyseliny s esterem aminokyseliny

Do míchaného roztoku hydrochloridu isobutylesteru (D,L)-alanin (4,6 mmol) v 5 ml pyridinu bylo přidáno 4,6 mmol chloride kyseliny. Okamžitě se objevila sraženina. Směs byla míchána po dobu 3,5 hodin, rozpuštěna v 100 ml diethyletheru, promyta třikrát 10% HCl, jednou solankou, jednou roztokem 20% uhličitanu draselného a opět jednou solankou. Roztok byl vysušen na síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen, čímž byl získán produkt. V postupu je možno využít i jiné estery aminokyselin.

OBECNÝ POSTUP G

Kondenzace karboxylové kyseliny a esterem aminokyseliny

Roztok karboxylové kyseliny (3,3 mmol) a 1,1'-karbodiimidazolu (CDI) ve 20 ml THF byl míchán po dobu 2 hodin. Byl přidán hydrochlorid isobutylesteru (D,L)-alaninu (3,6 mmol) a potom 1,5 ml (10,8 mmol) triethylaminu. Reakční směs byla míchána přes noc. Potom byla rozpuštěna ve 100 ml diethyletheru, promyta třikrát 10% HCl, jednou solankou, jednou 20% uhličitanem draselným a jednou solankou. Roztok byl vysušen nad síranem hořečnatým, zfiltrován, a odpařen, čímž byl získán produkt. V tomto postupu je rovněž možno použít jiné estery aminokyselin.

OBECNÝ POSTUP H

Pátá metoda syntézy.EDC

Do reakční nádoby s kulatým dnem byla přidána karboxylová kyselina (1,1 ekv.) v THF, hydrochlorid aminu (1,0

01.12.99

ekv.), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (1,1 ekv.), N,N-diisopropylethylamin (2,1 ekv.), a potom 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (EDC) (1,1 ekv.). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 10-20 hodin v dusíkové atmosféře. Směs byla zředěna EtOAc a promyta 0,1 M HCl (1 x 10 ml), nasyceným $NaHCO_3$ (1 x 10 ml), H_2O (1 x 10 ml), a solankou a potom vysušena $MgSO_4$. Vysušovací činidlo bylo odfiltrováno a filtrát ve vakuu zahuštěn. Zbytek byl vyčištěn mžikovou kolonovou chromatografií na silikagelu a potom triturací z EtOAc a hexanů.

OBECNÝ POSTUP I

Šestá metoda syntézy EDC

Do roztoku nebo suspenze aminu nebo aminhydrochloridu (1,0 ekv.) v THF (0,05-0,1 M) pod dusíkem, při teplotě 0°C byla přidána karboxylová kyselina (1,0-1,1 ekv.), hydroxybenzotriazol monohydrát (1,1-1,15 ekv.), Hunigova zásada (1,1 ekv. pro volné aminy a 1,1-2,3 ekv. pro hydrochloridové soli aminů), a poté byl přidán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,1- 1,15 ekv.). Chladící lázeň byla odstraněna a směs byla ponechána, aby se zahřála na teplotu místnosti po dobu 10-24 hodin. Roztok nebo směs byly zředěny EtOAc, (v objemu 3-5 větším, než původní objem THF), a promyta 0,1-1,0 M vod. HCl (1 nebo 2x), zředěna $NaHCO_3$ (I nebo 2x), a solankou (1 x). Potom byla organická fáze vysušena $MgSO_4$ nebo Na_3SO_4, zfiltrována, zahuštěna, čímž byl získán surový produkt, který byl dále čištěn nebo použit bez čištění.

OBECNÝ POSTUP J

Metoda syntézy EEDQ

Do roztok aminu v THF (1,0 ekv., 0,05-0,08 M, konečná molarita) pod dusíkem, byla při teplotě místnosti přidána aminokyselina chráněná N-t-Boc (1,1 ekv., jako pevná látka nebo v THF kanylou), potom byl přidán EEDQ (Aldrich, 1,1 ekv.). Světle žlutý roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 16-16,5 hodin, potom zředěn EtOAc (v obejmu 3-5 větším než vstupní objem THF), a promyt 1M vod. HCl (2x), zředěn vod. $NaHCO_3$ (2x), a solankou (1x). Organická fáze byla vysušenaa Na_2SO_4 nebo $MgSO_4$, zfiltrována, a zahuštěna.

II. Karboxylové kyseliny

OBECNÝ POSTUP II-A

Hydrolýza esteru na volnou kyselinu

Hydrolýza ester na volnou kyselinu byla prováděna běžnými postupy. Dále jsou uvedeny dva příklady těchto běžných deesterifikačních postupů.

Postup A: Do esteru karboxylové kyseliny ve směsi CH_3OH/H_2O 1:1 bylo přidáno 2-5 ekvivalentů K_2CO_3. Směs byla zahřívána na 50°C po dobu 0,5 do I.5 hodin, až tenkovrstvá chromatografie ukázala dokončení reakce. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti a methanol byl odstraněn na rotační odparce. pH zbývajícího vodného roztoku bylo upraveno na asi 2, a produkt byl extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla potom promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno volné rozpouštědlo na rotační odparce, čímž byl získán produkt.

Postup B: Ester aminokyseliny byl rozpuštěn v soustavě dioxan/voda (4:1), do níž byl přidán LiOH (~2 ekv.) tak, aby

celké množství rozpouštědla po přidání dosáhlo poměru asi 2:1 dioxan:voda. Reakční směs byla míchána až do dokončení reakce a dioxan byl odstraněn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě a promyt etherem. Byly separovány vrstvy a vodná vrstva byla okyselena na pH 2. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Extrakty ethylacetátu byly vysušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku po filtraci. Zbytek byl vyčištěn běžnými metodami (např. rekrystalizací).

OBECNÝ POSTUP II-B

Příprava chloridu kyseliny

3,5-Difluorfenyloctová kyselina (30 g, 0,174 mol) (Aldrich) byla rozpuštěna v dichlormethanu a tento roztok byl ochlazen na 0°C. Potom byl přidán DMF (0,5 ml. katalytický) a po něm po kapkách oxalylchlorid (18 ml, 0,20 mol) v periodě 5 minut. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodiny a potom rotačně odpařena za sníženého tlaku, čímž vznikl olej. Ten byl na dobu 1 hodiny umístěn do vysoce vakuové pumpy. Byl získán 3,5-difluorfenylacetylchlorid jako jemně žlutý olej. Ostatní chloridy kyselin mohou být připraveny podobným způsobem.

OBECNÝ POSTUP II-C

Schotten-Baumannova metoda

3,5-difluorfenylacetylchlorid (z obecného postupu II-B) byl přidán po kapkách při 0°C do roztoku L-alaninu (Aldrich) (16,7 g, 0,187 mol) ve 2 N hydroxidu sodném (215 ml, 0,43 mol).

Reakce byla míchána po dobu 1 hodiny při 0°C a potom ponechána přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml), potom extrahována ethylacetátem (3 x 150 ml). Organická vrstva byla potom promyta solankou (200 ml), vysušena $MgSO_4$ a rotačně odpařena při sníženém tlaku, byl získán zbytek. Rekrystalizací zbytku ze soustavy ethylacetát/hexan byl získán žádaný produkt (34,5 g, 82% výtěžek). V tomto postupu mohou být použity i jiné chloridy kyselin pro získání vhodných mezistupňů, využitelných v tomto vynálezu.

OBECNÝ POSTUP II-D

Redukční aminace

Do roztoku arylaminu v ethanolu v hydrogenační nádobě byl přidán 1 ekvivalent esteru kyseliny 2-oxokarboxylové (např. pyruvatester), a potom 10% paládium na uhlíku (25 % hmotnostních počítáno na arylamin). Reakce byla hydrogenována při 138 kPa H_2 v Parrově přístroji až do doby, kdy bylo tenkovrstvou chromatografií indikováno dokončení reakce. (30 minut až 16 hodin). Reakční směs byla potom zfiltrována přes filtr Celite 545 (od Aldrich Chemical Company, Inc.) a rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce. Zbývající surový produkt byl potom dále čištěn chromatografií.

Příklad A

Syntéza N-(fenylacetyl)-L-alaninu

S použitím obecného postupu II-C, byla titulní sloučenina připravena fenylacetylchloridu (Aldrich) a L-alaninu (Aldrich) jako pevná látka s teplotou tání 102-104°C. NMR data byla následující:

01.12.99

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 9,14 (br s, 1H), 7,21-7,40 (m, 5H), 6,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,37 (d,J = 7,1 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 176,0, 171,8, 134,0, 129,4, 127,5, 48,3. 43,2, 17,9.

Příklad B

Syntéza N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu

S použitím obecného postupu II-C byla titulní sloučenina připravena z 3,5-difluorfenylacetylchloridu (obecný postup II-B) a L-alaninu (Aldrich). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8,32 (br s, 0,3H), 6,71 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,74 (br s, 1,7H), 4,16 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 1,19 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 175,9, 172,4, 164,4 (dd, J = 13,0, 245,3 Hz), 141,1, 113,1 (dd, J = 7,8, 17,1 Hz), 102,9 (t, J = 25,7 Hz), 49,5, 42,7, 17,5.

Příklad C

Syntéza N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu

Stupeň A - <u>Příprava methylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu</u>

Podle obecného postupu A s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu methylesteru fenylglycinu (Novabiochem) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 83-86°C. Reakce byla sledována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,28 v 25% ethylacetát/hexan) a čištění bylo provedeno rekrystalizací ze soustavy ethylacetát/hexan. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,35 (s, 5H), 6,44 (bd, 1H), 5,6 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,24 (bs, 3H), 1,9-1,4 (m, 6H), 1,2-1,05 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 171,7, 136,7, 129,0, 128,6, 127,3, 56,2, 52,7, 42,5, 36,9, 32,40, 32,38, 24,8.

$C_{16}H_{21}NO_3$ (molekulová hmotnost = 275,35);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 298.

Stupeň B - Příprava N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu

Podle obecného postupu II-A s použitím methylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu (ze stupně A), byla titulní sloučenina připravena jako pevná látka s teplotou tání 155-158°C. Reakce byla sledována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,18 v 10% methanol/dichlormethanu). NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (m, $5H_0$, 5,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,20 (m, 3H), 1,8-1,1 (m, 8H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 172,0, 137,5, 128,7, 128,1, 127,8, 56,2, 40,9, 36,8, 31,8, 24,5.

$C_{15}H_{19}NO_3$ (molekulová hmotnost = 261,32);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 284.

Příklad D

Syntéza N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu

Stupeň A -Příprava methylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu

Podle obecného postupu A za použití kyseliny cyklopentyloctové (Aldrich) a hydrochloridu methylesteru L- alaninu (Sigma) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 43-46°C. Vyčištění bylo provedeno rekrystalizací z ethylacetát/hexanu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,38 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (bs, 3H), 1,80- 1,00 (m (včetně d na 1,30, 3H), 11H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173,7, 172,5, 52,1, 47,6, 42,3, 36,8, 32,15, 32,14, 18,0.

$C_{11}H_{19}NO_3$ (molekulová hmotnost = 213,28);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 214.

Stupeň B- Příprava N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu

Podle obecného postupu II-A s použitím methylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu (ze stupně A) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,18 v 10% methanol/dichlormethanu). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 12,45 (bs, 1H), 8,12 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,24 (quint, J = 7,2 Hz, 1H), 2,14 (m, 3H), 1,8-1,4 (m, 6H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,2-1,0 (m, 3H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = 174,6, 171,9, 47,3, 41,1, 36,7, 31,8, 24,5, 17,2.

$C_{10}H_{17}NO_3$ (molekulová hmotnost = 199,25);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

Příklad E

Syntéza N-(cyklopropylacetyl)-L-alaninu

Stupeň A –Příprava methylesteru N-(cyklopropylacetyl)-L-alaninu

Podle obecného postupu A s použitím kyseliny cyklopropyloctové (Aldrich) a hydrochloridu methylesteru L-alaninu (Sigma) byla připravena titulní sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,15 v 25% ethylacetát/hexan) a vyčištění bylo provedeno mžikovou kolonovou chromatografií s použitím soustavy 25% ethylacetát/hexan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,60 (d, IH), 4.SS (m, 1H), 3,69 (s, 3H). 2,10 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,15 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173,7, 172,3, 52,3, 47,7, 41,0, 18,2, 6,7. 4,27, 4,22.

$C_9H_{15}NO_3$ (molekulová hmotnost = 185,22);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

Stupeň B -Příprava N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu

Podle obecného postupu II-A s použitím methylesteru N-(cyklopropylacetyl)-L-alanin (ze stupně A) byla připravena titulní sloučenina ve formě oleje. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,27 v 10% methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8.I$_8$ (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), I.00 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0.I$_9$ (m, 2H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = 174,6, 171,7, 47,4, 17,3, 7,6, 4,12, 4,06.

$C_8H_{13}NO_3$ (molekulová hmotnost = 199,25);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

Příklad F

Syntéza N-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinu

Stupeň A -Příprava methylesteru N-(cyklopropylacetyl)-L-glycinu

Podle obecného postupu A s použitím cyklopropyloctové kyseliny (Aldrich) a methylesteru L-fenylglycinu byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 74-76°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,61 v 50% ethylacetát/hexan) a vyčištění bylo provedeno rekrystalizací z ethylacetát/hexanu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,35 (m, 5H), 6,97 (bd, J=7,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,20 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171,9, 174,6, 136,6, 129,0, 128,5, 127,2, 56,1, 52,7, 41,0, 6,9, 4,37, 4,33.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (molekulová hmotnost = 247,30);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

Stupeň B -Příprava of N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu

Podle obecného postupu II-A s použitím methylesteru N-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinu (ze stupně A) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 152-157°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,23 v 10% methanol/dichlormethan) a vyčištění bylo provedeno rekrystalizací ze soustavy ethylacetát/hexan. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,47 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,34 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 171,8, 137,6, 128,7, 56,2, 7,7, 4,0.

$C_{13}H_{15}NO_3$ (molekulová hmotnost = 233,27);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

Příklad H

Syntéza N-(2-bifenyl)-D,L-alaninu

2-aminobifenyl (2 g, 11,8 mmol, Aldrich), triethylamin (1,2 ekv.) a ethyl-2-brompropionát (1,1 ekv., Aldrich) byly smíseny a zahřívány na 85°C se současným mícháním. Po 7 dnech byla směs zředěna chloroformem a promyta vodou. Organická část byla vysušenaa a zahuštěna, čímž byl získán olej, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu (1:1

CH_2Cl_2/hexan). Výsledný olej byl rozpuštěn v poměru 1:2 ve směsi voda/dioxan (200 ml) a byl přidán LiOH (2 ekv.). Po 2 hodin, byla směs zahuštěna, čímž byl získán olej, který byl rozpuštěn ve vodě. Vodný roztok byl promyt etherem a potom byla pH upravena hodnota na pH 3 pomocí 5N HCl a byla provedena extrakce ethylacetátem. Organický podíl byl vysušen a zahuštěn, čímž byl získán olej, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu (EtOAc), čímž byla získána požadovaná sloučenina.

Příklad I

Syntéza N-(fenyl-furazan-3-yl)-D,L-alaninu

Podle obecného postupu II-D s použitím 4-fenyl-furazan-3-ylaminu (Maybridge) a ethylpyruvátu (Aldrich), byl připraven ethylester. Podle obecného postupu II-A, metody B ($LiOH/H_2O$/dioxan) a s použitím ethylesteru byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad L

Syntéza S-(+)-3,5-difluormandelové kyseliny

Stupeň A - Příprava Methyl S-(±)-3,5-difluormandelátu

Do roztoku 3,5-difluorbenzaldehydu (Aldrich) v CH_2Cl_2 (100 ml) byl přidán $ZnCl_2$ (6,7 g, 21,1 mmol) až do vzniku kalu. Poté byl do kalu pomalu přidán při 0°C trimethysilylkyanid (21,0 g, 211,2 mmol) rozpuštěný CH_2Cl_2 (100 ml). Výsledný roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla potom zředěna vodou a byla oddělena organická vrstva. Spojené organické vrstvy byla pak zahuštěny do vzniku rezidua. Residuum bylo rozpuštěno v MeOH (200 ml) při 0°C a roztokem byl po dobu 10 minut probubláván bezvodý plynný HCl. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 18 hodin byl roztok zahuštěn na pevnou látku. Ta byla rozpuštěna v CH_2Cl_2/H_2O a vodný podíl byl extrahován

CH_2Cl_2. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, vysušeny s bezvodým $MgSO_4$, a zahuštěny na pevnou látku (37,4 g, 87,6%), teplota tání = 77-78°C.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,97 (dd, J = 9,6 Hz, J = 1,79 Hz. 2H), 6,74 (dt, J = 8,82, J = 2,28 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,64 Hz, 1H), 3,78 (s. 3H), 3,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Stupeň B - Příprava methyl S-(+)-3,5-difluormandelátu

Methyl (±)-3,5-difluormandelát byl oddělen pomocí preparativní chirální HPLC za vzniku bílé pevné látky s teplotou tání 70-71 °C.

$C_9H_8F_2O_3$; (molekulová hmotnost = 202,17);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: ($M+NH_4+$) 220,0.

Vypočteno pro $C_9H_8F_2O_3$: C, 53,47; H, 3,99. Nalezeno: C, 53,40; H, 3,89.

Stupeň C - Příprava S-(+)-3,5-difluormandelové kyseliny

Roztok methyl S-(+)-3,5-difluormandelátu (1 ekv.) ve 74% vodném THF byl ochlazen na 0 °C a pak na něj bylo působeno hydroxidem lithným. Po 40 minutách při 0°C bylo dokončení reakce zkontrolováno TLC. Směs byla převedena do dělící nálevky a rozdělena mezi CH_2Cl_2 a nasycený vodný $NaHCO_3$. Vodná vrstva byla okyselena 0,5 N $NaHSO_4$ a extrahována třikrát ethylacetátem. Spojené extrakty byly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány, a zahuštěny až vznikla bílá pevná látka s teplotou tání 119-122 °C. ^1H NMR bylo konzistentní se známou 3,5-difluormandelovou kyselinou.

Příklad M

Syntéza 2-azido-(3,5-difluorfenyl)octové kyseliny

Stupeň A: Do tříhrdlé láhve vybavené mechanickým míchadlem a přívodní trubičkou pro dusík byla přidána 3,5-difluorfenyloctová kyselina a THF. Reakční směs byla ochlazena na -78°C a byl přidán 1,2 ekv. triethylaminu, poté byl přidáván po kapkách trimethylacetylchlorid (1,05 ekv.). Během přidáváni byla teplota udržována na -78°C. Chladící lázeň byla poté odstraněna a nahrazena ledovou lázní. Teplota byla ponechána, aby vystoupila na 0°C a míchání pokračovalo další 1 hodinu. Reakční směs byla potom znovu ochlazena na -78°C. Do druhé láhve naplněné THF, trifenylmethanem (kat, 0,1 mol %) a (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidionem (1,1 ekv.) (Aldrich) při -78°C byl přidán po kapkách roztok n-butyllithia až do vzniku přetrvávajícího oranžového zabarvení. Tato reakční směs byla míchána při -78°C po dobu 30 min. a potom byla kanylou převedena do první reakční směsi. Výsledná směs byla míchána při -78°C po dobu 1 hodiny a potom zalita 2,2 ekv. kyseliny octové. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a reziduum bylo znovu rozpuštěno v dichlormethanu a tento roztok byl promyt vodou, a potom 1 M uhličitanem draselným. Organická vrstva byla potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a zahuštěna. Reziduum bylo vyčištěno LC 2000 chromatografií, eluce soustavou EtOAC/Hexan (15:85). Výsledný olej byl promíchán v hexanu, čímž vznikla bílá pevná látka, která byla oddělena filtrací, tím byl získán (S)-(-)-3-(3,5-difluorfenyacetyl)-4-benzyl-2-oxazolidion.

Stupeň B: Do (S)-(-)-3-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-benzyl-2-oxazolidionu (3,0 mM) ve 20 ml suchého THF ochlazeného na -78°C byl po kapkách přidán LiHMDS (1,05 ekv.), přičemž byla teplota udržována na -78°C. Reakční směs byla míchána při -78°C po dobu 15 min. a potom byl přidán předem ochlazený (-60°C) roztok trisylazidu (1,12 ekv.) v 10 ml THF. Reakční směs byla míchána dalších 10 min. a potom byla zalita 4,4 ekv.

01.12.99

kyseliny octové. S použitím lázně s horkou vodou byla v dalších 6 hodinách teplota zvýšena na 30-40°C. Reakční směs byla potom nalita do dělící nálevky a extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla promyta roztokem bikarbonátu, potom solankou, a potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a bylo odstraněno rozpouštědlo. Reziduum bylo vyčištěno LC 2000 chromatografií, čímž byl získán methyl 2-azido-2-(3,5-difluorfenyl)acetát.

Stupeň C: Do roztoku methyl 2-azido-2-(3,5-difluorfenyl)acetátu v THF/H_2O (2,6:1) ochlazeného na 0°C byl přidán 1,7 ekv. hydroxidu lithného. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom nalita do dělící nálevky. Směs byla extrahována do vody a promyta etherem. Vodná vrstva byla okyselena 1N HCl a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla potom promyta vodou a solankou. Organická vrstva byl vysušen síranem sodným, zfiltrována a zahuštěna za sníženého tlaku, čímž byla získána 2-azido-2-(3,5-difluorfenyl)octová kyselina.

Příklad N

Syntéza (R)-N,N'-di-BOC-2-hydrazinpropionové kyseliny

Stupeň A: Do (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidanonu (Aldrich) v THF ochlazeném na -50°C byl přidáno po kapkách n-butyl lithium 1,1 ekv. (1,6 M v hexanu). Reakční směs byla ponechána, až se ohřála na -20°C a pak byla znovu ochlazena na -78°C a v jedné dávce byl přidán propionylchlorid (1,1 ekv). Reakční směs byla míchána dalších 15 minut při -78°C a potom byla ponechána, až se ohřála na teplotu místnosti. Reakční směs byla potom zalita nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Organické podíly byly promyty vodou, potom solankou a potom byly vysušeny síranem sodným, zfiltrovány a

zahuštěny za vzniku (S)-(-)-3-propionyl-4-benzyl-2-oxazolidanonu.

Stupeň B: Do roztoku (S)-(-)-3-propionyl-4-benzyl-2-oxazolidanonu v THF při -78°C byl po kapkách přidán KHMDS (1,05 ekv.) (Aldrich). Reakční směs byla míchána při -78°C po odbu 30 min. a a potom byl kanylou přidán předem ochlazený di-terc.-butyl-azodikarboxylátu (Aldrich). Po 5 min. bylo přidáno 2,6 ekv. kyseliny octové. Reakční směs byla potom extrahována dichlormethanem a organická vrstva byla promyta promyta 1 M fosforečnanem draselným. Organická vrstva byla potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a zahuštěna, čímž vznikl (S)-(-)-3-[(R)-N,N'-di-BOC-2-hydrazinopropionyl]-4benzyl-2-oxazolidanon.

Stupeň C: Do (S)-(-)-3-[(R)-N,N'-di-BOC-2-hydrazinopropionyl]-4-benzyl-2-oxazolidanonu (0,49 molů) při 0°C v 8 ml THF a 3 ml vody byl přidán LiOH (1,7 ekv.) a H_2O_2 (3,0 ekv.) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Reakční směs byla potom nalita do dělicí nálevky a zředěna vodou. Vodná směs byla extrahována ethylacetátem a potom okyselena na pH 2,0 pomocí 1N HCl a znovu extrahována ethylacetát. Organická vrstva byla potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno, čímž byla získána (R)-N,N'-di-BOC-2-hydrazinpropionová kyselina, která byla použita bez dalšího čištění.

Příklad O

Syntéza 3,5-difluorfenyl-α-oxooctové kyseliny

Stupeň A: Ethyl 3,5-difluorfenyl-α-oxoacetát byl připraven z 1-brom-3,5-difluorbenzenu (Aldrich) podle postupu, popsaného v J. Org. Chem. , 45(14), 2883-2887 (1980).

Stupeň B: Ethyl 3,5-difluorfenyl-α-oxoacetát byl hydrolyzován s použitím obecného postupu II-A (metoda B), čímž byla získána 3,5-difluorfenyl-α-oxooctová kyselina.

Příklad P

Syntéza cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny

Titulní sloučenina (CAS č. 6053-71-0) byla připravena ve dvou krocích z cyklopentylmethanalu (CAS č. 872-53-7, Wiley) s použitím postupu popsaného v Gibby, W. A.; Gubler, C. J. Biochemical Medicine 1982, 27, 15-25.

Příklad Q

Syntéza N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

S použitím postupu, popsaného v patentu USA č. 3,598,859, který je zde vcelku uveden jako odkaz, byl připraven N-(3,4dichlorfenyl)alanin. Specificky byla do roztoku 3,4dichloranilinu (1 ekv.) (Aldrich) v isopropanolu (asi 500 ml na mol 3,4-dichloranilinu) přidána voda (asi 0,06 ml na ml isopropanolu) a 2-chlorpropionová kyselina (2 ekv.) (Aldrich). Tato směs byla ohřáta na 40°C a byl postupně v několika porcích přidán hydrogenuhličitan sodný (0,25 ekv.) , směs byla potom zahřívána pod refluxem po dobu 4-5 dní. Po ochlazení byl reakční směs nalita do vody a nezreagovaný 3,4-dichloranilin byl odstraněn filtrací. Filtrát byl okyselen na pH 3-4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a výsledná sraženina byla zfiltrována, promyta a vysušena, čímž byla získána požadovaná sloučenina, t.t. = 148-149°C.

Příklad R

Syntéza N-(3,5-difluorfenyl)alaninu

S použitím postupu popsaného v patentu USA č. 3,598,859 a výše uvedeného Příklad Q byla připravena N-(3,5-difluorfenyl)alanin ua použití 3,5-difluoranilinu (Aldrich) a 2-chlorpropionové kyseliny (Aldrich).

Příklad S

Syntéza α-fluor-3,5-difluorfenyloctové kyseliny

Stupeň A: **Syntéza methyl 3,5-difluormandelátu**

Roztokem 3,5-difluormandelové kyseliny (Fluorchem) v methanolu byl probubláván plynný HCl po dobu 10 minut. Směs byla ponechána přes noc pod refluxem. Potom byla směs zahuštěna ve vakuu a zbytek byl převeden do ethylacetátu a promyt nasyceným $NaHCO_3$ a solankou. Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována, a zahuštěna, čímž byl získán meziprodukt ve formě pevné bílé látky.

$C_9H_8F_2O_3$ (molekulová hmotnost = 202,17);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 202.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,00 (2H, d, J=6,58 Hz), 6,76 (1 H, t, J=8,86 Hz), 5,16 (1H, d, J=5,29 Hz), 3,81 (3H, s), 3,54 (1H, d, J=5,39 Hz).

Stupeň B: **Syntéza methyl α-fluor-3,5-difluorfenylacetátu**

Roztok trifluoridu diethylaminosíry (DAST) (1,1 ekv) v methylenchloridu byl ochlazen na 0°C a potom byl přidán předem ochlazený roztok methyl 3,5difluormandelátu (1 ekv.) v methylenchloridu. Nádobka byla ještě jednou vymyta malým množstvím methylenchloridu. Po 15 minutách, byla odstraněna chladicí lázeň a reakční směs byla míchána dalších 40 minut při teplotě okolí. Směs byla nalita na led a byly odděleny vrstvy. Organická fáze byla promyta nasyceným $NaHCO_3$ a solankou. Organická vrstva byla vysušenaa Na_2SO_4, zfiltrována a

zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn HPLC s elucí soustavou 7% ethylacetátem/hexan, čímž vznikl meziprodukt ve formě žlutého oleje.

$C_9H_7F_3O_2$ (molekulová hmotnost = 204,16); podle
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 204.
Vypočteno pro $C_9H_7F_3O_2$: C, 52,95; H, 3,46.
Nalezeno: C, 52,80; H, 3,73.

Stupeň C: **Syntéza α-fluor-3,5-difluorfenyloctové kyseliny**

Podle Obecného postupu II-A, metody B a s použitím methyl α-fluor-3,5-difluorfenylacetátu byl získán uvedený meziprodukt jako bílá pevná látka s teplotou tání 100-102°C.

$C_8H_5F_3O_2$ (molekulová hmotnost = 190,13);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 190.
Vypočteno pro $C_8H_5F_3O_2$: C, 50,54; H, 2,65.
Nalezeno: C, 50,47; H, 2,79.

III. Cykloalkylové, laktamové, laktonové a příbuzné sloučeniny

1. Deriváty cykloalkanů

Příklad 1-1

Syntéza

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminodibenzosuberanu

Podle dále popsaného obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 1-amino-dibenzosuberanu byla připravena vždy příslušná titulní sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (silikagel, 2,5% MeOH/$CHCl_3$), a následně rekrystalizací ze soustavy n-chlor-butan/acetonitril. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 4,53 (m, 1H), 6,37 (d, 1H).
$C_{26}H_{24}N_2O_2F_2$ (molekulová hmotnost = 434,48);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 434.

2. Deriváty cyklických alkoholů

Příklad 2-A

Syntéza hydrochloridu 5-amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-olu

Stupeň A - Syntéza 5-oximo-5,7- dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-onu

Nádoby s kulovým dnem byl naplněna 5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-onem (1,0 g, 4,81 mmol) (CAS# 1139-82-8, připraveno podle popisu v Tetrahedron Letters, Vol 28, č. 23, (1987), str. 2633-2636) a butylnitrit (0,673 ml, 5,77 mmol) (Aldrich) v Et_2O. Roztok byl ochlazen na 0°C a bylo na něj po kapkách působeno nasyceným roztokem HCl(g)/Et_2O. Po 5 h při 0°C byla vzniklá sraženina zfiltrována, promyta studeným Et_2O a vakuově vysušena, čímž byla získána požadovaná sloučenina jako bezbarvá pevná látka. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,26-7,74 (m, 8H), 3,84 (m, 2H).
$C_{15}H_{11}NO_2$, (molekulová hmotnost = 237,26);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 238.
Vypočteno pro $C_{15}H_{11}NO_2$; C, 75,93 H, 4,67 N, 5,90.
Nalezeno: C, 75,67 H, 4,83 N, 5,67.

Stupeň B - Syntéza hydrochloridu 5-amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-olu

Sloučenina získaná v předchozím kroku (0,489 g, 2,04 mmol) byla rozpuštěna v THF a po kapkách přidána do dobře míchané směsi LAH (10,2 ml, 10,2 mmol)/THF. Po zahřívání pod

refluxem po dobu 25 hodin v dusíkové atmosféře byl zalit a dále zpracován podle Fieserovy metody. Vzniklá pevná látka byla promyta nas.NH_3/$CHCl_3$, filtrát byl odpařen a požadovaná sloučenina byla vyčištěna chromatografií (SiO_2, $CHCl_3$). $C_{15}H_{15}NO$ (molekulová hmotnost = 225,290); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 226.
Vypočteno pro $C_{15}H_{15}NO$; C, 79,97 H, 6,71 N, 6,22.
Nalezeno: C, 80,19 H, 6,71 N, 5,91.

Příklad 2-1

Syntéza 1-(R)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-(S)-indanolu

Podle obecného postupu C a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 1-(R)-amino-2-(S)-indanolu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 2-2

Syntéza 1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-(R)-indanolu

Podle obecného postupu C a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 1-(S)-amino-2-(R)-indanolu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 2-3

Syntéza 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-indanolu

Podle obecného postupu C a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 1-amino-2-indanolu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 2-4

Syntéza trans-2-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-

amino-1-cyklohexanolu

Podle obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (příklad B) a hydrochloridu trans-2-aminocyklohexanolu (Aldrich) byla připravena požadovaná sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 189-191°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,85 v 9% methanol/dichlormethanu) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s použitím 9% methanol/dichlormethanu jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6,8-6,6 (m. 3H), 4,1 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 3,4 (m. 4H), 3,1 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 4H). 1,1 (m, 7H)

^{13}C NMR (CD_3OD) δ = 175,4, 173,0, 113,9, 113,6, 103,9, 103,6, 74,3, 56,9, 51,4. 51,4, 50,4, 43,4, 43,3, 43,31, 36,0, 35,5, 32,9, 32,8, 26,2, 26,2, 25,9, 25,8, 18,8, 18,7.

$C_{17}H_{22}N_2O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 340,37); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 341.

Příklad 2-5

Syntéza 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftolu

Podle obecného postupu C a s použitím N (3,5difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2naftolu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 2-6

Syntéza 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminobenz[f]cykloheptan-2-olu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a cis-1-amino-2-hydroxybenzosuberanu (připraven s použitím postupu popsaného v C. H. Senanayake et al., Tetrahedron Lett. (1995) 36(42), 7615-7618) byla připravena požadovaná sloučenina. Reakce byla

01.12.99

monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,4 v 10% methanol/dichlormethanu) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 10% methanol/dichlormethanu jako eluentu. NMR data byla následující: Směs cis isomerů:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 4,46 (m, 1H), 5,05 (d, 1H).

$C_{22}H_{23}N_2O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 402,44);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 402.

S použitím výše uvedeného postupu, následovaného krystalizací z acetonitrilu byl získán čistý isomer:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 4,46 (m, 1H). 5,03 (d, 1H).

$C_{22}H_{23}N_2O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 402,44);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 402.

Příklad 2-7

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-olu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a hydrochloridu (5-amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-olu (příklad 2-A) byla připravena titulní sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.

$C_{26}H_{24}F_2N_2O_3$ (molekulová hmotnost = 450,48); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 451.

Vypočteno pro $C_{26}H_{24}F_2N_2O_3$: C, 69,32 H, 5,37 N, 6,22.
Nalezeno: C, 69,02 H, 5,53 N, 6,34.

3. Deriváty cyklických ketonů

OBECNÝ POSTUP 3-A

Jonesova oxidace

Sloučenina, která má být oxidována, byla míchána v acetonu a bylo přidáváno po částech Jonesovo činidlo až byl výchozí materiál spotřebován. Reakční směs byla zalita isopropanolem a směs byla zfiltrována přes filtr Celite a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu a organický podíl byl vysušen síranem sodným a potom zahuštěna za sníženého tlaku. Surový produkt byl vyčištěn chromatografií na silikagelu a/nebo rekrystalizací.

OBECNÝ POSTUP 3-B

Swernova oxidačace

Do míchané směsi oxalylchloridu (0,1,5 ml, 1,2 mmol) v 10 ml dichlormethanu ochlazeného na -78°C byl přidán DMSO (0,106 ml, 1,5 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Potom byl přidán po kapkách roztok alkoholu (0,1828 g, 0,60 mmol) ve 20 ml chloroformu. Reakční směs byla míchána při teplotě -78°C po 2 hodiny, a potom bylo přidáno 0,5 ml (3,6 mmol) triethylaminu. Míchání pokračovalo 1 hodinu a byla směs ponechána, až dosáhla teplotu místnosti a míchání pokračovalo při teplotě okolí přes noc. Směs byla zředěna 50 ml dichlormethanu, promyta solankou (3x), vysušena síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena do sucha za vzniku surového produktu, který byl jako obvykle vyčištěn kolonovou chromatografií.

Příklad 3-1

Syntéza 1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminoindan-2-onu

01.12.98

Podle obecného postupu 3-A s použitím produktu z Příklad 2A-2 byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 221-224°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu Rf = 0,4 in 15% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu se soustavou methanol/dichlormethan jako eluentem, po němž následovala rekrystalizace z e směsi o složení 1-chlorbutan/acetonitril. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,25 (d, 3H), 4,34 (m, 1H), 5,22 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

$C_{20}H_{18}N_2O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 372,38);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+) 372,34.

Příklad 3-2

Syntéza 2-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)aminocyklohexan-1-onu

Podle obecného postupu 3-B s použitím 2-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-1-cyklohexanolu (příklad 2-4) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 150-157°C. Čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s 3% methanol/dichlormethanem jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,24-7,40 (m, 5H), 6,7-6,9 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (m,1H0), 2,13 (m, 1H0), 1,72-1,92 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,32 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 207,3, 171,75, 171,69, 170,8, 170,6, 134,6, 134,5, 129,3, 129,2, 128,9, 127,3, 127,2, 57,93, 57,88, 48,8. 48,7, 43,5, 40,99, 40,96, 35,0, 34,8, 27,8, 23,96, 23,92, 18,7, 18,4.

$C_{17}H_{27}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 302,38).

Příklad 3-3

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfeny(acetyl)-L-alaninyl)amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-onu

S použitím obecného postupu 3-A a 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-olu (příklad 2-7) byl připravena titulní sloučenina. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s eluentem 97:3 $CHCl_3$/MeOH.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,61-7,16 (m, 8H), 6,78 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,3l a 6,21 (dva d, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,67 (m,1H), 3,66 (m, 2H), 3,49 (dvě s, 2H), 1,49 a 1,38 (dvě m, 3H).

$C_{26}H_{22}F_2N_2O_3$ (molekulová hmotnost = 448,46);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 449.

Vypočteno pro $C_{26}H_{22}F_2N_2O_3$; C, 69,63 H, 4,94 N, 6,25.

Nalezeno: C, 69,67 H, 4,85 N, 6,23.

Příklad 3-4

Syntéza 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminobenz[f]cykloheptan-2-onu

Podle obecného postupu 3-A a s použitím 1-(N'-(3,5-difluorfenyl-acetyl)-L-alaninyl)-aminobenz[f]cycloheptan-2-olu (příklad 2-6) byla připravena titulní sloučenina.

4. Laktony

Příklad 4-1

Syntéza 3-(N'-(3, 5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl) amino-7-butyrolaktonu

Podle obecného postupu A s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (příklad B) a hydrobromidu α-amino-γ-butyrolakton (Aldrich), byla vyrobena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 174-177°C. Reakce byla monitorována

01.12.98

tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,52 v 10% methanol/dichlormethanu) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,4 (m, 2H), 7,1 (m, 1H); 7,0 (m, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,4 (m, 2H); 3,52 (s, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,22 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 175,6, 172,7, 169,2, 112,8, 106,6, 102,2, 65,6, 48,5, 48,3, 41,6, 28,6, 18,7.

$C_{15}H_{16}F_2N_2O$, (molekulová hmotnost = 326); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 327.

Příklad 4-2

Syntéza 3-(N'-(3,4-dichlorfenyl)-D,L-alaninyl)amino-γ-butyrolaktonu

Podle obecného postupu A a s použitím N-(3,4-dichlorfenyl)-D,L-alaninu (příklad A) hydrobromidu α-amino-γ-butyrolaktonu (Aldrich) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,19 v 60% EtOAc/hexane) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 60% EtOAc/hexanu jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,56 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,0-2,15 (m, 1H), 2,75-2,9 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 4,0 (brs, 1H), 4,2-4,35 (m, 1H), 4,45 (t, J = 7, 1H), 4,5-4,7 (m, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 6,67 (d, J =3 Hz, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 20,0, 30,7, 49,4, 55., 66,5, 113,7, 115,5, 112,8, 131,5, 133,7, 146,3, 174,5, 175,5.

$C_{13}H_{14}C_{12}N_2O_3$ (molekulová hmotnost = 317,17); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+) 317.

Příklad 4-3

Syntéza 4-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-

1,1-dimethyl-3-isochromanonu

Podle obecného postupu A s použitím N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu a 4-amino-1,1-dimethyl-3-isochromanonu může být připravena titulní sloučenina.

Příklad 4-4

Syntéza 4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,1-dimethyl-3-isochromanonu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin a 4-amino-1,1-dimethyl-3-isochromanonu je možno připravit uvedenou sloučeninu.

5. Laktamy

OBECNÝ POSTUP 5-A

N-alkylace laktamů

Do míchaného roztoku α-aminokaprolaktamu chráněného BOC (6,87 g, 30 mmol) v DMF (15O ml) byl přidán po částech 97% NaH (1,08g, 45 mmol). Okamžitě se objevily bubliny a poté silná precipitace. Po 10 minutách byl přidán benzylbromid (3,93 ml, 33 mmol). Sraženina se rychle rozpustila a v asi 10 minutách vznikl čirý roztok. Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla odpařena co nejdokonaleji na rotovap při 30°C. Do zbytku byl přidán ethylacetát (100 ml) a tato směs byla promyta vodou, solankou, a vysušena síranem hořečnatým. Po filtraci a zahuštění byla získána hustá kapalina (10 g), který byla chromatografována na silikagelu se soustavou 1:3 ethylacetát/hexan jako eluentem, čímž bylo získáno 5,51 g (58%) N-benzylovaného produktu ve formě oleje. V tomto postupu je možno využít mnoha různých laktamů a alkylačních činidel pro

01.12.99

získání různých N-alkylovaných laktamů. Rovněž mohou být použity různé zásady, jako je $LiN(SiMe_3)$.

OBECNÝ POSTUP 5-B

Odstraňování chránící skupiny BOC

Sloučenina chráněná BOC ve směsi 1:1-2:1 CH_2Cl_2 a kyseliny trifluoroctové byla míchána, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokázala úplnou konverzi, obvykle 2 hodiny. Roztok byla potom stripován do sucha a zbytek byl převeden do ethylacetátu nebo CH_2Cl_2. Roztok byl promyt nasyceným vodným $NaHCO_3$ a ve vodné fázi bylo pH upraveno do bázických hodnot, poté byla fáze extrahována ethylacetátem nebo CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce za vzniku produktu.

OBECNÝ POSTUP 5-C

Syntéza α-aminolaktamů

Byla provedena Schmidtova reakce s 4-ethylcyklohexanonem s použitím hydroxyaminsulfonové kyseliny, jak je popsáno v Olah, Org. Synth. Collective, Vol. VII, str. 254, čímž byl získán 5-ethylkaprolaktam v 76% výtěžku. S použitím postupu popsaného v Watthey, et al., J. Med. Chem., 1985, 28, 1511-1516. byl tento laktam potom dichlorinován s PCl_5 v poloze alfa a potom redukován hydrogenací, takže vznikly čtyři izomerní monochloridy (dvě racemické směsi). Tyto dvě racemické směsi byly od sebe separovány kolonovou chromatografií s použitím silikagelu a každá racemická směs byla zreagována s azidem sodným, takže vznikl odpovídající azid, který byl hydrogenován za vzniku odpovídajících α-aminolaktamů. V tomto postupu může být pro výrobu širokého spektra α-aminolaktamů použito také jiných

cykloalkanonů. V některých případech, jako při výrobě 9-členných kruhových α-aminolaktamů, může být potřebné prodloužení reakční doby, vyšší reakční teploty a přebytek azidu sodného. Například, 9-členný kruh α-aminolaktamu vyžaduje 5 ekvivalentů azidu sodného, reakční teplotu 120°C a reakční dobu 4 dny. Tyto podmínky snadno stanoví každý odborník v oboru.

OBECNÝ POSTUP 5-D

Syntéza 4-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onů

4-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onové deriváty používané podle vynálezu mohou být připraveny podle násldeujících známých postupů. Podmínky pro tyto reakce jsou dále popsány v D. Ben-Ishai, et al., Tetrahedron, 43, 439-450 (1987). Podle těchto postupů byly připraveny následující meziprodukty:

3-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on
4-amino-7-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on
4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on
cis a trans-4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on
4-amino-2-fenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on
4-amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on
9-amino(fluoren-1-yl)glycin δ-laktam-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-on.

Stupeň A Příprava N-Bismethoxykarbonylaminooctové kyseliny:
Do jednomolárního ekvivalentu kyseliny glyoxylové ve dvou litrech chloroformu bez přítomnosti ethanolu byly přidány dva molární ekvivalentz methylkarbamátu a 0,1 molárního ekvivalentu naftalensulfonové kyseliny. Reakční směs byla potom držena po dobu 6 hodin pod refluxem. Voda byla odstraněna použitím

01.12.99

obrácené Dean Starkovy pasti. Reakce byla potom ochlazena a produkt byl zfiltrován a promyt chloroformem. Bílá pevná látka byla rekrystalizována ze soustavy ethylacetát/hexan za vzniku bílého prášku, výtěžek 65%.

Stupeň B - Kondenzace: Do 0,0291 molů N-bismethoxykarbonyl-aminooctové kyseliny (nebo odpovídající cyklické karboxylové kyseliny) v 200 ml THF byl přidán jeden molární ekvivalent EDC•HCl, benzylamin, HOBT a diisopropylethylamin. Reakce byla míchána při teplotě místnosti po I_8 hodin a potom nalita do dělící nálevky a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátový roztok byl promyt 1 molarním K_2CO_3 a potom 1 molární HCl. Organická vrstva byla vysušenaa Na_2SO_4, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku krystalického benzylamidu N-bis-methoxykarbonylaminooctové kyseliny. Tato sloučenina byla použita bez dalšího čištění. Výtěžek se obvykle pohyboval mezi 40 - 55%.

Stupeň C – Cyklizace: Benzylamid kyseliny N-bismethoxykarbo-nylaminooctové (0,008 molů) byl rozpuštěn v 75 ml methansulfonové kyseliny a ponechán míchat přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs nalita na led a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt byl promyt 1 molárním K_2CO_3 a potom 1N HCl. Organická vrstva byla vysušenaa Na_2SO_4, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno, čímž byl získán krystalický 4-methoxykarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochino-lin-3-on v 50 - 90% výtěžku. Tento materiál byl použit bez dalšího čištění.

Stupeň D - Odstranění metoxyoxykarbonylové skupiny (MOC): Do 4-methoxykarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (3,4 mmolů) v 30 ml acetonitrilu byly přidány$_2$ molární ekvivalenty trimethylsilyljodidu (TMSI). Reakční směs byla zahřívána na 50-

80°C po dobu 3 hrs a potom ochlazena a zalita do dělící nálevky. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promyta 1 molárním K_2CO_3 a potom 5% $NaHSO_3$. Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 a zfiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byl získán derivát 4-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu. Výtěžek se obvykle pohyboval mezi 50-87%.

Stupeň E - Alternativní postup pro odstranění methoxyoxykarbonylové skupiny: Do 3,8 mmolů sloučeniny chráněné MOC bylo přidáno l_0 ml 30% HBr v kyselině octové a tato reakční směs byla zahřívána na 60°C po dobu 3 hodiny. Směs byla potom ochlazena a byly přidány hexany. Hexanová vrstva byla dekantována a ze zbytku umístěného za sníženého tlaku byla získána tmavá pevná látka. Tato pevná látka promyta v etheru a zfiltrována, čímž byla získána bromovodíková sůl 4-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu. Obyvklý výtěžek se pohyboval v rozmězí 57-88%.

Příklad 5-A

Syntéza 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu

Stupeň A: Do bezvodého ethanolu (45 ml) byl přidán sodík (0,30g, 110 M%) a reakční směs byla míchána až byla homogenní. Poté byl přidán v jedné dávce diethyl N-acetylaminomalonát (2,51 g, 100 M%) a tato směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Pak byl přidán v jedné dávce 2-nitrobenzyl bromid (2,5g, 100M%) a reakční směs byla míchána po 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem (3x) a promyta vodou (3x) a solankou (1 x). Sušením $MgSO_4$, odpařením na rotační odparce a chromotografií (30% EtOAc/hexany) byl získán diethyl N-acetylamino-2-nitrobenzylmalonát v 82% výtěžku.

01.12.99

Stupeň B: Diethyl N-acetylamino-2-nitrobenzylmalonát (1 g, 100M%) byl rozpuštěn nejmenším množství EtOH. Pak bylo přidáno Pd/C (10%, 0,05 g) a reakční směs byla podrobena tlaku 50 psi H_2 po dobu 3 hodin. Reakce byla potom zfiltrována celitovým filtrem. Byl přidán další EtOH (25ml) a TsOH (katalytické množství, 0,01 g) a tato směs byla refluxována do sucha a zbytel byl potom rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Vodní vrstva byla extrahována ethylacetátem (3x) a spojené ethylacetátové extrakty byly promyty vodou (3x) a potom solanka (1 x). Sušením $MgSO_4$ a rotoevaporací byl získán čistý 3-(N-acetylamino)-3-karboethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (89% výtěžek).

Stupeň C: 3-(N-acetylamino)-3-karboethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (0,75 g, 100M%) byl suspendován v 6N HCl (25 ml) a směs byla zahřívána na 100°C po dobu 3 hodin. Reakce byla ochlazena, rotoevaporována a zbytek byl potom rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Voda byla extrahována ethylacetátem (3x) a spojené ethylacetátové extrakty byla potom promyty vodou (3x) a potom solankou (1 x). Sušení $MgSO_4$ s následným odpařením na rotační odparce dalo vznik 3-(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2onu (72% výtěžek).

Příklad 5-B

Syntéza 4-amino-1-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A: Do roztoku 4-kyanopyridinu (Aldrich) (0,150 molů) v 300 ml suchého etheru byl přidán 1,1 ekv. bromidu fenylhořečnatého (Aldrich) po kapkách. Reakce byla refluxována po dobu 2 hodin a potom míchána přes noc při teplotě místnosti. Po kapkách byl přidán borohydrid sodný (I.0 ekv.) jako roztok v

200 ml methanolu (POZOR - velmi exotermní). Reakce byla potom zahřívána pod refluxem 6 hodin, ochlazena a zalita nasyceným roztokem chloridu amonného. Roztok byla dekantován pro odstranění soli z reakční směsi a okyselen 1N HCl. Po promytí vodné vrstvy ethylacetátem, bylo pH vodné vrstvy upraveno na hodnotu asi 9,0 pomocí 1N hydroxidu sodného (ledového). Vodná vrstva byla potom extrahována ethylacetátem a organické podíly byly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a zahuštěny za vzniku 4-pyridyl-α-benzyl aminů jako hustého žlutého oleje.

Stupeň B: Podle obecného postupu 5-D a s použitím 4-pyridyl-α-benzylaminu byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 5-C

Syntéza

4-amino-1-(pyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A: 2-Pyridyl-α-benzylamin byl připraven záměnou 2-kyanopyridinu (Aldrich) 4-kyanpyridinem v postupu popsaném v příkladu 5-B.

Stupeň B

Podle obecného postupu 5-D a použitím 4-pyridyl-α-benzylaminu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 5-D

Syntéza

4-amino-1-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A: Podle postupu popsaného v J. Med. Chem., 1982, 25,

01.12.99

1248, a s použitím 3-benzoyl-pyridinu (Aldrich), byl připraven 3-pyridyl-α-benzylamin.

Stupeň B: Podle obecného postupu 5-D a s použitím 3-pyridyl-α-benzylaminu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 5-E

Syntéza 4-amino-7-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A: Do Parrovy láhve obsahující 3-benzoylbenzoovou kyselinu (0,044 molů) (Aldrich) v 150 ml ethylacetátu a 4,5 ml koncentrované H_2SO_4 bylo přidáno 10 gramů 5% Pd/C. Směs byla hydrogenována v Parr přístroji vodíkem (45 psi) přes noc. Reakční směs byla potom zfiltrována přes Hyflo, promyta ethylacetátem. Filtrát byl vysušen Na_2SO_4, zfiltrován a zahuštěn za vzniku oleje. Olej byl suspendován v hexanu a výsledná bílá pevná látka byla oddělena filtrací, čímž byla získána 3-benzylbenzoová kyselina, která byla použita bez dalšího čištění.
Stupeň B -Do produktu ze stupně A (0,0119 molů) bylo přidáno 150 ml CH_2Cl_2, jedna kapka DMF, 10 ml oxalylchloridu, a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu for 3 hodin. Po ochlazení na l_0°C, bylo přidáno 30 ml NH_4OH (exotermní reakce) a směs byla míchána 30 min. Reakční směs byla potom zahuštěna a zbytek byl zředěn ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta 1N NaOH, solankou, vysušena Na_2SO_4, a zahuštěna. Byl získán 3-(benzyl)benzamid jako bílá pevná látka, která byla použita bez dalšího čištění.

Stupeň C: Do roztoku 3-(benzyl)benzamide(0.0094 molů) ze stupně B v 70 ml toluenu byl přidán 8 ml Red-Al® (65+ hm. % roztok sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride v toluenu, Aldrich) (POZOR - reakce je silně exotermní). Reakční směs byla

potom zahřívána na 60°C po dobu 2 hodin a potom nalita na led. Vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem a spojené podíly byly promyty vodou a solankou. Organická vrstva byla extrahována 1N HCl a vodná vrstva byla promyta ethylacetátem. pH vodné vrstvy bylo potom adjustováno na hodnotu asi 9,0 s 1N NaOH a byla provedena extrakce ethylacetátem. Organické podíly byly promyty vodou a solankou a potom zahuštěny. Byl získán 3-(benzyl)benzylamin.

Stupeň D: Podle obecného postupu 5-D a s použitím 3-(benzyl)-benzylaminu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 5-F

Syntéza 4-amino-6-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A: Do roztoku 4-bifenylkarboxamidu (Aldrich) (0,025 mol) v 150 ml THF ochlazeného na 10°C byl po kapkách přidán roztok 1,5 ekv. LAH (1 M v THF). Reakční směs se změnila z bílé kaše na zelený homogenné roztok a potom na žlutý homogenní roztok. Reakce byla potom zalita 2,5 ml 1N NaOH. Směs byla potom zfiltrována přes Hyflo a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva promyta 1N HCl. pH vzniklé vodné vrstvy bylo upraveno na hodnotu asi 9 pomocí 1N NaOH a vrstva byla extrahována ethylacetátem. Organické podíly byly promyty vodou a solankou, a potom vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a zahuštěny, byl získán 4-(fenyl)benzylamin jako bílá pevná látka.

Stupeň B: Podle obecného postupu 5-D a s použitím 4-(fenyl)-benzylaminu byla vyrobena vyrobena sloučenina.

Příklad 5-G

01.12.98

Syntéza cis- a trans-4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A -Podle obecného postupu 5-D a s použitím α-fenylbenzylaminu (Aldrich), byl připravem 4-amino-1-fenyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin-3-on.

Stupeň B -Do roztoku 4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (0,00158 molů) ze stupně A v 20 ml CH_2Cl_2 bylo přidáno 2,0 ekv. triethylaminu a BOC anhydridu (1,1 ekv.). Reakce byla míchána přes noc při teplotě místnosti a potom zahuštěna. Zbytek byl zředěn ethylacetátem a vodou. pH vodné vrstvy bylo upraveno na hodnotu 3,0 kyselým síranem sodným a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn LC 2000, eluován soustavou ethylacetát/hexany (70:30), byla získána bílá pevná látka obsahující 1:1 směs isomerů cis- a trans-4-(N-Boc-amino)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu. tato směs byla rekrystalizována z ethylacetátu, čímž byl získán čistý trans isomer a směs cis a trans isomerů obohacená o cis isomer. Tato směs byla rekrystalizována z ethylacetát/hexanu (70:30), a tak byl získán čistý cis isomer.

Stupeň C - Cis isomer a trans isomer ze stupně B byla každý izolovaně zbaveny ochrany podle obecného postupu 8-J za vzniku cis-4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu a trans-4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu.

Příklad 5-H

Syntéza 4-amino-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A - Do roztoku 1-brom-3-fenylbenzenu (Aldrich) (0,0858 molů) v 300 ml suchého THF ochlazeného na -78°C bylo přidáno po kapkách terc.-butyllithium (2 ekv.) (1,7M v hexanu). Reakční směs byla míchána 40 min. při -78°C a potom zalita 2 ekv. DMF (13,24 ml). Vzniklá směs byla míchána 20 min. a potom nalita do

dělící nálevky a extrahována CH_2Cl_2. Organické podíly byly promyty vodou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a zahuštěny za vzniku hnědého oleje. Tento olej byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, eluce soustavou ethylacetát/hexany (5:95) za vzniku 3-bifenylkarboxaldehydu.

Stupeň B -Do roztok 3-bifenylkarboxaldehydu (0,011 ekv.) v 30 ml methanolu bylo přidáno 10 ekv. 7N NH_3/MeOH a $NaCNBH_4$ (2 ekv.). Z roztoku se vysrážela žlutá gumovitá látka. Roztok byl potom zahříván na 60°C až do rozpuštění gumy a potom míchán při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs byla potom zahuštěna a vzniklý zbytek byl zředěn ledovou vodou a ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta solankou a extrahována 5N HCl. pH vodné vrstva byla potom upraveno na hodnotu 12 a vodná vrstva byla extrahována ledovým ethylacetátem. Organická vrstva byla vysušenaa Na_2SO_4, zfiltrována a zahuštěna za vzniku 3-(fenyl)benzylaminu ve formě oleje.

Stupeň C - Podle obecného postupu 5-D a s použitím 3-(fenyl)benzylaminu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 5-I

Syntéza 4-amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Stupeň A - Do roztoku benzoylchloridu (0,123 molů) (Aldrich) v 600 ml of CH_2Cl_2 byly po kapkách přidány 2,0 ekv. fenethylaminu (Aldrich). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny a potom nalita do dělící nálevky a extrahována CH_2Cl_2. Organické podíly byly promyty vodou a 1N HCl, a potom vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a zahuštěny za vzniku N-fenethylbenzamidu.

Stupeň B -Redukcí N-fenethylbenzamidu s použitím postupu z příkladu 5-E, stupeň C poskytl N-benzyl-N-fenethylamin jako olej.

01.12.98

Stupeň C - Podle obecného postupu 5-D a s použitím N-benzyl-N-fenethylaminu byla připravena požadovaná sloučenina.

Příklad 5-J

Syntéza monohydrochloridu 3-amino-1-methyl-2-indolinonu

Stupeň A -Methylester kyseliny (2,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-1 H-indol-3-yl)karbamové (CAS No. 110599-56-9) byl připraven s použitím postupu popsaného v Ben-Ishai, D.; Sataty, I.; Peled, N.; Goldshare, R. Tetrahedron 1987, 43, 439450. Výchozími materiály byly N-methylanilin (CAS# 100-61-8, Eastman Kodak Co.), kyselina glyoxylová (CAS# 298-12-4, Aldrich) a methylcarbamát (CAS# 598-55-0, Aldrich).

Stupeň B -Produkt ze stupně A (333,5 mg) v 31% roztoku HBr AcOH (10 ml) byl zahříván na 50-60°C po dobu 2 hodin. Vzniklý oranžový roztok byl zahuštěn na hustý oranžový olej, který byl rozpuštěn v EtOAc (15 ml) a produkt byl extrahován 1 M vodnou HCl (10 ml). Vodná kyselina byla neutralizována vodným $NaHCO_3$ a produkt byl extrahován CH_2Cl_2 (10 x 10 ml). Spojenými extrakty CH_2Cl_2 byl probubláván plynný HCl až do vzniku temně červeného roztok. Roztok byl zahuštěn za vzniku požadované sloučeniny (262,8 mg) ve formě temně červené pevné látky.

Příklad 5-K

Syntéza 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyren/cínového komplexu

Stupeň A - Syntéza 4-Fenyl-3,4-dihydrokarbostyrenu

4-Fenyl-3,4-dihydrokarbo**styren** (CAS# 4888-33-9) byl připraven ve dvou krocích s použitím postupu popsaného v Conley, R. T.; Knopka, W. N. J. Org. Chem. 1964, 29, 496-497. Výchozími materiály byly cinnamoylchlorid (Aldrich) a anilin (Aldrich). vyráběná sloučenina byla vyčištěna mžikovou chromatografií s elucí CH_2Cl_2/EtOAc (4:1).

Stupeň B - Syntéza 1-methyl-4-fenyl-3,4-dihydrokarbo**styren**u

Do suspenze NaH (1,2 ekv., 0,537 g jeho 60% disperze v minerálním oleji) v THF (50 ml) pod dusíkem při 0°C byl přidán kanylou v časovém úseku 5 minut produkt ze stupně A (1,0 ekv., 2,50 g) v THF (50 ml). Vzniklá světle žlutá směs byla míchána při 0°C 10 minut, potom byl přidán MeI (2,0 ekv., 1,39 ml). Opakní žlutá směs byla ponechána, aby se zvolna ohřála na teplotu okolí (ledová lázeň nebyla odstraněna) s mícháním po dobu 15 hodin. Pak byl přidán 1 M vodné HCl (5O ml) a EtOAc (250 ml) a byly odděleny fáze. Organická fáze byla promyta zředěným $NaHCO_3$ (1 x 100 ml), solankou (1 x 100 ml), vysušena $MgSO_4$, zfiltrována, zahuštěna, a zbytek byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí soustavou CH_2Cl_2/EtOAc (od 19:1 do 15:1), byl získán 1-methyl-4-fenyl-3,4-dihydrokarbo**styren**.

Stupeň C -**Syntéza 3-azido-1-methyl-4-fenyl-3,4-transdihydrokarbostyrenu**

Podle obecného postupu 8-K byl připraven 3-azido-1-methyl-4-fenyl-3,4-transdihydrokarbostyren jako bílá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí CH_2Cl_2/hexany/EtOAc 15:15:1.

Vybraná ^1H NMR data pro titulní sloučeninu ($CDCl_3$): δ = 4,46 (d, 1 H, J = 10,57 Hz), 4,18 (d, 1 H, J = 10,63 Hz).

01.12.99

Stupeň D -**Syntéza 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyren/cínového komplexu**

Do směsi $SnCl_2$ (350,7 mg) v MeOH (7 ml) pod dusíkem při 0°C byl přidán kanylou v časovém úseku 1 minuty produkt ze stupně C (257,4 mg) v MeOH/THF (5 ml/5 ml). Po odstranění chladicí lázně byl roztok ponechán po dobu 8 hodin, aby se zahřál na teplotu okolí (podle TLC není přítomna výchozí látka). Roztok byl zahuštěn za žlutou pěnu, byl přidán THF (10 ml) a směs byla znovu zahuštěna a použita bez dalšího čištění.

Příklad 5-L

Syntéza 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-cis-dihydrokarbostyren

Stupeň A -**Syntéza 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-transdihydrokarbostyrenu**

3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyren byl připraven podle obecného postupu 8-F s použitím 3-azido-1-methyl-4-fenyl-3,4-transdihydrokarbostyrenu z Příkladu 5-K, stupně C. Produkt byl vyčištěn L.C. 2000 s elucí EtOAc/hexany (4:1) za vzniku bílé pevné látky.

Vybraná ^1H NMR data pro získanou sloučeninu ($CDCl_3$): δ = 4,03 (d, 1 H, J = 12,8 Hz), 3,92 (d, 1 H, J = 12,7 Hz).

Stupeň B -**Syntéza 3-(4-chlorbenzylimin)-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyrenu**

Do roztoku produktu ze stupně A (1 ekv., 239,6 mg) v CH_2Cl_2 (10 ml) pod dusíkem byl přidán při teplotě okolí 4-chlorbenzaldehyd (1,05 ekv., 140 mg, Aldrich), Et_3N (1,4 ekv., 185 ml), a $MgSO_4$ (3,6 ekv., 411 mg). Vzniklá směs byla míchána při teplotě místnostir 73 hodin. Pevné látky byly odstraněny filtrací přes Celit, opláchnuty CH_2Cl_2, a filtrát byl zahuštěn, čímž

byl získán 3-(4- chlorbenzylimin)-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyren jako hustá bílá pěna.

Stupeň C -**Syntéza 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-cisdihydrokarbostyrenu**

Do roztoku diisopropylaminu (1,05 ekv., 0,132 ml) v THF (5 ml) pod dusíkem při -78°C byl přidán roztok n-BuLi (1,05 ekv., 0,588 ml 1,6 M roztok v hexanu) a vzniklý roztok byl míchán 30 minut. To tohoto roztoku byl přidán kanylou produkt ze stupně B (1,0 ekv., 336 mg) v THF (2 ml). Roztok byl ponechán, až se zahřál na 0°C, potom byl zalit 1 M vodným HCl (3 ml) a ponechán, aby se zahřál na teplotu místnosti s mícháním přes noc. Produkt byl extrahován H_2O a promyt EtOAc (1 x), potom byla vodná kyselina basifikována 1 M vodným K_2CO_3 a produkt byl extrahován do EtOAc. Podíly EtOAc byly vysušen Na_2SO_4, zfiltrovány, a zahuštěny, čímž byl získán 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-cis- dihydrokarbosty**ren**.

Vybraná ^1H NMR data pro uvedenou sloučeninu ($CDCl_3$): δ = 4,31 (d, 1H, J = 6,6 Hz).

Příklad 5-M

Syntéza

3-amino-1-terc.butoxykarbonyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyryl/cínového komplexu

Stupeň A -**Syntéza 1-terc.-butoxykarbonyl-4-fenyl-3,4-dihydrokarbostyrenu**

1-terc.-butoxykarbonyl-4-fenyl-3,4-dihydrokarbostyren byl připraven z produkt z Příkladu 5-K, stupeň A (CAS# 4888-33-9) postupem Boc pro arylamidy, popsaným v Grehn, L.; Gunnarsson, K.; Ragnarsson, U. Acta Chemica Scandinavica B 1986, 40, 745-750; s využitím (Boc)2O (Aldrich) a katalytický

01.12.99

DMAP (Aldrich) v acetonitrilu. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí CH_2Cl_2 gradient to CH_2Cl_2/EtOAc (19:1) a byl izolován jako světlý žlutý olej.

Stupeň B -**Syntéza 3-azido-1-terc.-butoxykarbonyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyrenu podle obecného postupu 8-K s použitím produktu**

Podle stupně A byla připravena titulní sloučenina jako směs 12,4:1 trans/cis isomerů, které byly odděleny mžikovou chromatografií s elucí soustavou hexany/Et_2O (6:1 gradient to 4:1) v první koloně a hexany/EtOAc (12:1) v druhé koloně. Čistý trans isomer byl použit v Kroku C.
Vybraná ^1H NMR data pro získanou sloučeninu ($CDCl_3$): δ = 4,45 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,24 (d, 1 H, J = 11,2 Hz).

Stupeň C -**Syntéza 3-amino-1-terc.-butoxykarbonyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyryl/cínového komplexu**

Do směsi $SnCl_2$ (450,6 mg) v MeOH (9 ml) pod dusíkem při 0°C byl přidán kanylou v časovém úseku 1 minuty produkt z Části D (433,0 mg) v MeOH (15 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a roztok byl ponechán 17 hodin, aby se zahřál na teplotu okolí. Roztok byl zahuštěn za vzniku amorfní žluté pevná látka a byl použit bez dalšího čištění.

Příklad 5-N

Syntéza (S)-3-amino-1-benzyl-δ-valerolaktamu

Stupeň A -**Syntéza hydrochloridu methylester L-(+)-ornithinu**

Do míchané suspenze hydrochloridu L-(+)-ornithinu (Aldrich) v methanolu byla probublávána bezvodá plynná kyselina

chlorovodíková až do nasycení roztoku. Reakční směs byla uzavřena pryžovou zátkou a míchání pokračovalo přes noc při teplotě místnosti. Potom bylo za sníženého tlaku odstripováno rozpouštědlo a zbytek byl triturován etherem. Vzniklá pevná látka byl vysušena za sníženého tlaku, čímž byl získán hydrochlorid methylesteru L-(+)-ornithinu jako bílá pevná látka (výtěžek 97%).

Stupeň B -**Syntéza (S)-3-amino-δ-valerolaktamu**

Kousky sodíku v oleji (2,0 ekv.) (Aldrich) byly promyty hexanem (2x) a byl pomalu přidán methanol (2,3 ml/mmol). Reakční směs byla míchána pod dusíkovou atmosférou až do rozpuštění sodíku a pak byl přidán po kapkách hydrochlorid methylesteru L-(+)-ornithinu v methanolu (2,3 ml/mmol). Reakční směs byla míchána 16 hodin a pak byla zředěna diethyletherem (5 ml/mmol) a zfiltrována pro odstranění pevných látek. Za sníženého tlaku bylo odstraněno rozpouštědlo a zbytek byl zahříván za sníženého tlaku na 70°C po dobu 3 hodin. Zbytek byl triturován dichlormethan/etherem. Rozpouštědlo bylo dekantováno a zbytek byl vysušen za sníženého tlaku, čímž byl získán (S)-3-amino-δ-valerolaktam (výtěžek 44%).

Stupeň C - **Syntéza N-Boc-(S)-3-amino-δ-valerolaktamu**

(S)-3-Amino-δ-valerolaktam (1 ekv.) byl rozpuštěn v dioxanu a roztok byl ochlazen na 0°C. Pak byl přidán BOC-anhydrid (1,3 ekv.) a byla odstraněna ledová lázeň a roztok byl ponechán, aby dosáhl teploty místnosti, míchání pokračovalo 16 hodin. Roztok byl odpařen na rotační odparce, čímž byl získán N-Boc-(S)-3-amino-δ-valerolaktam.

Stupeň D -**Syntéza (S)-3-amino-1-benzyl-δ-valerolaktamu**

Podle obecného postupu 5-A a s použitím N-Boc-(S)-3-amino-δ-valerolaktamu a benzylbromidu byl získán N-Boc-(S)-3-

amino-1-benzyl-δ-valerolaktam. Požadovaná sloučeniny byla získána odstraněním BOC skupiny podle obecného postupu 5-B.

Příklad 5-O

Syntéza hydrochloridu 4-amino-2-aza-2-benzyl-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu

Stupeň A: **Syntéza 2-aza-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu a 3-aza-2-oxobicyklo[3,2,1]oktanu (směs 9:1)**

Do (±)-norkafru (Aldrich) v 1 ml/mmole kysleiny octové bylo přidáno 1,5 ekv. hydroylamin-O-sulfonové kyseliny. Reakční směs byla zahřívána pod refluxem v dusíkové atmosféře 1 hodinu a byl přidán nasycený uhličitan sodný a zředěný hydroxid sodný. Vzniklá směs byla extrahována dichlormethanem a organické podíly byly promyty solankou, vysušeny síranem sodným, a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Vyčištěním zbytku kolonovou chromatografií byla získána 9:1 směs 2-aza-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu a 3-aza-2-oxobicyklo[3,2,1]oktanu.

Stupeň B: **Syntéza 2-aza-2-benzyl-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu**

Podle obecného postupu 5-A a s využitím produktu ze stupně A a benzylbromidu, byl připraven 2-aza-2-benzyl-3-oxobicyklo[3,2,1]oktan.

Stupeň C: **Syntéza 2-aza-2-benzyl-4-oximino-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu**

Do roztoku 2-aza-2-benzyl-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu v THF bylo přidáno 2,5 ekv. 1 M terc.-BuOK/THF (Aldrich) a výsledná směs byla míchána 30 minut. Po kapkách byl přidán isoamylnitrit (1,5 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Do reakční směsi byla přidána 3N HCl a tato směs byla extrahována

ethylacetátem a organické podíly byly promyty vodou, vysušeny, a zahuštěny za sníženého tlaku. Zbytek byl triturován soustavou ether/hexan, rozpouštědla byla dekantována a zbytek byl vysušen za sníženého tlaku, čímž byl získán 2-aza-2-benzyl-4-oximino-3oxobicyklo[3,2,1]oktan jako hnědá kapalina (výtěžek 41%). Tentopostup je blíže popsán v Y. Kim, Tetrahedron Lett. 30(21), 2833-2636 (1989).

Stupeň D: **Syntéza 2-aza-2-benzyl-4-amino-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu**

Roztok 2-aza-2-benzyl-4-oximino-3-oxobicyklo[3,2,1] oktanu v 10 ml/mmol ethanolu a 5,8 ml/mmol 3N HCl obsahujícím 0,5 g/mmol 10% Pd/C byl nasycen plynným vodíkem na hodnotu 45 psi. Směs byla 3 hodiny protřepávána a potom zfiltrována vrstvou Celitu. Filtráte byl vysušen síranem sodným a zahuštěn za sníženého tlaku, čímž byla získána titulní sloučenina jako pevná látka (86% výtěžek). Tento postup je blíže popsán v E. Reimann, Arch. Pharm. 310, 102-109 (1977).

Příklad 5-1

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-γ-butyrolaktam

Podle obecného postupu E s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-γ-butyrolaktam (připravená postupem podle S. Wilkinson, J. Chem. Soc. 1951, 104) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 217-222°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,19 při použití elučního činidla o složení 1:9 methanol/dichlormethan). NMR dat~~a~~ byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,20 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,15 (m, 2H). 3,51 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 4,28 (m,

01.12.99

2H), 6,99 (m, 2H), 7,09 (m,1H), 7,85 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = 18,7, 28,4, 28,5, 37,98, 38,00, 41,3, 41,5, 48,07, 48,11, 49,4, 49,5, 101,9 (t, J = 25,3 Hz), 112,2 (m), 140,8, 162,1 (dd, 3 = 13,5, 243,6 Hz), 168,6, 168,7, 172,27, 172,29, 174,2, 174,3.

$C_{15}H_{17}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 325,32);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 326.

Příklad 5-2

Syntéza

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)aminoδ-valerolaktamu

Podle obecného postupu A a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-δ-valerolaktamu (připraveného postupem podle D. W. Adamson, J. Chem. Soc. 1943, 39) byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 5-3

Syntéza 1-benzyl-3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-δ-valerolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-benzyl-δ-valerolaktamu (příklad 5-N) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 172-175°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,39 v 10% methanol/dichlormethanu) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,5 (m, 1H); 7,37 (d, J=7,7, 1H); 7,3 (m. 5H); 6,80 (d, J=7,9, 2H); 6,65 (t, J=9,1, 8,9, 1H); 4,7 (m, 2H); 4,6 (m.1H): 4,3 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,2 (m, 2H); 1,9 (m, 4H); 1,3 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173,2, 170,3, 169,8, 165,2, 161,9, 139,4, 132,1, 129,3, 128,4, 113,0, 112,8, 103,4, 102,0, 51,5, 51,3, 49,5, 47,1, 43,2, 27,7, 21,5, 19,4.

$C_{23}H_{25}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 429);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 430.

Příklad 5-4

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-4-methyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-4-methyl-ε-kaprolaktamu (obecný postup C),byla připravena titulní sloučenina jako směs diasteromery. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,18 v 5% MeOH/dichlormethanu). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6; 2 diasteromery): δ = 8,36 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,06 (1H), 6,96 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,08-1,55 (m, 3H)" 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,80 (m, 3H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6; 2 diasteromery): δ = 174,1, 174,0, 171,9, 171,8. 169,1, 168,9, 162,4 (dd, J = 13,6, 246,0 Hz), 140,9 (t, J = 10,1 Hz), 112,4 (dd, J = 2,4, 24,2 Hz) 102,0, (t, J = 26,0 Hz), 54,2, 54,0, 48,5 (overlapping), 41,4, 36,7, 36,4. 34,5, 34,3, 28,2, 28,0, 18,9, 18,8, 18,6, 18,0.

$C_{18}H_{23}N_3O_3F$ (molekulová hmotnost = 367,40);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 390,5.

Příklad 5-5

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu

01.12.99

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu (příklad 5A) byla připravena titulní sloučenina jako směs diasteromerů. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,38 v 25% směsi ethylacetát/hexan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií, při který byl použit jako eluent 25% ethylacetát/hexan. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6; 2 diasteromery): δ = 10,34 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,20 - 6,86 (m, 7H), 4,40 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,05 2,79 (m, 2H), 1,29 (d, 1,5H), 1,24 (d, 1,5H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6; 2 diasteromery): δ = 172,66, 169,31, 169,21, 169,13, 168,89, 137,85, 128,58, 126,46, 127,94, 122,88, 122,79, 122,69, 122,64, 115,48, 1 12,97, 112,88, 112,73. 112,59, 112,51, 102,24, 48,61, 48,17, 41,68, 31,72, 18,96, 18,87. $C_{20}H_{19}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 387,39).

Příklad 5-6

Syntéza 1-benzyl-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu

Podle obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu (obecný postup 5-A) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 196-199°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,35 v 5% směsi methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií, při které byl použit jako eluent 5% methanol/dichlormethan. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4-6,8 (m, 12H), 6,7 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,45-3,40 (2xd, 1H), 2,85 (t, 1H), 1,45 (t, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,7, 172,6, 169,9, 169,7, 169,2, 169,2, 165,4, 165,2, 162,1, 161,9, 139,3, 138,7, 138,6, 136,8, 129,4, 129,3, 128,7, 128,0, 126,9. 124,8, 124,8, 124,6, 124,5, 116,5, 113,1, 113,05, 113,0. 112,9, 112,86, 112,8, 112,8, 112,7, 103,8, 103,5, 103,1, 50,1, 49,7, 49,6, 48,0, 47,9, 43,5, 32,3, 32,12, 32,1, 19,4, 19,2.

$C_{27}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 477,51);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 478.

Příklad 5-7

Syntéza 4-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alanin a 4-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 243-244°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8,46 (bt, J = 8,25 Hz, 2H), 8,36-8,38 (bd, J = 4 Hz, 1H), 7,3-7,0 (m, 7H), 5,34-5,39 (bd, J = 10 Hz, 1H), 4,5-4,4 (m. 2H), 4,24,23 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H).

$C_{20}H_{19}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 387,1);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 387.

Příklad 5-8

Syntéza 4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-benzyl 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

01.12.99

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 4-amino-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 144-145°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7,8 (bd, 0,5H), 7,57 (bd, 0,5H), 7,26-7,0 (m, 9H), 6,8-6,6 (m, 2H), 6,66-6,3 (m, 1H), 5,5-5,43 (m, 1H), 4,79-4,45 (m, 5H), 4,10 (t J = 14 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 5,52 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H).

$C_{22}H_{25}N_3O_3F$. (molekulová hmotnost = 477);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 477.

Příklad 5-9

Syntéza

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 4-amino-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 205-206°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8,6-8,24 (m, 3H), 7,3-7,0 (m, 7H aromatický), 5,45,39 (m, 1H), 4,58-4,4 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,35-1,3 (m, 6H).

$C_{21}H_{21}N_3O_3F_3$ (molekulová hmotnost = 401);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 401.

Příklad 5-10

Syntéza 4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-4-fenyl 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-

tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 200 - 205°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 9,06 (bt, J = 2 Hz, 1H), 8,69-8,43 (m, 2Hz), 7,557,0 (m, 2H), 6,1 (bd, J = 8 Hz, 0,25H), 5,7-5,5 (m, 1H), 5,5 (bd, J = 8 Hz, 0,25H), 5,2- 5,19 (bd, J = 8 Hz, 0,5H), 4,48-4,4 (m, 1H), 3,57-3,5 (m. 2H), 3,15 (s, 1H), I.4-1,2 (m, 3H).
$C_{26}H_{23}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 463);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 463,2.

Podle výše uvedeného postupu, ve kterém byl použit trans-4-amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on a výsledný produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí soustavou dichlormethan/methanol (97:3), byly získány následující isomery trans-4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu:
Isomer 1: t.t. = 249-250°C.
Isomer 2: t.t. = 232-233°C.

Podle výše uvedeného postupu, ve kterém byl použit cis-4-amino-1-fenyl-1,2,3,4tetrahydroisochinolin-3-on a výsledný produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí soustavou dichlormethan/methanol (97:3), byly získány následující isomery cis-4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu:
Isomer 1: t.t. = 244,1-244,5°C.
Isomer 2: t.t. = 247-248°C.

Příklad 5-11

Syntéza

4-(N'-(3,5-difluorofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 4-amino-6-fluor-1,2,3,4-

01.12.99

tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 195-200°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8,6-8,41 (m, 3H), 7,4-7,24 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 4H), 6,8-6,77 (bd, J = 9 Hz, 1H), 5,43-5,30 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,234,19 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 3H).

$C_{19}H_{18}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 405,3);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 405

Příklad 5-12

Syntéza

4-(N'-(3,5-difluorofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenyl)acety)-L-alaninu (příklad B) a 4-amino-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on (příklad 5-E) byla připravena titulní sloučenina. Produkt byl vyčištěn protřepáním ve směsi ether/hexan (1:1) a LC 2000 chromatografií, s elucí soustavou methanol/ethylacetát (1:99), byl získán produkt jako pevná látka (Isomer 1: t.t. = 230-235°C; Isomer 2: t.t. = 195 - 200°C). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7,25-6,9 (m, 6H), 5,4 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,6-4,4 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,35 (d, J = 7,5 Hz, 1,5H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H).

$C_{20}H_{18}N_3O_3F_3$ (molekulová hmotnost = 405);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 405.

Příklad 5-13

Syntéza 4-(N'-(3,S-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-fenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacety)-L-alaninu (příklad B) a 4-amino-2-fenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 75-76°C.

$C_{28}H_{27}N_3O_3F_2$: (molekulová hmotnost = 491);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 491,2.

Příklad 5-14

Syntéza 4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 4-amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 174-175°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8,57-8,47 (m, 1H), 8,45 (d, 1 = 7,6 Hz, 1H), 7,267,06 (m, 7H aromatický), 5,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,41 (pentet, J = 8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,5 (s, 2H), 2,9 (s, 3H), 1,34 (d, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 1,32 (d, J = 8 Hz, 1,5H).

$C_{21}H_{21}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 401);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 401.

Příklad 5-15

Syntéza 4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-6-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylaceryl)L-alaninu (příklad B) a 4-amino-6-fenyl-1,2,3,4-

tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, eluce ethylacetátem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CD_3OD/CDCl_3$): δ = 8,8 (bd, 0,5H), 7,74 (bd, 0,5H), 7,4-7,16 (m, 6H), 6,69 (bs, 1H), 6,69 (bs, 1H), 6,5 (m, 1H), 5,39 (bs, 1H), 4,45-3,95 (m, 4H), 1,37-1,33 (m, 3H).

$C_2bH_{23}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 463,49);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 463,4.

Příklad 5-16

Syntéza

4-(N'-(3,5-difluorofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 4-amino-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (příklad 5-H) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání >240°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,5-7,18 (m, 1OH), 6,85-6,74 (m, 4H), 4,9-4,57 (m, 1H), 4,56-4,37 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,53 (d, J = 6 Hz. 1,5H), 1,47 (d, J = 6 Hz, 1,5H).

$C_{26}H_{23}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 463);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 463.

Příklad 5-17

Syntéza δ-laktamu (N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-(9-aminofluroren-1-yl)glycinu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a δ-laktamu (9-aminofluroren-1-yl)glycinu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání >240°C (dec.). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8,0-6,8 (bm, 1OH), 6,3-5,75 (bs, 1H), 5,75-5,4 (bs. 1H), 4,1-4,5 (bs, 1H), 3,7-3,35 (bm, 2H), 3,3 (s, 2H), 1,4-1,0 (bm, 3H).

$C_{26}H_2,N,O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 461);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 461.

Příklad 5-18

Syntéza 3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(fenylacetyl)-L-alaninu (příklad A) a 3-amino-ε-kaprolaktamu (Sigma) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 200-202°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,30 1:9 směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8,35 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 5H), 4,22-4,40 (m, 2H), 3,46 (s, ZH), 2,98-3,13 (m, 2H), 1,53-1,90 (m. 4H), 1,261,40 (m, 1H), 1,20 (m, 4H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ = 174,05, 174,02, 171,2, 171,1, 169,9, 169,8, 136,31, 131,29, 129,1, 129,0, 128,2, 126,3, 51,3, 48,3, 42,0, 40,6, 31,2, 31,0, 28,8, 27,6, 18,2, 18,1.

$C_{17}H_{23}N_3O_3$ (molekulová hmotnost =317,39) ;

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 316.

Příklad 5-19

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-ε-kaprolaktam (Aldrich) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání >225C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,36 v 1:9 směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

01.12.99

^{1}H NMR (DMSO-ds): δ = 1,10-1,40 (m, 2H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,55-1,90 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,52 (s, 2H). 4,29 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ = 18,0, 27,6, 28,8. 31,0, 40,6, 41,3, 48 .4, 51,3, 101,9 (t, J = 25,6 Hz), 112,3 (dd, J = 7,5, 16,8 Hz). 140,6, 162,1 (dd, J = 13,2, 243,9 Hz), 168,8, 171,1, 174,0.

$C_{17}H_{21}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost =353,37);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 354.

Příklad 5-20

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-benzyl-ε-kaprolaktamu (připraveného z 3-(S)-amino-ε-kaprolaktamu a benzylbromidu podle postupu v příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 176-178°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,44 ve směsi l_0% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno vysrážením z vody. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,20 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,65- 2,06 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,72 (d, 14,5 Hz, 1H), 6,48 (d, 1 = 7,1 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,20-7,41 (m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl,): δ = 19,0, 26,9, 27,5, 31,7, 42,8. 48,0, 49,0, 51,5, 52,4, 102,6 (t, J = 25,2 Hz), 112,2 (dd, 1 = 8,0, 17,0 Hz), 127,6, 128,1, 128,7, 136,7, 138,4, 162,9 (dd, 1 = 12,8, 247,3 Hz), 169,0, 171,0, 172,5.

$C_{24}H_{27}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 443,50);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 444.

Příklad 5-21

Syntéza 3-(S)-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-methoxyethyl)- ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-(2-methoxyethyl)-ε-kaprolaktam (připraveného z 3-(S)- amino-ε-kaprolaktamu a 2-methoxyethylbromidu podle postupu z Příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 102-106°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,08 v 5% směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (m. 2H), 1,82 (m. 2H), 1,96 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,47-3,70 (m, 7H), 4,55 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 19,0, 27,1, 27,6, 31,7, 42,8, 48,7, 49,0, 49,9, 52,4, 58,8, 70,9, 102,6 (t, J = 25,2 Hz), 112,2 (dd, J = 7,8, 16,9 Hz), 138,4, (164,5, 161,4, 161,2 as multiplet), 169,0, 171,0, 172,4.

$C_{20}H_{27}N_3O_4F_2$ (molekulová hmotnost = 411,45);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 412.

Příklad 5-22

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-ethyl-ε-kaprolaktamu (připraveného z 3(S)-amino-ε-kaprolaktamu a ethyljodidu podle postupu v příkladu 6-A a obecného postupu 6-B), byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou

tání 162-165°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvovou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,43 v 10% směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,70-2,00 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 7,39 (d, 1 = 6,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 13,1, 19,1, 27,6, 27,7, 31,7, 42,8, 43,5, 48,1, 49,0, 52,3, 102,6 (t, J = 25,1 Hz), 112,2 (dd, J = 7,9, 17,0 Hz), 138,3, 138,4, 163,0 (dd, 1 = 12,8, 247,1 Hz), 168,9, 170,9, 171,8.

$C_{19}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 381,43);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 382.

Příklad 5-23

Syntéza 3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-ethyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-5-ethyl-ε-kaprolaktamu (obecný postup 5-C) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,13 v 5% směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,55 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 4,55-4,72 (m, 2H), 6,38 (m, 0,5H), 6,63-6,90 (m, 4,5H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 7,52 (d, J = 6,2 Hz, 0,5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 12,07, 12,11, 19,0, 19,2, 24,4, 24,5, 31,9, 32,0, 35,0, 35,3, 35,7, 36,9, 37,0, 42,8, 47,4, 47,6, 48,8, 48,9, 102,7 (t), 102,6 (t), 122,2 (multiplet 8), 138,35,

138,41, 138,5, 163,0 (dd, J = 12,8, 247,1 Hz), 168,9, 169,2, 171,1, 171,3, 174,8, 174,9.

$C_{19}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 381,43);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 382.

Příklad 5-24

Syntéza 3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-ethyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (příklad B) a 3-amino-5-ethyl-ε-kaprolaktamu (obecný postup 5C) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 201-204°C (decom.). Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,04 v 5% směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 0,70 (t, J = 7,1 Hz. 3H), 0,78-1,20 (m. 7H), 1,49 (m, 1H). 1,68 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,31 (d. J - 11,0 Hz. 1H), 6,61 (m. 1H), 6,72 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 11,47, 11,49, 17,8, 17,9, 31,0, 35,97, 36,03, 38,2, 38,3, 41,6, 42,7 (multiplet se 7), 50,7, 50,8, 52,3, 103,0 (2 triplety po 6), 113,2 (2 dd of 8), 140,9, 141,0, 164,3 (dd, J = 15,5, 258,3 Hz), 172,5 (overlapping of 2), 173,7, 173,9, 176,5, 176,6.

$C_{19}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 381,43);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 382.

Příklad 5-25

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl-amino)-7-benzyl-ε-kaprolaktamu

01.12.99

Podle obecného postupu B s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-7-benzyl-ε-kaprolaktamu (obecný postup 5C) byla připravena titulní sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,04 v 5% směsi methanol/dichlormethan). NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (m, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,51 and 3,52 (2 s, 3H), 4,60 (m, 2H), 6,50 - 6,85 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 18,7, 20,0, 21,6, 30,2, 30,4, 30,7, 39,1, 39,3, 42,5, 48,70, 48,74, 53,02, 53,06, 53,89, 53,97, 102,5 (, J = 25,4 Hz), 112,2 (dd, J = 8,3, 17,2 Hz), 126,68, 126,74, 128,67, 128,71, 128,9, 138,0, 138,1, 138,6, 138,7, 138,8, 163,0 (dd, J = 13,0, 249,0 Hz), 169,5, 169,6, 172,0, 174,4, 175,0. $C_{24}H_{27}N_3O_3F_2$ (Molekulová hmotnost = 443,50).

Příklad 5-26

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-4,7-methano-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (příklad B) a 3-(S)-amino-1-benzyl-4,7-methano-ε-kaprolaktamu (t.j. hydrochloridu 4- amino-2-aza-2-benzyl-3-oxobicyklo[3,2,1]oktanu z Příklad 5-O), byla připravena titulní sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,42 in 10% methanol/dichlormethane) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,3 (m, 5H); 6,82 (t, J=6,3, 6,0, 2H); 6,6 (m, 1H); 5,14 (dd, J=6,5, 8,5, 6,4, 1H); 4,6 (m, 2H); 3,79 (dd, J=10,3, 4,5, 10,4, 1H). 3,56 (s, 1H); 3,51 (s, 2H); 2,8 (m,

1H); 2,57 (s, 1H0; 1,96 (d, J=12,1, 1H); 1,7 (m, 4H); 1,34 (d, J=7,0, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173,4, 170,3, 168,9, 165,2, 139,4, 137,3, 129,3, 128,5, 128,2, 112,9, 112,8, 112,7, 112,6, 103,4, 103,0, 102,7, 59,0, 49,6, 43,1, 38,1, 37,8, 36,6, 32,6, 22,7, 19,2.

$C_{25}H_{27}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 455);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 456.

Příklad 5-27

Syntéza 3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu (příklad D) a (S)-3-amino-1-benzyl-ε-kaprolaktamu (připraveného z 3-(S)amino-ε-kaprolaktamu a benzylbromidu podle postupu z Příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,37 v 5% směsi methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií s elucí 5% směsí methanol/dichlormetan. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,42 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 5H), 6,36 (d, 7,2 Hz, 1H), 4,8-4,4 (m, 4H), 3,5-3,3 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 1H), 2,3-1,0 (m, 20H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,8, 172,4, 171,5, 136,9, 128,7, 128,2, 127,7, 52,3, 51,4, 48,6, 47,9, 47,6, 42,6, 36,9, 32,34, 32,28, 31,6, 27,5, 26,8. 24,8, 19,0, 18,4.

$C_{23}H_{33}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 399,54);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 422.

Příklad 5-28

Syntéza 3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-

01.12.99

1-benzyl-ε-kaprolaktamu

Podle shora uvedeného obecného postupu A a s použitím N-(cyklopentylacetyl)-L-2-fenylglycinu (příklad C) a 3-(S)-amino-**1**-benzyl-ε-kaprolaktamu (připraven z 3-(S)-amino-ε-kaprolaktamu a benzylbromidu podle postupu v příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,40 v 5% směsi methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií s eluentem 5% methanol/dichlormethanem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4-7,1 5 (m, 1 1H), 6,79 (d, J=6,6 Hz, 1H), 5,48 (d, J=7,2 Hz. 1H), 4,5 (m, 3H), 3,4-3,1 (m, 2H), 2,3-1,0 (m, 17H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 172,1, 168,9, 138,0, 129,0, 128,6, 128,2, 128,1, 127,6, 127,0, 57,1, 52,6, 51,3, 47,8, 42,5, 36,8, 32,33, 32,27, 31,4, 27,4, 26,8, 24,7.

$C_{23}H_{33}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 461,61);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 484.

Příklad 5-29

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktamu (připraveného z 3-(S)-amino-ε-kaprolaktamu a 2-fenethylbromidu podle postupu z příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,36 v 5% směsi methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií s použitím 5% směsi methanol/dichlormethan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,60 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,3-7,1 (m, 6H), 6,81 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,5-3,4 (m, 2H). 3,05 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 1,95-1,6 (m, 4H), 1,5-1,1 (m (včetně d na 1,36, J=7,2 Hz, 3H), 5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 171,5, 169,2, 164,6, 164,5, 161,4, 161,2, 139,0, 138,8, 138,7, 138,6, 128,6, 128,5, 126,4, 112,3, 112,2, 112,05, 111,95, 102,7, 102,3, 102,0, 52,2, 50,8, 49,2, 48,9, 42,4, 34,1, 31,5, 27,3, 27,1. 18,8.

$C_{25}H_{29}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 457,52);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 480.

Příklad 5-30

Syntéza 3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu (příklad C) a 3-(S)-amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktamu (připraveného z 3-(S)-amino-ε-kaprolaktamu a 2-fenethylbromidu podle postupu v příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií silikagelu (Rf = 0,47 v 5% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií s 5% methanol/dichlormethanem jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4-7,1 (m, 11H), 6,88 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,5-3,3 (m, 2H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,3-1,0 (m, 17H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,2, 171,0, 169,0, 138,6, 138,2, 129,0, 128,7, 128,6, 128,2, 127,0, 126,5, 57,0, 52,6, 50,8, 49,3, 44,4, 42,5, 36,9, 34,2, 32,4, 32,3, 31,4, 27,5, 27,2, 24,8.

$C_{29}H_{37}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 475,64);

01.12.99

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+Na) 498.

Příklad 5-31

Syntéza 3-(N'-(3,4-dichlorfenyl)-D,L-alaninyl)amino-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,4-dichlorfenyl)-D,L-alaninu (příklad Q) a 3-(S)-amino-ε-kaprolaktamu (Sigma) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 199°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,4 v 50% směsi ethylacetát/hexan) a čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií s 50% ethylacetát/hexanem jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7,2(d, 1H); 6,7 (d, 1H,); 6,4 (dd, 1H); 4,30 (bs, 1H); 4,1 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 1,7 (m, 6H); 1,3 (t, 3H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6: δ = 175; 171; 146,7; 133; 131; 121; 114,9: 112,6: 52,4; 28,3; 27,5; 19,5; 18,2; 18,1.

$C_{15}H_{19}N_3O_2Cl_2$ (molekulová hmotnost = 344,24);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 345.

Příklad 5-32

Syntéza 3-(S)-(N'-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-methyl-ε-kaprolaktamu

Podle obecného postupu A s použitím N-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinu (příklad F) a 3-(S)-amino-1-methyl-ε-kaprolaktamu (připraveného z 3-(S)-amino-ε-kaprolaktamu a methyljodidu podle postupu z Příkladu 6-A a obecného postupu 6-B) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání >200°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,41 v 10%

methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno rekrystalizací z ethylacetátu a hexanu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,5-7,2 (m, 7H). 5,49 (d, 1 = 6,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,10 (m, 1H). 2,97 (s, 3H), 2,1-1,7 (m, 4H). 1,5-1,3 (m, 2H), 1,0 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,2 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,1, 171,8, 168,9, 138,1. 129,0, 128,3. 127,0. 57,0. 52,4, 50,2, 41,1, 35,8, 31,3, 27,5, 26,4, 6,8, 4,4.

$C_{20}H_{27}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 357,46).

Příklad 5-33

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-8-oktanlaktamu

Podle obecného postupu B s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 3-amino-8-oktanlaktamu (t.j. 2-oxo-1-azacyklononan připravený podle obecného postupu 5-C) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání >220°C. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,00 - 1,85 (m, 12H), 2,73 (m, 1H), 3,33 (br s, 2H), 3,49 (br s, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,75 - 7,90 (m, 2H), 8,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6}: δ = 18,2, 18,6, 21,1, 23,5, 27,9, 28,1, 32,3, 32,6, 41,3, 48,0, 48,1, 52,9, 53,0, 102,0 (t, J = 25,9 Hz), 112,4 (d, J = 24,1 Hz), 141,0 (t, J = 11,2 Hz), 162,3)dd, J = 13,5, 244,5 Hz), 168,9, 171,9, 173,1, 173,2.

$C_{19}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 381,43);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M-H) 380.

Příklad 5-34

Syntéza

4-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-benzyl 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)-Lalaninu (příklad B) a 4-amino-7-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 159-166°C.

$C_{27}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 477);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 477.

Příklad 5-35

Syntéza

4-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-Lalaninu (příklad B) a 4-amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (příklad 5-1) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 106-107°C.

$C_{27}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 477,52);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 478.

Příklad 5-36

Syntéza

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-methyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)-Lalaninu (příklad B) a 4-amino-2-methyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu (obecný postup 5-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 115°C.

$C_{27}H_{24}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 476);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 477.

Příklad 5-37

Syntéza 4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino$_1$-(pyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (příklad B) a 4-amino-1-(pyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin$_3$-one (příklad 5-C),byla připravena titulní sloučeninaas a pevná látkahaving a teplota táníof 100°C.

$C_2SH_{22}N_4O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 464);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 464,1.

Příklad 5-38

Syntéza of 4-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino$_1$-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupuD s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-Lalanin (příklad B) and 4-amino-1-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

3-one (příklad 5-D),byla připravena titulní sloučeninaas a pevná látkahaving a teplota táníof 100- 120°C.

$C_2SH"N_4O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 464);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 464.

Příklad 5-39

Syntéza 4-(N'-(3,5-Difluorphenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-onu

Podle obecného postupuD s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)-Lalanin (příklad B) and 4-amino-1-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin$_3$-one (příklad 5-B),byla připravena titulní sloučeninaas a pevná látkahaving a teplota táníof 100°C.

$C_{25}H_{22}N_4O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 464);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: 464.

Příklad 5-40

Syntéza 3-[N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-1-methyl-2-indolinonu

Podle obecného postupu I s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-Lalaninu (příklad B) a monohydrochloridu (3-amino-1-methyl-2-indolinonu (příklad 5-1) byla připravena titulní sloučenina jako ~1:1 diastereomeriní směs na C_3 indolinonu, ve formě bílé pevné látky s teplotou rozkladu 215-220°C. Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s gradientovou elucí směsí h 3:1 CH_2Cl_2/EtOAc až po čistý EtOAc s následnou rekrystalizací z $CHCL_3$. Rf = 0,16 a 0,22 (EtOAc).

$C_{20}H_{19}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost 387,39);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 387,0.

Vypočteno pro $C_{20}H_{19}F_2N_3O_3$: C, 62,01; H, 4,94; N. 10,85.

Nalezeno: C, 61,76; H, 5,17; N, 10,65.

Příklad 5-41

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino 1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyrenu

Podle obecného postupu I s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-Lalaninu (příklad B) a cínového komplexu 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyrenu (příklad 5-K), byla připravena titulní sloučenina jako ~1:1,8 diastereomerní směs dvou 3,4-trans-dihydrokarbostyrenových isomerů, ve formě bílé pevné látky (teplota tání = 118-128 °C). Čištění bylo provedenoby mžikovou chromatografií, eluce čistým EtOAc. Rf = 0,37 (EtOAc).

$C_{27}H_{25}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost 477,52);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 477.

Vypočteno pro $C_{27}H_{25}F_2N_3O_3$: C, 67,91; H, 5,28; N, 8,80.

Nalezeno: C. 67,78; H, 5,35; N, B.55.

Příklad 5-42

Syntéza 3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-1-methyl-4-fenyl-3, 4-cis-dihydrokarbostyrenu

Podle obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-cisdihydrokarbostyrenu (příklad S-L) byla připravena titulní sloučenina jako white pevná látka (t.t. 152-153°C).

$C_{27}H_{25}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost 477,52);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 478,2. (MH-) 476,2.

Vypočteno pro $C_{27}H_{25}F_2N_3O_3$: C, 67,91; H, 5,28; N. 8,80. Nalezeno: C, 67,61; H, 5,41; N, 8,78.

Příklad 5-43

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino 4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyrenu

Stupeň A: Podle Obecného postupu 1 s použitím N-(3,5difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a cínového komplexu 3-amino-1-terc.butoxykarbonyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyrenu (příklad 5-M), byl připraven 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-1-terc.-butoxykarbonyl-4fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyren.

Stupeň B: Uvedená sloučenina byla připravena podle obecného postup 5B s použitím produkt ze stupně A, jako ~1:1,4 diastereomerní směs dvou 3,4-trans-dihydrokarbostyrenových isomerů. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí CH_2Cl_2/MeOH (gradientově od 98:2 do 94:6) a druhou mžikovou chromatografií s elucí přímo EtOAc, byla získána bílá pevná látka (teplota tání= 137-147 °C). Rf = 0,42 (EtOAc).

$C_{26}H_{23}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost 463,49);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+) 463,1

Vypočteno pro $C_{26}H_{23}F_2N_3O_3$. C, 67.38; H, 5,00; N, 9,07. Nalezeno: C, 67,12; H, 5,06; N, 8,88.

6. Benzazepinonové deriváty a příbuzné sloučeniny

OBECNÝ POSTUP 6-A

Alkylace 1-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu

Stupeň A: 1-ethoxykarbonylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on byl připraven podle postupu Ben-Ishai et al., Tetrahedron, 1987, 43, 430.

Stupeň B: 1-ethoxykarbonylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on (2,0 g, 100 M%) byl rozpuštěn v DMF (30 ml) a v jedné dávce byl přidán NaH (95%, 0,17 g, 100M%). Reakční směs byla míchána 1 hodinu a pak byl přidán odpovídající alkyljodid (300M%) a směs byla míchána 12 hodin. Reakce byl pak nalita do vody a extrahována ethylacetát (3x). Ethylacetátové podíly byly promyty voda (3x) a solankou (1 x). Dále bylo provedeno sušení $MgSO_4$, odpaření na rotační odparce a chromotografie (30% EtOAc/hexan). Byl získán 1-ethoxykarbonylamino-3-alkyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on v 87% výtěžku.

Stupeň C: 1-ethoxykarbonylamino-3-alkyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on (1,0g, 100M%) byl suspendován v 30 ml 30% HBr/HOAc a zahříván na o 100°C. Reakční směs byla při této teplotě míchána 5 hodin a potom byla reakce ochlazena a odpařena na rotační odparce. Bylo získáno 1-amino-3-alkyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on jako hydrobromidová sůl (100% výtěžek).

OBECNÝ POSTUP 6-B

Alkylace 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2 H-1-benzazepin-2-onu

Stupeň A: 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on byl připraven z α-tetralonu s použitím postupů popsaných v Armstrong et al. Tetrahedron Letters. 1994, 35, 3239. Tímto postupem byly získány také následující sloučeniny, použité v dalších krocích:

5-methyl-3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (z 4-methyl-α-tetralonu (Aldrich)); a

5,5-dimethyl-3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (z 4,4dimethyul-α-tetralonu (Aldrich)).

Stupeň B: 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (4,43 g, 100M %) byl suspendován v terc.-butanolu (30ml) a po kapkách byl přidán BOC-anhydrid (7. 5 ml,130M%). Reakce byla míchána 2 hodiny a potom byla odpařena na rotační odparce. Zbytek byl chromatografován se směsí 60% ethylacetát/hexan, čímž byl získám 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on chráněný BOC, v 87 % výtěžku.

Stupeň C: 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on, chráněný BOC (1,5 g, 100M %) byl rozpuštěn v DMF (20ml) a v jedné dávce byl přidán NaH (95 % , 0,138, 100M%). Reakční směs byla míchána 1 hodinu a potom byl přidán odpovídající alkyljodid (300M%) a míchání pokračovalo 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody voda a extrahována ethylacetátem (3x). Ethylacetátové podíly byly promyty vodou (3x) a potom solankou (1x). Dále bylo provedeno sušení MgS_{04}, odpaření na rotační odparce, chromotografie (30% EtOAc/hexan), byl 3-amino-1-alkyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on chráněný BOC v 80% výtěžku.

Stupeň D: 3-amino-1-alkyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on chráněný BOC (1,0 g, 100M %) byl suspendován v 30 ml 1:1 CH_2Cl_2/trifluoroctová kyselina a směs byla míchána 4 hodiny. Reakce byla potom odpařena na rotační odparce, byl získán 3-amino-1-alkyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (100% výtěžek).

Příklad 6-A

Syntéza 3-amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Stupeň A: 3-amino-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on byl připraven z 4-methyl-α-tetralonu s použitím postupů popsaných v Armstrong et al. Tetrahedron Leyers. 1994, 35, 3239.

Stupeň B: 3-amino-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (9,3g, 100 M %) byl rozpuštěn v dioxanu (300ml) a roztok byl ochlazen na 0 °C. Byl přidán BOC-anhydrid (13. 89 g, 130M %) a ledová lázeň byla odstraněna a roztok byl ponechán, až se ohřál na teplotu místnosti, míchání pokračovalo 16 hodin. Roztok byl rotačně odpařen, čímž byl odstraněn dioxane, byla získána bílá pevná látka. Tato pevná látka byla rekrystalizována z $CHCl_3$, a tak byl získán 3-amino-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on chráněný BOC 55 % výtěžku.

Stupeň C: BOC-chráněný 3-amino-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (100 M %) byl rozpuštěn DMF (20ml) a v jedné dávce byl přidán NaH (95 % , 100 M %) a reakční směs byla míchána 1 hodinu. Byl přidán methyljodid (300 M %) a tato směs byla míchána 12 hodin. Reakce byla pak nalita do vody voda a extrahována ethylacetátem (3x) a znovu promyta vodou (3x) a solankou (1x). Po úpravě sušením $MgSO_4$, odpařením na rotační odparce, a chromotografií (5 % MeOH/CH_2Cl_2) byl získán

BOC-chráněný 3-amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on v 75 % výtěžku.

Stupeň D: BOC-chráněný 3-amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (100 M %) byl suspendován v 30 ml 1:1 CH_2Cl_2/trifluoroctové kyseliny. Reakční směs byla míchána 4 hodiny. Reakce byla potom odpařena na rotační odparce, byl tím získán 3-amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (ve 100% výtěžku).

Příklad 6-B

Syntéza hydrochloridu 5-(L-alaninyl)-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-Benz[b]azepin-6-onu

Podle postupu v příkladu 7-1 a s použitím hydrochloridu 5-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu (příklad 6-C) byla připravena uvedená sloučeina.

Příklad 6-C

Syntéza hydrochloridu 5-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz(b]azepin-6-onu

Stupeň A: Podle obecného postupu 5-A a s použitím N-t-Boc-5-amino-3,3dimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu (obecný postup 6-B, následující po ochraně Boc) a methyljodidu, byl připraven N-t-Boc-5-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on.

Stupeň B: Podle obecného postupu 8-N a s použitím N-t-Boc-5-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 6-D

Syntéza 3-(S)-amino-l-methyl-5-oxa-1,3,4,5

tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Stupeň A: 3-(S)-amino-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on byl připraven z N-Boc-serinu (Bachem) a 2-fluor-1-nitrobenzenu (Aldrich) s použitím postupu podle R. J. DeVita et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 1995, 5(12) 1281-1286.

Stupeň B: Podle obecného postupu 5-A a s použitím produktu k Kroku A byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 6-E

Syntéza 3-(S)-amino-1-ethyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Stupeň A: 3-(S)-amino-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-o byl připraven z N-Boc-serinu (Bachem) a 2-fluor-1-nitrobenzenu (Aldrich) s použitím postupu podle R. J. DeVita et al. , Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 1995, 5(12) 1281-1286.

Stupeň B: Podle obecného postupu$_5$ -A a s použitím produktu ze stupně A byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 6-F

Syntéza 3-(S)-amino-1-methyl-5-thia-1,3,4,5 tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Uvedená sloučenina byla připravena z N-Boc-cystinu (Novabio) a 2-fluor-1-nitrobenzenu (Aldrich) s použitím postupu uvedeného v R. 1. DeVita et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 1995, 5(12) 1281-1286, a poté podle obecného postupu 5-A.

Příklad 6-1

Syntéza 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino$_3$-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 1-amino-3-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,1 5 v ethylacetátu) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s ethylacetátem jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$; 2 diasteromery): δ = 8,10 (m, 1H), 7,58 (d, 0,5H), 7,42 (d. 0,5H), 7,05 (m, 4HO, 6,65 (m, 3H), 6,29 (m, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,36 (s, 0,5H), 3,34 (s, 0,5H), 3,26 (bd, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,29 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$; 2 diasteromery): δ = 168,2, 167,9, 165,3, 165,2, 165,1, 164,9, 160,3, 160,1, 157,0, 156,8, 134,4, 134,3, 130,1, 129,9, 129,0, 128,8, 126,0, 123,3, 122,5, 119,5, 119,1, 107,9, 107,8, 107,6, 98,3, 98,0, 97,6, 47,6, 47,4, 44,6, 44,5, 43,7, 43,6, 38,0, 37,8, 30,6, 30,5, 26,6, 14,6, 14,1.
$C_{22}H_{23}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 415,44);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+) 415.

Příklad 6-2

Syntéza 1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-3-ethyl-7-fluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 1-(S)-amino-3-ethyl-7-fluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-A) byla připravena titulní sloučenina. Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s použitím 5% methanol/dichlormethanu jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,8-7,7 (2xd, J = 7 Hz, 1H_0 7,1-7,0 (m. 2H). 6,8 (m. %H), 6,2 (t, 1H), 4,7 (t, 1 H_0, 4,2 (m. 1H),

3,6-3,4 (m, 6H), 3,2 (m, 2H), 1,51,3 (2xd, J = 7 Hz. 3H), 1,1 (2xt, J = 7 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 177,3, 172,5, 172,1, 169,6. 169,4, 163,8, 160,5, 126,3, 126,2, 125,9, 125,8, 117,4, 117,2, 117,1, 116,9, 113,7, 113,4, 112,4, 112,3, 112,1, 112,0, 103,0, 102,9, 102,7, 102,6, 102,2., 53,3, 51,7, 51,4, 49,2, 49,0, 44,8, 44,5, 42,6, 42,5, 42,4, 42,3, 32,2, 19,0, 13,0, 12,9.

$C_{23}H_{24}N_3O_3F_3$ (molekulová hmotnost = 447,19);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) N/A.

Příklad 6-4

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (příklad B) a 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,15 v 12% směsi methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s 12% směsí methanol/dichlormethan jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 9,87 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,30 - 6,96 (m_2 7H), 4,23 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,15 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171,95, 171,54, 189,00, 160,74, 141,06. 138,01, 133,91, 129,90, 127,84, 125,58, 122,41, 112,79, 112,46, 102,23, 49,06, 48,47, 41,672 35,50, 28,392 18,99.

$C_{21}H_{21}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 401,42);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 402.

Příklad 6-5

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1-benzyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$; 2 diasteromery): δ = 7,20 (m, 9H), 6,73 (m, 3H), 5,26 (dd, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,53 (p, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,8 (dd, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$; 2 diasteromery): δ = 172,2, 172,1, 171,2, 171,1, 170,0, 169,8, 1565,2, 165,0, 162,0, 140,7, 139,2, 137,4, 136,6, 129,9, 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,1, 127,6, 124,0, 112,9, 112,8, 112,7, 112,6, 103,4, 103,1, 102,8, 52,6, 52,5, 50,3, 49,5, 49,4, 43,1, 36,6, 36,5, 28,7, 28,6, 19,4, 19,2.
$C_{28}H_{27}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 491,54);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 491.

Příklad 6-7

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorovánaby tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,21 in 3% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s 3% soustavou methanol/dichlormethan jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,20 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,33 (d,1H), 4,40 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,29 (d, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 171,5, 171,0, 169,4, 165,3, 165,1, 162,0. 161,8, 141,9, 138,7, 135,1, 129,9, 128,6, 127,5, 123,4, 113,0, 112,5, 103,6, 103,3, 103,0, 50,4, 49,5, 43,5, 36,7, 36,1, 28,8, 19,5.

$C_{22}H_{23}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 415,44);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (M+) 415.

Příklad 6-8

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (připraveného z 4-methyltetralonu (Aldrich) podle obecného postupu 6-A) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 115-119°C. Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s použitím 5% soustavy methanol/dichlormethan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2-7,0 (m, 5H), 6,8-6,5 (m, 4H), 4,5 (m, J = 7 Hz,1H), 4,3 (m, J = 4 Hz, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05 (m, J = 6,5 Hz, 1H), 2,2 (m, J = 4,5 Hz, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,3 (2xd, J = 7 Hz, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 166,4, 165,9, 164,4, 164,3, 160,0, 159,9, 156,6, 139,9, 136,4, 133,6, 133,2, 122,8, 122,4, 120,5, 118,1, 107,6, 107,3, 98,2, 97,9, 97,5, 95,5, 45,0, 44,9, 44,0, 43,9, 39,8, 39,7, 37,9, 30,7, 30,7, 26,0, 14,0, 13,8, 12,4..

$C_{23}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 429,47);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 430.

Příklad 6-9

Syntéza 3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle Obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenyl)octové kyseliny (Oakwood) a 3-amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (příklad 6-A) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 185-187°C. Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s 5% směsí methanol/dichlormethan jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4-7,1 (m, 4H), 6,9-6,6 (m, 4H), 4,3 (m, J = 8 Hz, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05 (m, J = 6,5 Hz, 1H), 2,3 (m, J = 8 Hz, 1H), 1,95 (m, J = 7 Hz, 1H), 1,3 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 166,1, 163,8, 160,0, 159,8, 156,7, 156,5, 136,4, 133,8, 133,7, 133,3, 122,8, 122,5, 120,5, 118,1, 107,6, 107,5, 107,3, 107,2, 98,2, 97,8, 97,5, 45,1, 39,9, 38,0, 30,6, 26,0, 12,5.

$C_{20}H_{20}N_2O_2F_2$ (molekulová hmotnost = 358,39);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 359.

Příklad 6-10

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-methyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (příklad 6-D) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 110-114°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,38 v 10% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,25 (d, J=4,2, 1H); 7,2 (m. 4H); 6,79 (d, J=5,7, 2H), 6,70 (t, J=2,1, 2,1, 1H); 6,61 (d, J=7,5, 1H); 4,83 (dq, J=7,2, 11,1, 7,5, 1H); 4,55 (dt, J=7,8, 9,3, 5,1, 2H);

4,11 (dd, J=9,9, 11,1. 1H); 3,48 (s, 2H); 3,39 (s, 3H); 1,30 (d, J=6,6, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 167,3, 164,4, 160,0, 156,7, 145,2, 133,5, 131,2, 122,9, 120,9, 118,5, 118,1, 107,6, 107,4, 98,3, 37,9, 37,6. 44,5, 44,0, 37,8, 36,6, 14,0.

$C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 417);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 418.

Příklad 6-11

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino$_1$-ethyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorphenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-ethyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1benzazepin-2-onu (příklad 6-E) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 188-191°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,43 v 10% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno rekrystalizací ze soustavy ether/hexan. NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (m: 4H); 7,1 (m, 1H); 6,79 (dd, J=6,0. 6,6, 2H); 6,71 (t, J=2,2, 2,2, 1H): 6,43 (dd, 1=7,2, 8,8, 1H); 4,8 (m, 1H); 4,6 (m, 2H); 4,2 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 1,31 (d, J=7,1, 3H); 1,16 (t. J=7,1, 7,1, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,9, 167,5, 164,8, 164,3, 146,6, 130,2, 123,6, 121,4, 119,3, 118,5, 108,0, 107,7, 98,4, 44,9, 44,4, 39,0, 38,3. 14,3.

$C_{22}H_{23}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 43 1);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno:(MH+) 432.

Příklad 6-12

Syntéza 3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-thia-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu A s použitím N (3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-(S)-amino-1-methyl-5-thia-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1benzazepin-2-onu (příklad 6-F) byla připravena titulní sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 156-159°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,17 v 10% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δb = 7,63 (d, J=6,05, 1H); 7,43 (t, J=7,7, 7,7. 1H); 7,2 (m, 3H); 6,79 (d, 3=6,05, 2H); 6,54 (t, J=7,1, 7,1, 1H); 6,35 (d, J=7,7, 1H); 4,5 (m, 2H); 3,7 (m. 1H); 2,79 (t, J=11,0, 11,5, 1H); 1,29 (d. J=6,6, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,9, 166,8, 165,8, 164,7, 141,4. 133,8, 131,4, 126,2, 123,4, 122,7, 120,2, 108,0, 107,7, 98,4, 45,3, 44,5, 40,1, 38,3, 33,8, 32,0, 14,3.

$C_{21}H_{21}F_2N_{30}3S$ (molekulová hmotnost = 433);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno:(MH+) 434.

Příklad 6-13

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-3,3-dimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (př. B) a 5-amino-3,3-dimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,1, 5% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (silikagel, 6% MeOH/$CHCl_3$). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 3,50 (d,2H); 9:55 (d,1H).

molekulová hmotnost = 429,47;

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno:(M+) 429.

Příklad 6-14

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alanin (Př. B) a 5-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 6-C) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,4, 5% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (křemen, 5% MeOH/$CHCl_3$) a krystalizací z acetonitrenu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (d°-DMSO): δ = 3,48 (d,2H); 4,25 (m,2H).

molekulová hmotnost = 443,50;

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno:(M+) 443.

Příklad 6-15

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-alaninyl)-amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6Hbenz[b]azepin-6-onu hydrochloridu (příklad 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (křemen, 3% MeOH/$CHCl_3$). NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3,35 (d, 3H); 5,07 (d, 1H).

molekulová hmotnost = 459,49;

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno:(MH+) 460.

Příklad 6-16

Syntéza 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood) a 1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu byla připravena titulní sloučenina. Čištění bylo provedeno LC 2000 chromatografií s ethylacetátem jako eluentem.

$C_{27}H_{25}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 477);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 478,1.

Vypočteno pro $C_{27}H_{25}N_3O_3F_2$: C, 67,91; H, 5,28; N, 8,8. Nalezeno: C, 68,2; H, 5,35; N, 8,58.

Příklad 6-17

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorofenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,23, 30% EtOAc/hexan) a produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií se soustavou EtOAc/hexan jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,1-7,4 (m, 6H), 6,70 (m, 2H), 6,62 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,57 (d, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,30 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 167,3, 167,2, 165,7, 165,0, 164,9, 160,2, 160,1, 156,9, 156,8, 136,4, 136,3, 134,5, 134,4, 123,4, 122,5, 122,0, 119,7. 107,9, 107,8, 107,6, 97,9, 97,8, 45,5, 44,9, 44,9, 44,37, 44,34, 40,0, 39,9, 37,9, 30,6, 36,7, 24,4, 14,2, 14,1, 9,15, 9,12.

$C_{24}H_{29}N_3O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 457,52);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

Příklad 6-18

Syntéza 3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-l-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu C s použitím N-(3,5-difluorfenyl)octové kyseliny (Oakwood) a 3-amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,28, 25% EtOAc/hexanes) a produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií se soustavou EtOAc/hexan jako eluentem. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,24 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 166,2, 164,2, 160,3, 160,1, 157,0, 156,8, 136,5, 136,3, 134,3, 123,4, 122,6, 122,1, 119,8, 107,9, 107,8, 107,7, 107,6, 98,4, 98,0, 97,7, 45,7, 44,9, 40,0, 38,2, 36,6, 26,8, 24,5, 9,2.

$C_{22}H_{24}N_2O_2F_2$ (molekulová hmotnost = 386,45).

Příklad 6-19

Syntéza 3-(N'-(cyklopentylacetyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu

Podle obecného postupu C s použitím N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu (příklad D) a 3-amino-1-ethyl-5,5-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onu (obecný postup 6-B) byla připravena titulní sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,25, 30% EtOAc/hexan) a produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím EtOAc/hexan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,42 (t, 1H), 4,43 (m,1H), 3,93 (m, 1H), 3,83 (m. 1H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 1,68 (m. 2H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (s. 3H), 1,22 (t, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,05 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 168,1, 168,0, 167,16, 167. 1 I, 165,7, 136,5. 136,4. 123,3, 122,52, 122,50, 122,14, 122,1, 119,8, 119,7, 55,8, 45,6, 45,5, 44,8, 44,7, 44,08, 44,05, 40,07, 40,01, 38,1, 32,5, 30,67, 30,65, 27,9, 27,8, 26,8, 24,5, 20,3, 14,37. 14,32, 9,58, 9,2, 9,1.

$C_{24}H_{35}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 413,56);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) N/A.

7. Dibenzazepinonové deriváty a příbuzné sloučeniny

OBECNÝ POSTUP 7-A

Příprava 5-amino-7-alkyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b]diazepin-6-onových derivátů

Stupeň A: Podle obecného postupu 5-A a s použitím 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu a alkylhalidu byl připraven 7-alkyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on.

Stupeň B: 7-alkyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on (1 ekv.) byl rozpuštěn v THF a byl přidán isoamylnitrit (1,2 ekv.). Směs byla ochlazena na 0°C v ledové lázni. Po kapkách byl přidán NaHMDS (1,1 ekv., 1M v THF). Po míchání 1 hodinu nebo až do dokončení reakce, byla měs ahuštěna a pak okyselena 1N HCl a extrahována EtOAc. Organiký podíl byl vysušen a zahuštěn, čímž byl získán surový produkt, který byl vyčištěn silikagelovou chromatografií.

Stupeň C: Vzniklý oxim byl rozpuštěn EtOH/NH_3 (20:1) a hydrogenován v tlakové nádobě s použitím Raneyho niklu a vodíku (3450 kPa) při 100°C po dobu 10 hodin. Vzniklá směs byla zfiltrována a zahuštěna za vzniku oleje, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu, čímž byla získána titulní sloučenina.

OBECNÝ POSTUP 7-B

Příprava derivátů 5,7-dihydro-6H-dibenz[b]diazepin-6-onu, substituovaných fluorem

Byla použita modifikace postupu popsaného autory Robin D. Clark a Jahangir, Tetrahedron, Vol. 49. No. 7, pp. 1351-1356, 1993. V tomto případě byl rozpuštěn v THF vhodně substitutovaný N-t-Boc-2-amino- 2'-methylbifenyl a byl ochlazen na -78°C. Pomalu bylo přidáno s-butyllithium (1,3M v cyklohexanu, 2,2 ekv.) tak, aby se teplota udržela pod -65°C. Vzniklá směs byla ponechána, až se ohřála na -25°C a při této teplotě byla míchána 1 hodinu. Směs byla ochlazena na -78°C. Po dobu 30 vteřin byl směsí probubláván suchý CO_2. Směs byla potom ponechána, až se zahřála na teplotu okolí, a potom byla opatrně zalita vodou. Směs byla koncentrována za sníženého tlaku a potom bylo 1N HCl upraveno pH na hodnotu 3. Směs byla extrahována EtOAc a organický podíl byl vysušen a zahuštěn, čímž byl získán surový produkt. Ten byl rozpuštěn v methanolu a roztok byl nasycen HCl. Směs byla zahřívána pod refluxemr 12 hodin a pak byla ponechána, až se ochladila. Potom byla zahuštěna a byl získán surový laktam, který byl dále vyčištěn chromatografií nebo krystalizací.

OBECNÝ POSTUP 7-C

Znovurozpuštění

5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d] azepin-6-onu

Do nádoby s kulatým dnem byla přidán racemický amin volné báze (1,0 ekv.) v methanolu a poté di-p-toluoyl-D-vinná kyselina monohydrát (1,0 ekv.). Směs byla zahuštěna ve vakuu do vzniku zbytku a ten byl znovu rozpuštěn v nevelkém množství methanolu a byla míchána otevřená do atmosféry při teplotě místnosti (8-72 hodin). Pevná látka byla odstraněna filtrací. Přebytek enantiomeru byl stanoven chirální HPLC (Chiracel ODR) s použitím 15 % acetonitrenu a 85 % H_2O s 0,1 % trifluoroctové kyseliny a rychlostí prodění 1,0 ml/min při 35°C. Znovurozpuštěná sůl kyseliny di-p-toluoyl-D-vinné byla potom rozpuštěna v EtOAc a nasycena $NaHCO_3$ až bylo dosaženo pH 9-10. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta znovu nasyceným $NaHCO_3$, H_2O, a solankou. Organická vrstva byla vysušenaa $MgSO_4$ a vysušovadlo bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěna ve vakuu. Byl přidán volný amin rozpuštěný v MeOH a HCl (12M, 1,0 ekv.).

Sůl byla zahuštěna ve vakuu a vzniklý film byl triturován EtOAc. Sůl HCl byla zfiltrována a promyta EtOAc. ee byla stanovena chirální HPLC.

Příklad 7-A

Syntéza 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu

Stupeň A - Syntéza 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Nádoba s kulatým dnem byla naplněna hydridem sodným (0,295 g, 7,46 mmol) v 9,0 ml DMF, na který bylo působeno 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onem (1,3 g, 6,22 mmol) (CAS # 20011-90-9, připraven podle Brown. et. al., Tetrahedron Letters, No. 8, 667-670, (1971) a zde citovaných odkazů). Po míchání při 60°C po dobu 1 h, bylo na roztok

působeno methyljodidem (1,16 ml, 18,6 mmol) a míchání pokračovalo 17 h bez světla. Po ochlazení byla reakce zředěna CH_2Cl_2/H_2O, promyta $NaHSO_4$, H_2O, a vysušena Na_2SO_4. Odpařením a mžikovou chromatografií (SiO_2, $CHCl_3$) bylo získáno 0,885 g (63%) uvedené sloučeniny jako bezobarvé pevné látky. NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ - 7,62 (d, 2H), 7,26-7,47 (m, 6H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

$C_{15}H_{13}NO$ (molekulová hmotnost = 223,27);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 223.

Vypočteno pro $C_{15}H_{13}NO$; C, 80,69 H, 5,87 N, 6,27.

Nalezeno: C. 80,11 H, 5,95 N, 6,23.

Stupeň B -Syntéza 7-methyl-5-oximo-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Sloučenina izolovaná v předchozím příkladu (0,700 g, 3,14 mmol) byla rozpuštěn v 20 ml toluenu a byla na ni působeno butylnitritem (0,733 ml, 6,28 mmol). Teplota reakce bla snížena na 0°C a na roztok bylo působeno KHMDS
(9,42 ml, 0,5 M) pod dusíkovou atmosférou. Po míchání 1 h byla reakce zalita nasyceným roztokem $NaHSO_4$, zředěna CH_2Cl_2 a rozdělena. Organická vrstva byla vysušenaa Na_2SO_4 a byla vyčištěna chromatografií (SiO_2, 98:2 $CHCl_3$/MeOH) za vzniku 0,59 g (80 %) uvedené sloučeniny jako bezbarvé pevné látky.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (molekulová hmotnost = 252,275);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 252.

Vypočteno pro $C_{15}H_{12}N_2O_2$; C, 71,42 H; 4,79 N, 11,10.

Nalezeno: C, 71,24 H, 4,69 N, 10,87.

Stupeň C -Syntéza 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b.d]azepin-6-on hydrochloridu

Dříve izolovaný oxim (0,99 g, 3,92 mmol) byl hydrogenován v Parrově přístroji při 241,5 kPa nad 10 % Pd/C (0,46 g) v 3A ethanol. Po 32 h byla reakční směs zfiltrována přes celitový filtr, filtrát byl odpařen do pěny a na tu bylo působeno nasyceným roztokem HCl (plynný) v Et_2O. Vzniklá bezbarvá pevná látka byla zfiltrována, promyta studeným Et_2O a vakuově vysušena, bylo získáno 0,66 g (61 %) uvedené sloučeniny. NMR data byla následující:

^1H NMR ($DMSOd_6$): δ = 9,11 (bs, 3H), 7,78-7,41(m, 8H), 4,83 (s, 1H), 3,25 (s, 3H).

$C_{15}H_{14}N_2O$ HCl (molekulová hmotnost = 274,753);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+ volná báze) 238.

Vypočteno pro $C_{15}H_{14}N_2O$ HCl; C, 65,57 H, 5,50 N, 10,19

Nalezeno: C, 65,27 H, 5,67 N, 10,13.

Příklad 7-B

Syntéza (S)- a (R)-5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Stupeň A -Syntéza (S)- a (R)-5-(N-Boc-L-Alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Boc-L-alanin (0,429 g, 2,26 mmol) (Aldrich) byl rozpuštěn v THF a bylo na něj působeno HOBt hydrátem (0,305 g, 2,26 mmol), a 5-amino-7-methyl-5,7dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onem (0,45 g, 1,89 mmol) (příklad 7-A). Teplota byla snížena na 0°C a na reakční směs bylo působeno EDC (0,449 g, 2,26 mmol) (Alrich) a byla míchána l_7 hodin pod N_2. Reakční směs byla odpařena, zbytek byl zředěn EtOAc/H_2O, promyt 1,0 N HCl, nas. $NaHCO_3$, solankou a vysušen Na_2SO_4. Diastereomery byly odděleny na Chiralcel OD koloně s použitím 10% IPA/heptan při 1,5 ml/minutu.

Isomer I: Retenční doba: 3,37 minut. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,62-7,33 (m, 9H), 5,26 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,40 (d, 3H).

Optická otáčivost: [α]20 = - 96 @ 589 nm (c = 1, MeOH).

$C_{23}H_{27}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 409,489);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 409.

Vypočteno pro $C_{23}H_{27}N_3O_4$; C, 67,46 H, 6,64 N, 10,26.

Nalezeno: C, 68,42 H, 7,02 N, 9,81.

Isomer 2: Retenční doba: 6,08 minut. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (CDCl3): δ - 7,74 (bd, 1H), 7,62-7,32 (m, 8H), 5,28 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (d, 3H).

Optická otáčivost: [α]20 = 69 @ 589 nm (c = 1, MeOH).

$C_{23}H_{27}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 409,489);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 409.

Vypočteno pro $C_{23}H_{27}N_3O_4$: C, 67,46 H, 6,64 N, 10,26.

Nalezeno: C. 67,40 H, 6,62 N, 10,02

Stupeň B -Syntéza (S)- a (R)-5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu

Sloučeniny izolované v Části A (každý isomer zvlášť) byly rozpuštěny v dioxanu a ponechány s přebytkem HCl (plynný). Po míchání po dobu I_7 hodin byla titulní sloučenina po odpaření a vakuovém sušení izolována jako bezbarvá pevná látka.

Isomer 1: $C_{18}H_{19}N_3O_2$.HCl (molekulová hmotnost = 345,832);

Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+ volná báze) 309.

Optická otáčivost: [α]20= - 55 @ 589 nm (c = 1, MeOH).

Isomer 2: $C_{18}H_{19}N_3O_2$.HCl (molekulová hmotnost = 345,832); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+ volá báze) 309. Optická otáčivost: $[\alpha]_{20}$ = 80 @ 589 nm (c = 1, MeOH).

Příklad 7-C

Syntéza (S)- a (R)-5-(L-valinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Stupeň A - Syntéza (S)- a (R-5-(N-Boc-L-Valinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Boc-L-Valin (0,656 g, 3,02 mmol) (Aldrich) byl rozpuštěn THF a bylo na něj působeno HOBt hydrátem (0,408, 3,02 mmol), Dipea (1,05 ml, 6,05 mmol) a 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridem (0,75 g, 2,75 mmol)(příklad 7-A). Teplota byla snížena na 0°C a na reakční směs bylo působeno EDC (0,601 g, 3,02 mmol)(Alrich) ad byla míchána 17 hodin pod N_2. Reakční směs byla odpařena, zbytek byl zředěn EtOAc/H_2O, promyt 1,0 N HCl, nas. $NaHCO_3$, solankou a vysušen Na_2SO_4. Diastereomery byly odděleny Chiralcel OD koloně s použitím 10% IPA/heptanu při 1,5 ml/minut.

Isomer 1: Retenční doba: 3,23 minut.
Optická otáčivost: $[\alpha]_{20}$ = -120 @ 589 nm (c = 1, MeOH).
$C_{25}H_{31}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 437,544);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 438

Isomer 2: Retenční doba 6,64 minut.
Optická otáčivost: $[\alpha]_{20}$ = 50 @ 589 nm (c = 1, MeOH).
$C_{25}H_{31}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 437,544); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 438

Stupeň B - Syntéza (S)- a (R)-5-(L-valinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu

Sloučeniny izolované v Části A (každý isomer zvlášť) byly rozpuštěny dioxanu a bylo na ně působeno přebytkem HCl (plyn.). Po míchání 17 hodin, byla po odpaření a vakuovém vysušení titulní sloučenina izolována jak bezbarvá pevná látka.

Isomer 1: $C_{20}H_{23}N_3O_2$.HCl (molekulová hmotnost = 373,88); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+ volná báze) 338. Optická otáčivost: [α]20 = - 38 @ 589 nm (c = 1, MeOH).

Isomer 2: $C_{20}H_{23}N_3O_2$.HCl (molekulová hmotnost = 373,88); Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno:(MH+ volná báze) 338. Optická otáčivost: [α]20 = 97 @ 589 nm (c = 1, MeOH)

Příklad 7-D

Syntéza (S)- a (R)-5-(L-terc.-leucin)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Stupeň A -Syntéza (S)- a (R)-5-(N-Boc-L- terc.-leucinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Boc-L-terc.-leucin (0,698 g, 3,02 mmol) (Fluka) byl rozpuštěn v THF a bylo na něj působeno HOBt hydrátem (0,408, 3,02 mmol), Dipea (1,05 ml, 6,05 mmol) a 5-amino-7- methyl-527-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridem (0,75 g, 2,75 mmol) (příklad 7-A). Teplota byla snížena na 0°C a na reakční směs bylo působeno EDC (0,601 g, 3,02 mmol) (Alrich) a abyla míchána 17 hodin pod N_2. Reakční směs byla odpařena, zbytek byl zředěn EtOAc/H_2O, promyt 1,0 N HCl, nas. $NaHCO_3$, solankou a vysušena Na_2SO_4. Diastereomery byly odděleny Chiralcel OD koloně s použitím 10% IPA/heptan při 1,5 ml/minut.

Isomer 1: Retenční doba: 3,28minut.

Optická otáčivost: [α]20 = - 128 @ 589 nm (c = 1, MeOH).
$C_{26}H_{33}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 451,571);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 452

isomer 2: Retenční doba: 5,52 minut.
Optická otáčivost: [α]20 = 26 @ 589 nm (c = 1, MeOH).
$C_{26}H_{33}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 451,571);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+) 452
Stupeň B - Syntéza (S)- a (R)-5-(L-terc.-leucinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu

Sloučeniny izolované v Části A (každý izomer zvlášť) byly rozpuštěny v dioxanu a bylo na ně působeno přebytkem HCl (plyn.). Po míchání 17 hodin, byla po odpaření a vakuovém sušení získána titulní sloučenina jako bezbarvá látka.

Isomer 1: $C_{21}H_{25}N_3O_2$.HCl (molekulová hmotnost = 387,91);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+ volná báze) 352.
Optická otáčivost: [α]20 = - 34 @ 589 nm (c = I, MeOH).

Isomer 2: $C_{21}H_{25}N_3O_2$.HCl (molekulová hmotnost = 387,91);
Hmotnostní spektroskopií bylo stanoveno: (MH+ volná báze) 352.
Optická otáčivost: [α]20 = 108 @ 589 nm (c = 1, MeOH).

Příklad 7-E

Syntéza 5-(N-Boc-amino)-5,7-dihydro-6H,7H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Stupeň A - Syntéza 5-jod-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Roztok 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (1,0 g, 4,77 mmol) (příklad 7-A) a Et_3N (2,66 ml, 19,12 mmol) byl míchán 5,0 minut při -15°C v CH_2Cl_2 a bylo na něj působeno TMSI (1,36 ml, 9,54 mmol). Po míchání 15 minutes byl přidán jód (1,81

g, 7,16 mmol) v jedné dávce a reakce byla ponechána 3 hodiny, aby se ohřála na teplotu 5-10°C. Reakce byla zalita nas. Na_2SO_3, zředěna CH_2Cl_2 a rozdělena. Organické podíly byly promyty Na_2SO_4, a $NaHSO_3$ a vysušeny $MgSO_4$. Po filtraci byly organické podíly zahuštěny na přibližně 20 ml a potom zředěny dalšíni asi 20 ml hexanu. Uvedená sloučenina byla získána filtrací jako nahnědlá sraženina.

Stupeň B -Syntéza 5-azido-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d] azepin-6-onu

Jodid izolovaný v předchozí části byl rozpuštěn v DMF a bylo na něj působeno 1,2 ekvivalenty NaN_3. Po míchání 17 h při 23°C byla směs zředěna EtOAc/H_2O, separována, promyta solankou a vysušena $MgSO_4$. Uvedená sloučenina byla triturována horkým EtOAc, a byla získána jako nahnědlý prášek.

Stupeň C–Syntéza 5-(N-Boc-amino)-5,7-dihydro-6H,7H-dibenz-[b,d]azepin-6-onu

Azid byl rozpuštěn v THF/H2O a míchán při 23°C po dobu 17 h v přítomnosti 3,0 ekvivalentů F_3P. Reakce byla zředěna 50 % HOAc/toluen, podíly byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována toluenem a odpařena do vzniku olejovitého zbytku. U toho bylo přídavkem 1 N NaOH upraveno pH na hodnotu 7,0, vzniklá sůl HOAc byla separována vakuovým sušením. Nakonec bylo na sloučeninu působeno Boc anhydridem (1,05 ekvivalentů) a Et_3N (2,1 ekvivalentů) v THF. Po míchání po dobu 5 h při 23°C byla reakce zfiltrována a uvedená sloučenina byla izolována jako bezbarvý prášek.

Příklad 7-F

Syntéza 5-amino-7-(2-methylpropyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň A -Syntéza 5-(N-Boc-amino)-7-(2-methylpropyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Na roztok 5-(N-Boc-amino)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6onu (0,2g, 0,617 mmol) (příklad 7-E) v DMF bylo působeno Cs_2CO_3 (0,22 g, 0,678 mmol) a byl zahříván na 60°C. Do reakční směsi byl přidán 1-jod-2-methylpropan (0,078 ml, 0,678 mmol) a míchání pokračovalo 17 h. Po ochlazení na 23 °C byla směs zředěna CH_2Cl_2, promyta několika dávkami solanky a vysušena Na_2SO_4. Uvedená sloučenina byla vyčištěna chromatografií (SiO_2, $CHCl_3$/MeOH 9:1).
$C_{23}H_{28}N_2O_3$ (molekulová hmotnost = 380,41);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 381
Vypočteno $C_{23}H_{28}N_2O_3$; C, 72,61 H, 7,42 N, 7,36.
Nalezeno: C, 72,31 H, 7,64 N, 7,17.

Stupeň B -Syntéza 5-amino-7-(2-methylpropyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Sloučenina izolovaná v Části A byla zbavena ochrany v dioxanu nasyceném plynným HCl. Uvedená sloučenina byla po odpaření a vakuovém sušení izolována jemně zbarvená pevná látka.

Příklad 7-G

Syntéza 5-amino-7-(methoxyacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň A- Syntéza 5-(N-Boc-Amino)-7-(methoxyacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Na roztok 5-(N-Boc-amino)-5,7-dihydro-6H-dibenz-[b,d]azepin-6-onu (1,03, 3,08 mmol) (příklad$_7$-E) v DMF bylo působeno Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,39 mmol) a byl zahříván na 60°C. Do reakční směsi byl přidán brommethylacetát (0,321 ml, 3,39 mmol) (Aldrich) a míchání pokračovalo 17 h. Po ochlazení na 23 °C byla směs zředěna CH_2Cl_2, promyta několika dávkami solanky a vysušena Na_2SO_4. Uvedená sloučenina byla vyčištěna chromatografií (SiO_2, $CHCl_3$).
$C_{22}H_{24}N_2O_5$ (molekulová hmotnost = 396,44);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 397
Vypočteno $C_{22}H_{24}N_2O_5$; C, 66,65 H, 6,10 N, 7,07.
Nalezeno: C, 66,28 H, 5,72 N, 6,50.

Stupeň B -Syntéza 5-amino-7-(methoxyacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Sloučenina izolovaná v Části A byla zbavena ochrany v dioxanu nasyceném plynným HCl. Uvedená sloučenina byla po odpaření a vakuovém sušení izolována jako bezbarvá pevná látka.
$C_{17}H_{16}N_2O_3$ HCl (molekulová hmotnost = 332,78);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ volná báze) 297.

Příklad 7-H

Syntéza 5-amino-7-(3,3-dimethyl-2-butanonyl) 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň A - Syntéza 5-(N-Boc-Amino)-7-(3,3-dimethylbutanonyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Na roztok 5-(N-Boc-amino)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (0,2 g, 0,6 t 7 mmol) (příklad$_7$-E) v DMF

bylo působeno Cs_2CO_3 (0,3 g. 0,925 mmol) a byl zahříván na 60°C. Do reakční směsi byl přidán 1-chlor-3,3- dimethyl-2-butanon (0,096 ml. 0,74 mmol) (Aldrich) a míchání pokračovalo 17 h. Po ochlazení na 23 °C, byla směs zředěna CH_2Cl_2. promyta několika dávkami solanky a vysušena Na_2SO_4. Uvedená sloučenina byla izolován jako bezbarvá pevná látka .
$C_{25}H_{30}N_2O_4$ (molekulová hmotnost = 422,522);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 423.

Stupeň B -Syntéza 5-amino-7-(3,3-dimethyl-2-butanonyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Sloučenina izolovaná v Části A zbavena ochrany v dioxanem nasyceným plynným HCl. Uvedená sloučenina byla po odpaření a vakuovém sušení izolována jako bezbarvá pevná látka.

Příklad 7-I

Syntéza L-alaninyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň A: Podle obecného postupu D a s použitím N-t-Boc-L-alaninu a 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu byl připraven N-t-Boc-L-alaninyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on.

Stupeň B: Podle obecného postupu 8-N a s použitím N-t-Boc-L-alaninyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu byla připravena uvedená sloučenina. Tímto postupem mohou být připraveny i jiné substituované N-t-Boc-L-alaninyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-ony.

Příklad 7-J

Syntéza L-valinyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň A: Podle obecného postupu D a s použitím N-t-Boc-L-valinu a 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu byl připraven N-t-Boc-L-valinyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b.d]azepin-6-on.

Stupeň B: Podle obecného postupu 8-N a s použitím N-t-Boc-L-valinyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu byla připravena uvedená sloučenina. Tímto postup mohou být připraveny i jiné substituované N-t-Boc-L-valinyl-5-amino-7-methyl-5,7- dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-ony.

Příklad 7-K

Syntéza 5-amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu 7-A a s použitím 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (připraven podle postupu popsaného v Brown, et. al., Tetrahedron Letters, No. 8, 667-670, (1971) a v zde citovaných odkazech) a 1-chlor-4-fenylbutanu (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-L

Syntéza 5-amino-7-cyklopropymethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu 7-A a s použitím 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (připraven podle postupu popsaného v Brown, et. al., Tetrahedron Letters, No. 8, 667-670, (1 971) a v

zde citovaných odkazech) a (brommethyl)cyklopropanu (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-M

Syntéza 5-amino-7-(2',2',2'-trifluorethyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu 7-A a s použitím 5,7-dihydro-6Hdibenz[b,d]azepin-6-onu (připraven podle postupu popsaného v Brown, et. al., Tetrahedron Letters, No. 8, 667-670, (1971) a v zde citovaných odkazech) a 1-brom-2,2,2-trifluoretanu (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-N

Syntéza 5-amino-7-cyklohexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu 7-A a s použitím 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (připraven podle postupu popsaného v Brown, et. al., Tetrahedron Letters, No. 8, 667-670, (1971) a v zde citovaných odkazech) a bromcyklohexanu (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-O

Syntéza 5-(L-alaninyl)amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň 1: 2-Brom-5-fluortoluen byl míchán v THF při -78C_0. Pomalu byl přidán s-BuLi (1,05 ekv., 1,3 M v cyklohexanu) a směs byla míchána 45 minut. Potom byl přidán trimethylborát (1,5) ekv. a směs byla ponechána, aby se ohřála na teplotu okolí. Po míchání po dobu 1 hodiny byl přidán pinakol (2 ekv.). Směs byla míchána 16 hodin, potom byla koncentrována za sníženého tlaku.

Vzniklý zbytek byl suspendován v CH_2Cl_2 a zfiltrován přes Celite. Filtrát byl koncentrován a tím byl získán olej, který byl vyčištěn chromatografií na deaktivovaném silikagelu (Et_3N), čímž byl získán arylboronátový ester.

Stupeň 2: 2-bromanilin (1 ekv.) a di-terc.-butyl-dikarbonát (1,1 ekv.) byly míchány při 80°C po dobu 20 hodin. Vzniklá směs byl ponechána až se ochladila a byla přímo destilována s použitím vakua, čímž byl získán N-t-Boc-2-bromanilin.

Stupeň 3: N-t-Boc-2-bromanilin (stupeň 2, 1 ekv.), arylboronátový ester (stupeň 1, 1,1 ekv.), K_2CO_3 (1,1 ekv.) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,02 ekv) byly míchány v soustavě 20% voda/dioxan v dusíkové atmosféře. Roztok byl zahříván pod refluxem 10 hodin. Směs byla ponechána do ochlazení, potom byla koncentrována. Vzniklý zbytek byl rozdělen mezi vodu a chloroform. Organický podíl byl vysušen a koncentrován, byl získán olej, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu s použitím směsi 1:1 CH_2Cl_2/hexan.

Stupeň 4: Podle obecného postupu 7-B a s použitím substituovaného bifenylu z Stupeňu 3, byl připraven 9-fluor-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on.

Stupeň 5: 9-fluor-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on (1 ekv., Stupeň 4), uhličitan cesný (1,1 ekv., Aldrich) a methyljodid (1,1 ekv., Aldrich) byly míchány v suchém DMF při teplotě okolí po dobu 16 hodin. Směs byla koncentrována za sníženého tlaku, čímž byl získán zbytek, který byl rozdělen mezi EtOAc a vodu. Organický podíl byl vysušen a koncentrován, až byl získán olej, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu, byl tak získán 9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on.

Stupeň 6: Podle obecného postupu 7-A , Stupeňu B a použitím 9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu z Stupeňu 5, byl připraven 5-amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on.

Stupeň 7: Podle postupu z Příkladu 7-I a s použitím 5-amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu z Stupeňu 6, byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-P

Syntéza 5-(L-alaninyl)amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-O a s použitím 2-brom-4-fluoranilinu (stupeň 2,. Lancaster) a o-tolylboronové kyseliny (stupeň 3, Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina .

Příklad 7-Q

Syntéza 5-(L-alaninyl)amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-O a s použitím 2-brom-4fluortoluenu (stupeň 1) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-R

Syntéza 5-(L-alanyl)-amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-I a s použitím 5-amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-L) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-S

Syntéza 5-(L-alaninyl)amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-I a s použitím 5-amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-K) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-T

Syntéza 5-(L-valinyl)amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-J a s použitím 5-amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-L) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-U

Syntéza 5-(L-valinyl)amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-J a s použitím 5-amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on (příklad 7-U) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-V

Syntéza 5-(L-valinyl)amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Stupeň A: Podle obecného postupu 7-A a s použitím 5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (připraven podle postupu popsaného v Brown, et. al., Tetrahedron Letters, No. 8, 667-670, (1971) a v

zde citovaných odkazech) a 1-bromhexanu (Aldrich), 5-amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on byla připravena .

Stupeň B: Podle postupu z Příkladu 7-J a s použitím 5-amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-W

Syntéza 5-(L-valinyl)amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-J a s použitím 5-amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (jak připraven v příkladu 7-Q) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-X

Syntéza 5-(L-valinyl)amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu z Příkladu 7-J a s použitím 5-amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (jak byl připraven v příkladu 7-P) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-Y

Syntéza 5-(L-valinyl)amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle postupu v Příklad 7-J a s použitím 5-amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (jak připraven v příkladu 7-O) byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 7-Z

Syntéza (5-amino-7-methyl-1,2,3,4,5,7-hexahydro-6H-dicyklohexyl[b,d]azepin-6-onu

5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-b-on hydrochlorid (příklad 7-A) byl rozpuštěn ve směsi 1:1f EtOAc/HOAc. Byl přidán 5% Rh/C a směs byla míchána při 60°C pod tlakem vodíku 414 kPa. Po 3 dnech byla směs zfiltrována a filtrát byl koncentrován, až byl získán olej, který byl vyčištěn SCX výměnnou chromatografií, čímž byla získána uvedená sloučenina

.

Příklad 7-AA

Syntéza 5-(S)-Amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu

Podle obecného postupu 7-C s použitím racemického 5-amino-7-methyl-5,7dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on (1,0 ekv.) a monohydrátu di-p-toluoyl-D-vinné kyseliny (1,0 ekv.) v metanolu byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl separován filtrací. Přebytek enantiomeru byl stanoven chirální HPLC.

Požadovaný enantiomer 1: retenční čas 9,97 minut. Nepožadovaný enantiomer 2: retenční čas 8,62 minut.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 9,39 (s, 2H), 7,75-7,42 (m, 8H). 4,80 (s, 1H). 3,30 (s. 3H)

$C_{15}H_{15}ClN_2O_3$ (molekulová hmotnost = 274,75);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 239,1.

Vypočteno pro $C_{15}H_{15}ClN_2O_3$; C, 65,57; H, 5,50; N, 10,20;

Nalezeno: C. 65,51, H, 5,61; N, 10,01.

Příklad 7-1

Syntéza 5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl] amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu (příklad 7-A) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Diastereomery byly vyčištěny HPLC (Bulk OD-25) s použitím 1,5% EtOH v heptanu jako eluentu a průtoku 1,5 ml/min. Isomer 1: retenční čas 11,4 minut.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ= 7,62-7,33 (m, 8H), 6,79 (m, 2H), 6,71 (m, 1 H), 6,47 (m,1 H), 5,24 (d 1 H), 4,70 (m, 1 H), 3,48 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).
Optická rotace: $[\alpha]_{20}$ = - 125 @ 589 nm (c = 1, MeOH).
$C_{26}H_{23}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 463,49);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 463.
Vypočteno $C_{26}H_{23}F_2N_3O_3$; C, 67,38 H, 5,00 N, 9,06.
Nalezeno: C, 67,49 H, 5,06 N, 8,93.

Příklad 7-2

Syntéza 5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu a 5-(S)- [N'-((R)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluormandelová kyselina a 5-(S)-[L-alaninyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu (příklad 7-B) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Diastereomery byly vyčištěny mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.

Isomer 1:

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,67 (d, 1 H), 7,60-7,28 (m, 8H)2 7,1 5 (d_2 1 H), 6,98 (m_2 2H), 6,74 (m, 1 H), 5,21 (d, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 3,34 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).

Optická rotace: $[\alpha]_{20}$ = - 121 589 nm @ (c = 1, MeOH).

$C_{26}H_{23}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 479,488);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 479.

Vypočteno $C_{26}H_{23}F_2N_3O_4$; C, 65,13 H, 4,83 N, 8,76.

Nalezeno: C, 65,42 H, 4,73 N, 8,65.

Isomer 2:

NMR data byla následující:

'1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,78 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,54-7,28 (m_2 8H), 6,89 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 5,22 (d 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 3,37 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Optická rotace: $[\alpha]_{20}$ = - 146 589 nm (c = 1, MeOH).

$C_{26}H_{23}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 479,488);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 479.

Vypočteno $C_{26}H_{23}F_2N_3O_4$; C, 65,13 H, 4,83 N, 8,76.

Nalezeno: C, 65,18, 4,82, 8,65.

Příklad 7-3

Syntéza 5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-ketoacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Jonesovou oxidací (Fieser a Fieser, Reagents po dobu Organic Synthesis, Vol. 1, p. 142) s použitím 5-(S)-[((S/R)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-2) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,92 (m, 2H), 7,61-7,35 (m, 8H), 7,08 (m. 1H), 5,31 (d, 1 H), 4,74 (m, I H), 3,38 (s, 3H), 1 .56 (d, 3H).
$C_{26}H_{21}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 477,472);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 477.
Vypočteno $C_{26}H_{21}F_2N_3O_4$: C, 65,40 H, 4,43 N, 8,80.
Nalezeno: C. 65,66 H, 4,71 N, 8,54.

Příklad 7-4

Syntéza 5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl] amino 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny a 5-(S)-[L-valinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d] azepin-6-onu hydrochloridu (příklad 7-C) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,54-7,25 (m, 8H), 6,74 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,70 (m, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,26 (d, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 3,43 (s, 2H), 3,35 (s, 3 H), 2,06 (m, 1 H), 0,91 (m, 6H).
Optická rotace: $[\alpha]_{20}$ = - 144 @ 589 nm (c = 12 MeOH).
$C_{28}H_{27}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 491,543);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 490,9
Vypočteno $C_{28}H_{27}F_2N_3O_3$: C 68,42 H, 5,54 N, 8,55.
Nalezeno: C 68,51 H, 5,82, N, 8,61.

Příklad 7-5

Syntéza 5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-terc.leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood) a 5-(S)-[L-terc.-leucinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu hydrochloridu (příklad 7-D) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.

NMR data byla následující:

'1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,58-7,36 (m, 9H), 6,80 (m, 2H), 6,72 (m, I H). 6,25 (d, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 4,52 (d, 1 H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 0,97 (m, 9H).

Optická rotace: [α]20 = - 137@ 589 nm (c = I, MeOH).

$C_{29}H_{29}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 505,57);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 504,9

Vypočteno $C_{28}H_{27}F_2N_3O_4 \cdot H_2O$: C, 66,52 H, 5,92 N, 8,02.

Nalezeno: C, 66,39 H, 5,76, N, 7,79.

Příklad 7-6

Syntéza 5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny a 5-(S)-[L-valinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-C) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ= 7,78 (d, 1H), 7,53-7,25 (m, 8H), 6,86 (m, 2H), 6,71 (m_2 2H), 5,22 (d, 1 H), 4,76 (s, 1 H) 4,43 (m, 1 H), 3,34 (s, 3H), 2,08 (m, 1 H), 0,91 (m, 6H).

$C_{28}H_{27}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 507,542);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 506,9
Vypočteno $C_{28}H_{27}F_2N_3O_4$; C, 66,26 H, 5,32 N, 8,27.
Nalezeno: C. 66,08 H, 5,62, N, 7,97.

Příklad 7-7

Syntéza 5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)- L-terc.-leucinyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny a 5-(S)-(L-terc.-leucinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6on hydrochloridu (příklad 7-D) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.
NMR data byla následující: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ= 7,67 (d, 1H), 7,54-7,25 (m, 8H), 6,83 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,74 (s, 1H) 4,44 (d,1H), 3,35 (s, 3H), 0,97 (m, 9H).
$C_{29}H_{29}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 521,569);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 520,9
Vypočteno $C_{29}H_{29}F_2N_3O_4$: C, 66,78 H, 5,60 N, 8,06.
Nalezeno: C, 66,56 H, 5,85, N, 7,83.

Příklad 7-8

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl] amino-7-(methoxyacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 5-amino-7-(methoxyacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-G) byla připravena uvedená sloučenina

jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,61-7,215 (m, 8H), 6,76 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,53 a 6,40 (dva d, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 4,71 (m, 1 H) 4,37 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,49 a 1,39 (dva d_2 3H).

$C_{28}H_{25}F_2N_3O_5$ (molekulová hmotnost = 521,518);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 522

Vypočteno $C_{28}H_{25}F_2N_3O_5$: 1,5 mol H_2O; C, 61,30 H, 4,55 N, 7,65.

Nalezeno: C, 61,30 H, 4,53, N, 7,68.

Příklad 7-9

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl] amino-7-(methylkarboxylat)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

Podle obecného postupu II-A , Postupu B a s použitím 5-[(3,5difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-7-(methoxyacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-8) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií.

$C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$ (molekulová hmotnost = 507,49);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 508

Vypočteno $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$,2 mol H_2O; C, 59,66 H, 4,23 N, 7,72.

Nalezeno: C, 59,88 H, 4,29, N, 7,66.

Příklad 7-10

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(3,3-dimethyl-2-butanoyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 5-amino-7-(3,3-

dimethyl-2-butanoyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-H) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,57 (m, 3H), 7,41 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 6,78 (m,2H), 6,68 (m, 1 H), 6,44 a 6,26 (dva d, 1 H), 5,34(d, 1 H), 4,68 (m, 1 H) 4,59 (m, 2H), 3,52 a 3,47 (dva s, 2H), 1,52 a 1,42 (dva d, 3H), 1,23 (s, 9H).

$C_{31}H_{31}F_2N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 547,599);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 548

Vypočteno $C_{31}H_{31}F_2N_3O_4$O.5 mol H_2O; C, 66,89 H, 5,59 N. 7,54.

Nalezeno: C, 66,52 H, 5,73, N, 7,18.

Příklad 7-11

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino 7-(morfolinylacetyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D s použitím 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-7-(methylkarboxylat)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-9) a morfolinu (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pěna. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,57-7,37 (m, 8H), 6,81-6,69 (m, 3H), 5,35 (m,1H), 4,73- 4,67 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,66-3,26 (m, 10 H), 1,46 a 1,40 (dva d, 3H).

$C_{31}H_3OF_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 576,592);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 577

Vypočteno $C_{31}H_3OF_2N_4O_5$,0,5 mol H_2O; C, 63,57 H, 5,12 N, 9,56.

Nalezeno: C. 63,41 H, 5,51, N, 8,92.

Příklad 7-12

Syntéza 5-(S)-(N'-((S)-(+)-2-hydroxy-3-methylbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu H s použitím (S)-(+)-2-hydroxy-3-methylbutyrové kyseliny (Aldrich) a 5-S-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-B) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka. Produkt byl vyčištěn chromatografií na silikagelu s použitím gradientové eluce v soustavě $MeOH/CH_2Cl_2$ (1:99 -3:97).

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,94 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55-7,22 (m, 9H), 5,25 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,79-4,75 (m, 1 H), 3,83 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 3,78 (br s. 1 H), 3,32 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

$C_{23}H_{27}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 409,48);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 410,4.

Vypočteno pro $C_{23}H_{27}N_3O_4$, C, 67,46; H, 6,65; N, 10,26;

Nalezeno: C, 67,59; H_2 6,66; N, 10,34.

Příklad 7-13

Syntéza 5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]amino 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny (příklad P) a 5-(S)-[L-valinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6Hdibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-C) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.

$C_{27}H_{33}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 463,5);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 464.
Vypočteno pro $C_{27}H_{33}N_3O_4$; C, 69,96 H, 7,18 N, 9,06.
Nalezeno: C, 69,72 H, 6,99, N, 8,91.

Příklad 7-14

Syntéza

5-(S)-(N'-((S)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

a

5-(S)-(N'-((R)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu H s použitím 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyrové kyseliny (Aldrich) a 5-(S)-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-B) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka. Produkt byl vyčištěn chromatografií na silikagelu s použitím gradientové eluce v soustavě $MeOH/CH_2Cl_2$ (1:99 -3:97).
NMR data pro isomer 1 byla následující:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,90 (d, J = 6,6 Hz, IH), 7,57-7,24 (m, 8H), 6,99 (d.J = 7,5 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,83-4,76 (m, 1 H), 3,69 (s, 1 H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (br s, 1H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s_2 9H).
$C_{24}H_{29}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 423,51);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 424,1.
Vypočteno pro $C_{24}H_{29}N_3O_4$ (isomer 1), C, 68,07; H, 6,90; N, 9,92;
Nalezeno: C, 68,22, H, 7,04; N, 9,91.
NMR data pro isomer 2 byla následující:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,00-7,99 (m, 1H), 7,97-7,30 (m, 8H), 7,03-7,00 (m,1 H)2 5,25 (d_2 J = 7,0 Hz, 1 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 3,69 (s, 1 H), 3,33 (s, 3H), 2,66 (br s, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).

$C_{24}H_{29}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 423,5 1);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 424. 1 .
Vypočteno pro $C_{24}H_{29}N_3O_4$ (isomer 2), C, 68,07; H, 6,90; N_2 9,92;
Nalezeno: C, 67,77, H, 7,08; N, 9,66.

Příklad 7-15

Syntéza 5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-terc.leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny (příklad P) a 5-(S)-[L-terc.-leucinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6Hdibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-D) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.
$C_{28}H_{35}N_3O_4$.(477,6);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 478.
Vypočteno $C_{28}H_{35}N_3O_4$; C, 66,39 H, 5,57 N, 11,06.
Nalezeno: C, 66,33 H, 5,67, N, 10,89.

Příklad 7-16

Syntéza 5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl] amino 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny (příklad P) a 5-(S)-[L-alaninyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-B) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 99:1 $CHCl_3$/MeOH.
NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,78 (m_2 2H), 7,62-7,28 (m, 8H), 7,08 a 6,99 (dva d, 1 H), 5,27 (d_2 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,34 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,76-1,48 (m, 6H)1,43 (d, 3H).
$C_{25}H_{29}N_3O_4$.(435,52);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 436
Vypočteno pro $C_{25}H_{29}N_3O_4$; C, 68,95 H, 6,71 N, 9,65.
Nalezeno: C. 69,06 H, 6,89, N, 9,51.

Příklad 7-17

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino 5,7-dihydro-6H,7H-dibenz[b,d] azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L- alaninu (příklad B) a 5-amino-5,7-dihydro-6H,7H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (připraven s použitím sloučeniny z Příkladu 7-E, a poté odstraněním Boc jak je popsáno v příkladu 7-B, Stupeň B) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 95:5 $CHCl_3$/MeOH.
NMR data byla následující:^{1}H NMR ($DMSOd_6$): δ = 8,86 (m, 1 H), 8,75 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 7,787,23 (m, 8H), 7,09 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,32 (d, 3H).
$C_{25}H_{21}F_2N_3O_3$.(449,45);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 450.
Vypočteno $C_{25}H_{21}F_2N_3O_3$; C, 66,81 H_2 4,71 N, 9,35.
Nalezeno: C, 67,11 H, 4,84, N, 9,09.

Příklad 7-18

Syntéza 5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino 7-(2-methylpropyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 5-amino-7-(2-methylpropyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-F) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 99:1 $CHCl_3$/MeOH.

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,58-7,33 (m, 4H), 7,40 (m, 4H), 6,81 (m. 2H), 6,71 (m, 1 H), 6,34 a 6,27 (dva d, 1 H), 5,22 (d 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (m, 1 H), 1,52 a 1,42 (dva d, 3H), 0,57 a 0,29 (dva d, 3H).

$C_{29}H_{29}F_2N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 505,562);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 505.

Vypočteno pro $C_{29}H_{29}F_2N_3O_3$; C, 68,89 H, 5,78 N, 8,31.

Nalezeno: C, 69,01 H, 6,02 N, 8,33.

Příklad 7-19

Syntéza 5-[N'-(2-Hydroxy-3-methylbutyryl)-L-valinyl]amino 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 2-hydroxy-3-methylbutyrové kyseliny (Aldrich) a 5-(S)-[L-valinyl]-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-C) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH.

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,69-7,25 (m, 8H), 7,08 a 6,92 (dva d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 0,99 (m, 6H), 0,83 (m_2 6H).

$C_{25}H_{31}N_3O_4$.(437,537);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 438.

Vypočteno pro $C_{25}H_{31}N_3O_4$; C, 68,63 H, 7,14 N, 9,60.
Nalezeno: C, 68,71 H, 6,99, N, 9,42.

Příklad 7-20

Syntéza 5-(S)-[N'-((S nebo R)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutyryl)-L-valinyl]amino$_7$-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu a

5-(S)-[N'-((S nebo R)-2-Hydroxy-3,3-dimethylbutyryl)-L-valinyl]amino$_7$-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyrové kyseliny (Aldrich) a 5-(S)-[L-valinylJ-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-C) byla připravena uvedená sloučenina jako bezbarvá pevná látka. Diastereomery byly vyčištěny mžikovou chromatografií s použitím 99:1 $CHCl_3$/MeOH.
Isomer 1:
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,60-7,28 (m, 8H), 6,63 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,53 (m,1 H), 3,74 (s, 1 H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (m, 1 H), 0,998 (m, 1 5H).
$C_{26}H_{33}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 451);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 452.
Vypočteno pro $C_{26}H_{33}N_3O_4$ 0,5 mol H_2O; C, 67,80 H, 7,16 N, 9,1 I.
Nalezeno: C, 68,32 H, 7,06 N, 8,91.
Isomer 2:
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,59-7,28 (m_2 8H), 6,82 (d, 1H), 5,25 (d, 1H),4,52(m,1H)2 3,74 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 0,997 (m, 15H).
$C_{26}H_{33}N_3O_4$ (molekulová hmotnost = 451);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 452

Vypočteno pro $C_{26}H_{33}N_3O_4$: C, 69,16 H, 7,37 N,. 9,31.
Nalezeno: C, 69,33 H. 7,49 N, 9,22.

Příklad 7-22

Syntéza 5-{N'-(4-fenyl-furazan-3-yl)alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(4-fenyl-furazan-3-yl)alaninu (příklad 1) a 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-A) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC (Rf = 0,75, 5% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý, $CHCl_3$).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4,52 (m, 1H); 4,87 (t_2 1H).
molekulová hmotnost = 453,50;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 454.

Příklad 7-23

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-methyl-1,2,3,4,5,7-hexahydro-6H-dicyklohexyl[b,d]azepin-6-onu

Podle Postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (Př. B) a 5-amino-7-methyl-1,2,3,4,5,7-hexahydro-6H-dicyklohexyl[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-Z) byla připravena uvedená sloučenina.
Reakce byla monitorována TLC (Rf = 0,3, 4% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 4% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3,54 (s, 2H); 1,36 (m, 3H). molekulová hmotnost = 475,58;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 476.

Příklad 7-24

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (Př. B) a 5-amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-K) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,35, 3% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 3% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:
'1H NMR ($CDCl_3$): δ = 4,68 (m, 1 H); 6,32 (dd, 1 H). molekulová hmotnost = 581,66;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 582.

Příklad 7-25

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-cyklopropymethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L- alaninu (Př. B) a 5-amino-7-cyklopropymethyl-5,7-dihydro-6H- dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-L) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,30, 5% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 3% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:

'1H NMR ($CDCl_3$): δ = 4,07 (m, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,24 (d, 1 H).
molekulová hmotnost = 503,55;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 504.

Příklad 7-26

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl} amino 7-(2',2',2'-trifluorethyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (Př. B) a 5-amino-7-(2',2',2'-trifluorethyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu (příklad 7-M) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,15, 5% $MeOH/CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 5% $MeOH/CHCl_3$).
NMR data byla následující:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ= 4,07 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 5,37 (d, 1 H). molekulová hmotnost = 531,48;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 530.

Příklad 7-27

Syntéza 5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl} amino-7-cyklohexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného Postupu D a s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (Př. B) a 5-amino-7-cyklohexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6onu (příklad 7-N) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,35, 5% $MeOH/CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 5% $MeOH/CHCl_3$).
NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43 (dd, 3H); 3,94 (m, 1 H); 4,68 (m, 1 H): 5,18 (d, 1 H). molekulová hmotnost = 531,60);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 533.

Příklad 7-28

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino 9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-alaninyl)-amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-O) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,4, 10% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý, 2,5% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3,36 (s, 3H); 4,67 (m, 1 H); 5,05 (s, 1 H); 5,21 (m, 1 H). molekulová hmotnost = 497,47;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 498.

Příklad 7-29

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-alaninyl)-amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6Hdibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-P) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,4, 10% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn by 2,5% chromatografií (oxid křemičitý , MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:

01.12.99

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,45 (dd, 3H); 3,31 (d, 3H). molekulová hmotnost = 497,47;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 498.

Příklad 7-30

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl} amino 10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-alaninyl)-amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-Q)2 byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,4, 10% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 2,5% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,44 (dd, 3H); 3,35 (d, 3H). molekulová hmotnost = 497,47;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 498.

Příklad 7-31

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino 7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-alaninyl)-amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-R) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 2,5% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,48 (dd, 3H); 3,45 (m, 1H). molekulová hmotnost = 519,55;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 520.

Příklad 7-32

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl[-L-alaninyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d[azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-alaninyl)-amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-S) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 1-2% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,48 (dd, 3H); 5,04 (d, 1H).
Molekulová hmotnost = 597,66;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 599.

Příklad 7-33

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-valinyl)-amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-T) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií (Rf = 0,3, 2,5% MeOH/$CHCl_3$) a produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 2,5% MeOH/CHCl;). NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3,42 (m, 1 H); 4,07 (m, 1 H); 5,03 (d, 1 H).

Příklad 7-34

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-valinyl)-amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-U) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý, 1-2% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:
'1H NMR ($CDCl_3$): δ = 3,54 (m, 1 H); 4,35 (m, 1 H); 5,03 (d, 1 H).
molekulová hmotnost = 625,71;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 625.

Příklad 7-35

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl} amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-valinyl)-amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin$_6$-on hydrochloridu (příklad 7-V) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý, 5% MeOH/$CHCl_3$).
NMR data byla následující:^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 4,25 (m, 1 H); 4,52 (m, 1 H); 5.O_5 (t, 1 H); 5,24 (2 dublety, 1 H).
molekulová hmotnost = 577,67;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 578.

Příklad 7-36

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino 10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-valinyl}-amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-W) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 2,5% MeOH/$CHCl_3$).

Vypočteno: C, 71,02; H, 5,96; N, 6,72.

Nalezeno: C, 71,10, H, 6,12, N, 6,63.

Příklad 7-37

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl)-L-valinyl}amino 13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d] azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-valinyl)-amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-X) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 2,5% MeOH/$CHCl_3$).

Vypočteno: C, 71,02; H, 5,96; N, 6,72.

Nalezeno: C, 71,10, H_2 6,12, N, 6,63.

Příklad 7-38

Syntéza 5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 5-(L-valinyl)-amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (příklad 7-Y) byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn chromatografií (oxid křemičitý , 2,5% MeOH/$CHCl_3$).

01.12.99

Vypočteno: C, 71,02; H, 5,96; N, 6,72.
Nalezeno: C, 71,10, H, 6,12, N. 6,63.

8. Benzodiazeoinové deriváty a příbuzné sloučeniny

Obecný postup 8-A
N-1-methylace benzodiazepinů

Na roztok benzodiazepin (1 ekv.) v DMF (0,1 M koncentrace) při 0°C bylo působeno terc.-butoxidem draselným (1,0 ekv., 1,0 M roztok v THF). Po 30 minutovém míchání při 0°C byl přidán jodmetan (1,3 ekv.) a míchání pokračovalo 25 minut. Směs byla zředěna methylenchloridem a promyta vodou a solankou. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována. Surový produkt byl potom buď vyčištěn triturací směsí 1:1 ether/hexan nebo chromatografován HPLC s použitím soustavy ethylacetát/hexan jako eluentu.

Obecný postup 8-B
Postup odstranění Cbz

Do láhve byl nalit 3-aminobenzodiazepin chráněný Cbz (1 ekv.). Do něj byl přidán HBr (34 ekv.; 30% roztok v octové kyselině). V průběhu 20 minut se všechen vstupní materiál rozpustil. Reakce byla míchána po dobu 5 hodin při teplotě okolí. Do oranžového roztoku byl přidán ether, což způsobilo, že se vysrážela HBr·aminová sůl. Směs byla dekantována. Proces přidání etheru a dekantace byl opakován třikrát s cílem odstranit octovou kyselinu a benzylbromid. Poté byl přidán toluen a směs byla koncentrována ve vakuu. Tento stupeň byl rovněž zopakován. Sůl HBr byla rozdělena mezi ethylacetát a 1 M K_2CO_3. Vodná vrstva byla zpětně extrahována ethylacetát. Spojené

organické podíly byly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány.

Obecný postup 8-C

Odstranění chránící skupiny Boc

Roztok aminu chráněného Boc (1 ekv.) v methylenchloridu (0,15 M koncentrace) byl ochlazen na 0°C a bylo na něj působeno kyselinou trifluoroctovou (30 ekv.).
Po 10 minut při 0°C, byla odstraněna chladicí lázeň a míchání pokračovalo při teplotě místnosti po dobu 20 minut až 1 hodin. Směs byla koncentrována ve vakuu pro odstranění přebytku kyseliny trifluoroctové. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu a promyt nasyceným vodným $NaHCO_3$ nebo 1 M K_2CO_3 a solankou. Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována.

Obecný postup 8-D

Transfer azidu s použitím KHMDS

Azidoderivát byl připraven s použitím postupu popsaného v John W. Butcher et al., Tet. Lett., 37, 6685-6688 (1996).

Obecný postup 8-E

Transfer azidu spoužitím LDA

Do roztoku diisopropylaminu (1,1 ekv.) v 1 ml suchého THF ochlazeného na -78°C bylo po kapkách přidáno n-butyllithium (1,6M v hexan) (1,1 ekv.), přičemž byla teplota reakce udržována na -78°C. Reakční směs byla míchána 30 min. při -78°C a potom byl přidán po kapkách laktam (0,471 mM) jako roztok v 1 ml

01.12.99

suchého THF. Reakční směs byla míchána při -78°C po 30 min. a potom byl přidán předem ochlazený roztok trisylazidu (1,2 ekv.) jako roztok v 1 ml suchého THF. Reakční směs byla míchána při -78°C po dobu 24 min. a potom byla zalita kyselinou octovou (4,0 ekv.). Reakční směs byla potom míchána při 40°C po 2 hodiny. Reakce byla nalita EtOAc a promyta vodou, hydrogenuhličitanem sodným a solankou, a potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl vyčištěn LC 2000 chromatografií.

Obecný postup 8-F

Redukce azidové skupiny

Azidová skupina byla redukována na odpovídající primární amin s použitím postupu popsaného v John W. Butcher et al., Tet. Letc., 37, 6685-6688 (1996).

Obecný postup 8-G

N-alkylace amidů nebo laktamů s použitím hydridu sodného nebo terc.-butoxidu draselného

Do kaše hydridu sodného nebo terc.-butoxidu draselného (1,1 ekv) v 15 ml suchého DMF byl přidán vhodný amid (0,0042 molů) jako roztok v 10 ml DMF. Potom byl přidán alkyljodid. Vznikla hustá kaše. reakční směs se s postupujícícm časem stávala méně hustá, a když bylo dokončení reakce detekováno TLC byla reakční směs homogenní. Reakční směs byla nalita na led a extrahována do ethylacetátu. Organická vrstva byl promyta vodou a potom solankou. Organická vrstva byla potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn HPLC (LC 2000), s elucí směsí ethylacetát/hexan.

Obecný postup 8-H

N-alkylace amidů nebo laktamů s použitím KHMDS

Do vhodného amidu nebo laktamu v THF ochlazeném na -78°C byl po kapkách přidán KHMDS a reakční směs byla míchána 30 min. při -78°C. Potom byl po kapkách přidán alkyljodid, zatímco byla teplota udržována na -70°C. Poté byla odstraněna chladicí lázeň a reakce byla ponechána, až se ohřála na teplotu místnosti a míchání pokračovalo 2 hodin. Reakční směs byla potom nalita na led a extrahována do ethylacetátu. Organické podíly byly promyty vodou a potom solankou. Organická vrstva byla potom vysušena síranem sodným, zfiltrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn HPLC (LC 2000), s elucí směsí ethylacetát/hexan.

Obecný postup 8-I

N-alkylace amidů nebo laktamů s použitím uhličitanu cesného

Do roztoku amidu nebo laktamu v DMF byl přidán uhličitan cesný (1,05 ekv) a alkyljodid (1,1 ekv). Směs byla míchána r přes noc při teplotě místnosti a potom byla reakční směs zředěna ethylacetátem, promyta vodou a potom solankou. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným, zfiltrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěnHPLC (LC 2000), s elucí směsí ethylacetát/hexan.

Obecný postup 8-J

Postup odstranění BOC

Do sloučeniny chráněné N-Boc byl přidán při teplotě místnosti CH_2Cl_2/TFA (4:1). Reakční směs byla míchána při

01.12.99

teplotě místnosti 3 hodiny a potom byla koncentrována. Zbytek byl extrahován do dichlormetanu a promyt vodou, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, vysušen Na_2SO_4, zfiltrován a koncentrován za vzniku volného aminu.

Obecný postup 8-K

Přesun azidoskupiny

Postup přenosu azidu je modifikací postupu popsaného v publikaci Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. J. Am. Chem. Soc. 1990, 1122 4011-4030. Do roztoku laktamového substrátu (1,0 ekv.) v THF (0,1 M) v dusíkové atmosféře při -78 °C byl přidán po kapkách roztok KN (TMS)2 (1,1 ekv. 0,5 M v toluenu, Aldrich) po dobu 2-10 minut. Vnitřním teploměrem byla zaznamenána lehce exotermní reakce, a vzniklý roztok byl míchán po dobu 5-15 minut, zatímco byl znovu ochlazován na -78°C. Poté byl v průběhu 0,5-5 minut kanylou přidán trisylazid (1,1-1,5 ekv., CAS No. 36982-84-0 připraven jak je popsáno v dříve uvedeném odkazu Evans) v THF (~ 0,5 M), a to buď ochlazený na -78°C nebo při teplotě místnosti. Znovu byla pozorována mírně exotermní reakce. Vzniklý roztok byl míchán po odbu 5-10 minut, přičemž byl ochlzován znovu na -78°C. Poté byl přidán AcOH (4,5-4,6 ekv., ledový), chladicí lázeň byla odstraněna a směs byla ponechána za současného míchání 12-16 hodin, až se zahřála na teplotu místnosti.. Směs byla zředěna EtOAc v objemu 2-5 větším, než byl objem vstupního THF, promyta zředěným vodným $NaHCO_3$ (1-2x), 0,1-1,0 M vodné HCl (0-2x) a solankou (1x). Organická fáze byl poté vysušena $MgSO_4$, zfiltrována a koncentrována, čímž byl získán surový produkt.

Obecný postup 8-L

Redukce azidu na amin

Směs azidu v absolutním EtOH (0,03-0,07 M) a 10% Pd/C (~1/3 hmotnosti azidu) byla prostřepávána v Parrově přístroji ve vodíkové atmosféře (241,5 - 310,5 kPa) při teplotě místnosti po dobu 3-6 hodin. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes filtr Celite, promyt absolutním EtOH a filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový aminový produkt.

Obecný postup 8-M

Alkylace amidu za použití uhličitanu cesného

Tento postup je modifikací postupu popsaného v Claremon, D. A.; et al, přihláška PCT WO 96-US84/00960603. Do směsi 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu (CAS No. 49799-48-6) v DMF (1,0 ekv., 0,7 M) v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti byl přidán Cs_2CO_3 (2,2 ekv.) a vhodný alkylhalogen (2,2 ekv.). Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5,5-16 hodin. Směs byla rozdělen mezi EtOAc a nas. $NaHCO_3$. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (1-2x) a spojené EtOAc podíly byly vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány, čímž byl získán surový produkt.

Obecný postup 8-N

Odstranění chránící skupiny BOC

Proud bezvodého plynného HCl procházel po dobu 10-15 minut přes míchaný roztok aminokyseliny chráněné N-t-Boc v 1,4-dioxanu (0,03-0,09 M), ochlazeného v ledové lázni na -10°C v dusíkové atmosféře. Roztok byl zakryt, chladicí lázeň byla odstraněna a roztok byl ponechán, až se zahřál na teplotu místnosti se současným mícháním po dobu 2-8 hodin, přičemž byla spotřeba vstupního materiálu sledována TLC. Roztok byl

koncentrován (v některých případech byl rozpuštěn v CH_2Cl_2, potom znovu koncentrován a umístěn ve vakuu při 60-70°C, aby se odstranil zbytkový dioxan) a použit bez dalšího čištění .

Příklad 8-A

Syntéza 3-amino-1,3-dihydro-5-(1-piperidinyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu u

Stupeň A - Příprava 1,2-dihydro-3H-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,4-benzodiazepin-2-onu

A roztok fospo dobu ečného pentachloride (1,2 ekv) v methylenchlorid byl přidán po kapkách do roztoku 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionu (Showell, G. A.; Bourrain, S.; Neduvelil, J. G.; Fletcher, S. R.; Baker, R.; Watt, A. P.; Fletcher, A. E.; Freedman$_2$ S. B.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Patel, S.; Smith, A. J.; Matassa, V. G. J. Med. Chem. 1994, 37, 719.) v methylenchloridu. Vzniklý žlutooranžový roztok byl míchán při teplotě okolí po dobu 2,5 hodin, rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Oranžový zbytek byl znovu rozpuštěn v methylenchloridu, ochlazen na 0 °C, a poté na něj bylo působeno roztokem piperidinu (2 ekv) a triethylaminu (2 ekv)v methylenchloridu. Chladicí lázeň byla odstraněna a reakce byla míchána po dobu 18 hodin. Reakční směs byla promyta nasyceným vodným $NaHCO_3$ (zpětně extrahovaným methylenchloridem) a solankou. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl vyčištěn pomocí HPLC s gradientovou elucí (od 4 do 10%) směsí metanol/methylenchlorid, čímž byl získán uvedený meziprodukt jako žlutá pevná látka s teplotou tání 103-105°C.

$C_{15}H_{19}N_3O$ (molekulová hmotnost 257,37);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 257.

Vypočteno $C_{15}H_{19}N_3O$: C, 70,01; H. 7,44; N, 16,33.
Nalezeno: C, 69,94: H, 7,58; N. 16,23.

Stupeň B - Příprava 1,2-dihydro-3H-1-methyl-3-oximido-5-(1-piperidinyl)-1,4-benzodiazepin-2-onu

Terc.-butoxid draselný (2,5 ekv) byl přidán ve dvou dvou dávkách do roztoku 1,2-dihydro-3H-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,4-benzodiazepin-2-onu (1 ekv. v toluenu), ochlazeného na -20°C. Po míchání při - 20°C po dobu 20 min byl přidán isoamylnitrit (1,2 ekv.; Aldrich) až se objevila červená barva reakční směsi. Reakce byla míchána při -20 °C po dobu 5 hodin, během nichž byla reakce monitorována TLC. Chladicí lázeň byla odstraněna a reakce byla zalita 0,5 M kyselinou citronovou. Po míchání po dobu 10 minut, byl přidán diethylether. Suspenze byla míchána přes noc při teplotě okolí, potom byla zfiltrován a promyta etherem. Výsledná krémově zbarvená pevná látka měla teplota tání 197-200°C. ^{1}H-NMR data E/Z isomerů byla následující: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,64 (1 H, bs), 7,48 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,35-7,20 (6H, m), 6,75 (1H, bs), 3,8-3,2 (8H, m), 3,46 (3H, s), 3,42 (3H, s), 1 .90- 1 .40 (1 2H, m).
$C_{15}H_{18}N_4O_2$ (molekulová hmotnost = 286,37);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 286.

Stupeň C - Příprava 1,2-dihydro-3H-1-methyl-3-[O-(ethylamino-karbonyl)oximido]-5-(1-piperidinyl)-1,4-benzodiazepin-2-onu

Na směs 1,2-dihydro-3H-1-methyl-3-oximido-5-(1-piperidinyl)-1,4- benzodiazepin-2-onu (1 ekv.) v THF bylo působeno ethylisokyanátem (1,7 ekv) a triethylaminem (0,6 ekv). Směs byla zahřívána na 64°C po dobu 4 hodin. Směs byla

01.12.99

koncentrován a zbytek byl vyčištěn HPLC s elucí směsí 5% metanol/methylenchlorid.

^{1}H NMR data pro E/Z isomery byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8 = 7,50 (2H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 7,35-7,22 (6H, m)2 6,42 (1H, bt), 6,20 (1H, bt)2 3,7-3,4 (8H, m), 3,46 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,25 (4H, m)2 1,9-1,4 (12H, m), 1,12 (3H, t, J=6,3 Hz), 1,10 (3H, t. J=6,3 Hz).

$C_{18}H_{23}N_5O_3$ (molekulová hmotnost = 357,46);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 357.

Stupeň D - Příprava 3-amino-1,3-dihydro-2H-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,4-benzodiazepin-2-onu

1,2-dihydro-3H-1-methyl-3-[O-(ethylaminokarbonyl)oxi-mido]-5-(1-piperidinyl)-1,4-benzodiazepin-2-on (1 ekv) byl hydrogenován v metanolu nad 5% palladiem na uhlíku (0,15 ekv) při 296,7 kPa po dobu 3,25 hodin. Reakce byla zfiltrován přes celitová filtr a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl převeden do methylenchloridu a zfiltrován a podruhé= zfiltrován přes celite. Filtrát byl koncentrován a vzniklá pěna byla okamžitě použita.

Příklad 8-B

Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - (S)-3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-metansulfonát

Uvedený meziprodukt byl připraven podle Reider, P. J.; Davis, P.; Hughes, D. L.; Grabowski, E. J. J. J. Org. Chem. 1987, 52, 955 s použitím 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-

benzodiazepin-2-onu (Bock M. G.; DiPardo, R. M.; Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Veber, D. F.; Freidinger, R. M.; Hirshfteld, J.; Springer, J. P. J. Org. Chem. 1987, 52, 3232.) jako výchozího materiálu.

Stupeň B - Příprava 3-[N'-(terc.butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

(S)-3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (IS)-7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-metansulfonát byl uvolněn jako volná báze rozdělením mezi methylenchlorid a 1 M uhličitan draselný. Volný amin byl potom spojen s N-Boc-alaninem podle obecného postupu D.
$C_{24}H_{28}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 436,56);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 436.
Vypočteno pro $C_{24}H_{28}N_4O_4$: C. 66,03; H, 6,47; N, 12,84.
Nalezeno: C, 65,79; H, 6,68; N, 12,80.

Stupeň C - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postup 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pěna .
Vypočteno pro $C_{19}H_{19}N_4O_2$: C, 69,21; H, 6,64; N, 15,37.
Nalezeno: C, 70,11; H_2 6,85; N, 15,01.

Příklad 8-C

Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

01.12.99

Stupeň A - Příprava 3-(Benzyloxykarbonyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Roztok 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (1 ekv; Neosystem) v DMF byl ochlazen na 0°C a bylo na něj působeno terc.-butoxide, draselným (1 ekv; 1,0M roztok v THF). Vzniklý žlutý roztok byl míchán při 0°C po dobu 30 minut a potom byl zalit methyljodidem (1,3 ekv). Po míchání dalších 25 minut reakce byla zředěna methylenchlorid a promyta vodou a solankou. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl vyčištěn HPLC chromatografií s gradientovou elucí 20->30% směsí ethylacetáte/hexan.
$C_{24}H_{20}ClN_3O_3$ (molekulová hmotnost = 433,92);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 433.
Vypočteno $C_{24}H_{20}C_1N_3O_3$: C, 66,44; H, 4,65; N, 9,68.
Nalezeno: C, 66,16; H, 4,50; N, 9,46.

Stupeň B - Příprava 3-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu, byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna, která byla okamžitě použita v Stupeňu C.

Stupeň C - Příprava 3-[N'-(terc.butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiaze-pin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alanin a 3-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzo-

diazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna .

$C_{24}H_{28}ClN_4O_4$ (molekulová hmotnost = 471,18);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 471
Vypočteno $C_{24}H_{28}ClN_4O_4$: C, 61,21; H, 5,78; N, 1 1,90.
Nalezeno: C, 61,24; H, 5,59; N, 11,67.

Stupeň D - Příprava 3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna. Surový materiál byl okamžitě použit.

Příklad 8-D

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-7-brom-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-brom-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2onu

Podle obecného postupu 8-A s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-brom-2,3-dihydro-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (Neosystem), byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna .
$C_{24}H_{19}BrFN_3O_3$ (molekulová hmotnost = 496,36);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 497.
Vypočteno $C_{24}H_{19}BrFN_3O_3$: C, 58,08; H, 3,86; N, 8,47.
Nalezeno: C, 57,90; H, 4,15; N_2 8,20.

01.12.99

Stupeň B - Příprava 3-amino-7-brom-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-brom-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna, která byla okamžitě použita v Stupeňu C.

Stupeň C - Příprava 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-7-brom-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu (Novo) a 3-amino-7-brom-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna .
$C_{24}H_{26}BrFN_4O_4$ (molekulová hmotnost = 533,12);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 533,2.
Vypočteno $C_{24}H_{26}BrFN_4O_4$: C, 54,04; H_2 4,91; N, 10,50.
Nalezeno: C, 53,75; H, 4,92; N, 10,41.

Stupeň D - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-7-brom-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazenin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-7-brom-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna. Surový materiál byl použit okamžitě .

Příklad 8-E

Syntéza 3-(N'-methyl-L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 3-[N'-(terc.-Butylkarbamat)-N'-methyl-Lalaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu D a s použitím (S)-3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-B) a N-terc.-Boc-N-methyl-alaninu (Sigma) byl získán uvedený meziprodukt jako bílá pevná látka .
$C_{25}H_{30}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 450,2);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+1) 45 1,2.
Vypočteno pro $C_{25}H_{30}N_4O_4$: C, 66,65; H, 6,71; N, 12,44.
Nalezeno: C, 66,66; H, 6,89; N, 12,21.

Stupeň A - Příprava 3-(N'-methyl-L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C a s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-N'methyl-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin$_2$-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna .
$C_20H_{22}N_4O$, (molekulová hmotnost = 350,46);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+1) 351,4.
Vypočteno $C,OH_{22}N_4O_2$: C, 68,55; H, 6,33; N, 15,99.
Nalezeno , C, 68,36;H, 6,20; N, 15,79.

Příklad 8-F

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorofenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

01.12.99

Stupeň A - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2onu

Podle obecného postupu 8-A s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (Neosystem) byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pevná látka s teplotou tání 232-233°C.
$C_{24}H_{19}C_{12}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 468,36);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 468.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,67 (1 H, m), 7,52 (1H, dd, J=2,4, 8,7 Hz), 7,42-7,26 (9H, m), 7,07 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,70 (1 H, d, J=8,3 Hz), 5,35 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,14 (2H, ABq_2 J=19,6 Hz), 3,47 (3H, s).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 166,66, 165,65, 155,72, 140,52, 136,99, 136,0, 132,87, 131,99, 131,47, 131,40, 131,38, 131,16, 130,54, 130,06, 128,45, 128,08, 128,03, 127,72, 127,22, 123,28, 122,01, 68,95, 67,02, 35,32.

Stupeň B - Příprava 3-amino-7-chlor-1 3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna, která byla použita okamžitě v Stupeňu C.

Stupeň C - Příprava 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-2 H-1,4-benzodiazenin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu a 3-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna .

$C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 505,44);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 505,2.

Stupeň D - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-Lalaninyl]-amino-7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna. Surový materiál byl použit okamžitě .

Příklad 8-G

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-**1H**-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-A s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (Neosystem) byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pevná látka s teplotou tání 205-206°C.

$C_{24}H_{27}N_3O_3$ (molekulová hmotnost = 405,54);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 405.

'1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,54 (1 H, d, J=7,9 Hz), 7,48 (1 H, d. J=7,7 Hz), 7,36-7,26 (7H, m), 6,54 (1 H, d, J= 8,3 Hz), 5,15 (I H, d, J=8,0 Hz), 5,09 (2H, ABq, J=17,1 Hz), 3,39 (3H, s), 2,77

(1 H, m), 2,01 (1 H, bd, J= 13,6 Hz), 1,85 (1H, bd, J=12,4 Hz), 1,68-1,49 (4H, m), 1,34-1,02 (4H, m).

Stupeň B - Příprava 3-amino-5-cyklohexyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna, která byla použita okamžitě v Stupeňu C.
$C_{16}H_{21}N_3O$ (MOLEKULOVÁ HMOTNOST +H = 272,1763);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 272,1766

Stupeň C - Příprava 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-5-cyklohexyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu a 3-amino-5-cyklohexyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-l,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna .
$C_{24}H_{34}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 442,62);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 443,2.

Stupeň D - Příprava 3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-5-cyklohexyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna. Surový materiál byl použit okamžitě .
$C_{19}H_{26}N_4O_2$ (M+H = 343,2136);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 343,2139.

Příklad 8-H

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 2-[N-(α-isopropylthio)-N'(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-5-nitrobenzofenonu

Roztok α-(isopropylthio)-N-(benzyloxykarbonyl)glycinu (1 ekv; připraven podle postupu Zoller, V.; Ben-Ishai, D. Tetrahedron 1975, 31, 863.) v suchém THF byl ochlazen na 0 °C a bylo na něj působeno oxalylchloridem (1 ekv.) a 3 kapkami DMF. Po míchání po dobu 15 minut při 0°C, byla chladicí lázeň odstraněna a míchání pokračovalo při teplotě okolí po dobu 40 minut. Roztok byl znovu ochlazen na 0°C. Do kyselého chloridu byl kanylou přidán roztok 2-amino-5-nitrobenzofenonu (0,9 ekv.; Acros) a 4-methylmorfolinu (2,0 ekv.) v suchém THF. Chladicí lázeň byla odstraněna a reakce byla míchána při teplotě okolí po dobu 5 hodin. Reakce byla zředěna methylenchloridem a promyta 0,5 M kyselinou citronovou, nasyceným vodným $NaHCO_3$ a solankou. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl vyčištěn preparativní $LC_{20}00$ s gradientovou elucí 1 5->20% směsí ethylacetát/hexan, za vzniku skoro bílé pěny .

$C_{26}H_{25}N_3O_6S$ (molekulová hmotnost = 507,61);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 507,9.

Vypočteno $C_{26}H_{25}N_3O_6S$: C, 61,53; H, 4,96; N, 8,28.

Nalezeno: C, 61,70; H, 4,99; N, 8,22.

Stupeň B - Příprava 2-[N-(α-amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-5-nitrobenzofenonu

01.12.99

Plynný amoniak byl probubláván do roztoku 2-[N-(α-isopropylthio)-N'(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-5-nitrobenzofenonu (1 ekv) v THF při 0°C. Po 35 minutách byl přidán chlorid měďnatý (1,1 ekv). Ledová lázeň byla odstraněna a pokračovalo se s probubláváním plynného amoniaku do suspenze po dobu 4 hodin. Probubulávání pak bylo odstraněno a po dobu 16 hodin pokračovalo míchání. Směs byla zfiltrována přes celite a promyta THF. Filtrát byl koncentrován ve vakuu. Surová pevná látka byla použita v stupeňu C bez dalšího čištění

Stupeň C - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Na 2-[N-(α-Amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-5-nitrobenzofenon (1 ekv) bylo působeno ledovou kyselinou octovou a acetátem amonným (4,7 ekv). Suspenze byla míchána při teplotě okolí po dobu 21 hodin. Po zakoncentrování reakce ve vakuu byl zbytekl rozdělen mezi ethylacetát a 1N NaOH. Vodná vrstva byla znovu extrahována ethylacetátem. Spojené organické podíly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány. Zbytek byl vyčištěn mžikovou chromatografií s gradientovou elucí 2->3% směsí isopropylalkohol/methylenchlorid.
$C_{23}H_{18}N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 430,45);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 431,2.
Vypočteno pro $C_{23}H_{18}N_4O_5$: C, 64,18; H, 4,22; N, 13,02.
Nalezeno: C, 64,39; H, 4,30; N, 13,07.

Stupeň D - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-A a s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-

benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna.
$C_{24}H_{20}N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 444,48);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 445,2.
Vypočteno $C_{24}H_{20}N_4O_5$: C, 64,86; H, 4,54; N, 12,60.
Nalezeno: C, 65,07; H, 4,55; N, 12,46.

Stupeň E - Příprava 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B a s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna, která byla okamžitě použita v Stupeňu F.

Stupeň F - Příprava 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu a 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-2H- 1 ,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pevná látka .
$C_{24}H_{27}N_5O_6$ (molekulová hmotnost = 481,56);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 482,3.
Vypočteno $C_{24}H_{27}N_5O_6$: C, 59,88; H, 5,6I; N, 14,55.
Nalezeno: C, 60,22; H, 5,75; N, 13,91.

Stupeň G - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl- 1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-Lalaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-

fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna. Surový materiál byl okamžitě použit.

Příklad 8-I

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Nádoba byla naplněna 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-7-brom-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (1 ekv.; Příklad 8-D, Stupeň A) a 10% paládiem na uhlíku. Byl přidán metanol a nádoba byla umístěna pod balon s vodíkem. Reakce byla míchána po dobu 21 hodin. Směs byla zfiltrován přes celite a promyta metanolem. Filtrát byl koncentrován, vznikla bílá pevná látka .

$C_{16}H_{14}FN_3O$ (molekulová hmotnost = 283,33);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 284,1.

Stupeň B - Příprava 3-[N'-terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu a 3-amino-1,3dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pevná látka .

$C_{24}H_{27}FN_4O_4$ (molekulová hmotnost = 454,50);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 455,4.
Vypočteno $C_{24}H_{27}FN_4O_4$: C_2 63,44; H, 5,95; N, 12,33.
Nalezeno: C, 63,64; H, 6,08; N, 12,16.

Stupeň C - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-7-brom-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on byl připraven uvedený meziprodukt jako bílá pěna. Surový materiál byl použit okamžitě.

Příklad 8-J

Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 2-amino-3'-fluorbenzofenonu

Roztok 3-bromfluorbenzenu (1 ekv.) v THF byl ochlazen na -78°C v dusíkové atmosféře a bylo na něj působeno terc.-butyllithiem (2,05 ekv., 1,6 M roztok v pentanu) při rychlosti 40 ml/h. Vnitřní teplota nestoupla nad 74°C. Oranžový roztok byl míchán při -78°C po dobu 30 minut, poté byl přidán anthranilonitril (0,6 ekv.) jako roztok v THF. Reakce byla zahřívána na 0°C a míchána po dobu 2 hodin. Do směsi byla přidána 3N HCl a míchání pokračovalo dalších 30 minut. Reakce byla zředěna ethylacetátem a byly odděleny vrstvy. Vodná vrstva byla znovu extrahována třikrát ethylacetátem. Spojené podíly byly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány. Zbytek byl vyčištěn HPLC s elucí směsí 93:7 hexan/ethylacetát.
$C_{13}H_{10}FNO$ (molekulová hmotnost = 215,24);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 216,3.
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7,44-7,19 ($6H_2$ m), 6,74 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J=0,94, 7,9 Hz), 6,10 (2H, bs).

01.12.99

Stupeň B - Příprava 2-[N-(α-isopropylthio)-N'(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-3'-fluorbenzofenonu

Roztok α-(isopropylthio)-N-(benzyloxykarbonyl)glycinu (1 ekv; připraven postupem podle Zoller, V.; Ben-Ishai, D. Tetrahedron 1975, 31, 863.) v suchém THF byl ochlazen na 0°C a bylo na něj působeno oxalylchloridem (1 ekv.) a 3 kapkami DMF. Po míchání po dobu 15 minut při 0°C byla odstraněna chladicí lázeň a

a míchání pokračovalo při teplotě okolí po dobu 40 minut. Roztok byl znovu chlazen na 0°C. Do kyselého chloridu byl kanylou přidán roztok 2-amino-3'-fluorbenzofenonu (0,9 ekv.) a 4-methylmorfolinu (2,0 ekv.) v suchém THF. Chladicí lázeň byla odstraněna a reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Reakce byla zředěna methylenchloridem a promyta 0,5 M kyselinou citonovou, nasyceným vodným $NaHCO_3$ a solankou. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl vyčištěn preparativní $LC_{20}00$ s gradientovou elucí 15-20% směsí ethylacetát/hexan za vzniku skoro bílé pěny .

$C_{26}H_{25}N_2O_4S$ (molekulová hmotnost = 480,60);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: ($M+NH_4^-$) 498,3.

'1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 11,39 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J=6,0 Hz), 7,637,55 (2H, m), 7,48-7,27 (9H, m), 7,14 (1H, dt, J=1,2, 8,4 Hz), 5,94 (1H, d, J=7,2 Hz), 5,58 (1 H, d, J=8,7 Hz), 5. 1 7 (2H, ABq, J=14,7 Hz), 3,25 (1H, sep, J=6,6 Hz), 1,44 (3H, d, J=b.0 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň C - Příprava 2-(N-(α-amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)glycinyl)-amino-3'-fluorbenzofenonu

Plynný amoniak byl probubláván do roztoku 2-[N-(α-isopropylthio)-N'(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-5-nitrobenzofenonu (1 ekv) v THF při 0°C. Po 35 minutách byl přidán chlorid měďnatý (1,1 ekv). Ledová lázeň byla odstraněna a pokračovalo se s probubláváním plynného amoniaku do suspenze po dobu 4 hodin. Probubulávání pak bylo odstraněno a po dobu 16 hodin pokračovalo míchání. Směs byla zfiltrována přes celite a promyta THF. Filtrát byl koncentrován ve vakuu. Surová pevná látka byla použita v stupeňu C bez dalšího čištění .

Stupeň D - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Na 2-[N-(α-amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-3'-fluorbenzofenon (1 ekv) bylo působeno ledovou kyselinou octovou a acetátem amonným (4,7 ekv). Suspenze byla míchána při teplotě okolí po dobu 21 hodin. Po zakoncentrování reakce ve vakuu byl zbytek rozdělen mezi ethylacetát a 1 N NaOH. Vodná vrstva byla znovu extrahována ethylacetátem. Spojené organické podíly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány. Zbytek byl vyčištěn mžikovou chromatografií s gradientovou elucí 2->3% směsí isopropylalkohol/methylenchlorid.
$C_{23}H_{18}FN_3O_3$ (molekulová hmotnost = 403,44);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 404,4.
Vypočteno $C_{23}H_{18}FN_3O_3 \cdot 5H_2O$: C, 66,98; H, 4,64; N, 10,18.
Nalezeno: C, 67,20; H, 4,64; N, 9,77.

Stupeň E - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazenin-2-onu

01.12.99

Podle obecného postupu 8-A a s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna.

$C_{24}H_{20}FN_3O_3$ (molekulová hmotnost = 417,47);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 418,3.

Vypočteno $C_{24}H_{20}FN_3O_3$: C, 69,06; H, 4,83; N, 10,07.

Nalezeno: C, 69,33; H, 4,95; N, 9,82.

Stupeň F - Příprava 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B a s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-I,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna, která byla okamžitě použita okamžitě v Stupeňu G.

Stupeň G - Příprava 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino- 2,3-dihydro- 1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu a 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pevná látka .

$C_{24}H_{27}FN_4O_4$ (molekulová hmotnost = 454,50);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 455,3.

Vypočteno $C_{24}H_{27}FN_4O_4$: C, 63,42; H, 5,99; N, 12,33.

Nalezeno: C, 63,34; H, 6,01; N, 12,08.

Stupeň H - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin- 2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna. Surový materiál byl okamžitě použit.

Příklad 8-K

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A - Příprava 2-amino-4'-fluorbenzofenonu

Roztok 4-bromfluorbenzenu (1 ekv.) v THF byl ochlazen na -78°C v dusíkové atmosféře a bylo na něj působeno terc.-butyllithiem (2,05 ekv., 1,6 M roztok v pentanu) při rychlosti 40 ml/h. Vnitřní teplota nepřekročila 74°C. Oranžový roztok byl míchán při -78°C po dobu 30 minut a poté byl přidán prior anthranilonitril (0,6 ekv.) jako roztok v THF. Reakce byla zahřívána na 0°C a míchána po dobu 2 hodin. Do směsi byla přidána 3N HCl a míchání pokračovalo 30 minut. Reakce byla zředěna ethylacetátem a byly odděleny vrstvy. Vodná vrstva byla ethylacetátem zpětně třikrát extrahována. Spojené podíly byly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány. Zbytek byl vyčištěn HPLC s elucí směsí 93:7 hexan/ethylacetát.
$C_{13}H_{10}FNO$ (molekulová hmotnost = 215,24);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 216,3.
Vypočteno $C_{13}H_{10}FNO$: C, 72,55; H, 4,68; N, 6,51.
Nalezeno: C. 72,80; H,4,51;N,6,74.

01.12.99

Stupeň B - Příprava 2-[N-(α-isopropylthio)-N'-(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-4'-fluorbenzofenonu

Roztok α-(isopropylthio)-N-(benzyloxykarbonyl)glycinu (1 ekv; připraven podle Zoller, V.; Ben-Ishai, D. Tetrahedron 1975, 31. 863.) v suchém THF byl ochlazen na 0°C a bylo na něj působeno oxalylchloridem (1 ekv.) a 3 kapkami DMF. Po míchání po dobu 15 minut při 0°C, byla chladicí lázeň odstraněna a míchání pokračovalo při teplotě okolí po dobu 40 minut. Roztok byl znovu ochlazen na 0°C. Do kyselého chloridu byl kanylou přidán roztok 2-amino-4'-fluorbenzofenonu (0,9 ekv.) a 4-methylmorfolin (2,0 ekv.) v suchém THF. Byla odstraněna chladicí lázeň a reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Reakce byla zředěna methylenchloridem a promyta 0,5 M kyselinou octovou, nasyceným vodným $NaHCO_3$ a solankou. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4, zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl vyčištěn preparativní LC 2000 s gradientovou elucí 15->20% směsí ethylacetát/hexan za vzniku skoro bílé pěny.

$C_{26}H_{25}N_2O_4S$ (molekulová hmotnost = 480,60);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+ NH_4^-) 498,2.

H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 11,28 (1H, s), 8,56 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,787,73 (2H, m), 7,61-7,53 (2H, m), 7,36-7,32 (5H, m), 7,20-7,14 (3H, m), 5,98 (1 H, d, J=7,5 Hz), 5,57 (1 H, d, J=7,8 Hz), 5,16 (2H, ABq, J=14,7 Hz), 3,25 (1 H, sep, J=6,0 Hz), 1 .43 (3H, d, J=6,3 Hz), 1 .27 (3H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň C - Příprava 2-[N-(α-amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)glycinyl]-amino-4'-fluorbenzonfenonu

Plynný amoniak byl probubláván do roztoku 2-[N-(α-isopropylthio)-N'(benzyloxykarbonyl)-glycinyl]-amino-5-

nitrobenzofenonu (1 ekv) v THF při 0°C. Po 35 minutách byl přidán chlorid měďnatý (1,1 ekv). Ledová lázeň byla odstraněna a pokračovalo se s probubláváním plynného amoniaku do suspenze po dobu 4 hodin. Probubulávání pak bylo odstraněno a po dobu 16 hodin pokračovalo míchání. Směs byla zfiltrována přes celite a promyta THF. Filtrát byl koncentrován ve vakuu. Surová pevná látka byla použita v stupeňu C bez dalšího čištění .

Stupeň D - Příprava 3-benzyloxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Na 2-[N-(α-amino)-N'-(benzyloxykarbonyl)glycinyl]-amino-4'-fluorbenzonhenonu
(1 ekv) bylo působeno ledovou kyselinou octovou a acetátem amonným (4,7 ekv). Suspenze byla míchána při teplotě okolí po dobu 21 hodin. Po zakoncentrování reakce ve vakuu byl zbytek rozdělen mezi ethylacetát a 1 N NaOH. Vodná vrstva byla znovu extrahována ethylacetátem. Spojené organické podíly promyty solankou, vysušeny Na_2SO_4, zfiltrovány a koncentrovány. Zbytek byl vyčištěn mžikovou chromatografií s gradientovou elucí 2->3% směsí isopropylalkohol/methylenchlorid.
$C_{23}H_{18}FN_3O_3$ (molekulová hmotnost = 403,44);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 404,4.
Vypočteno $C_{23}H_{18}FN_3O_3 \cdot 1{,}25H_2O$: C, 64,85; H, 4,85.
Nalezeno: C, 64,80; H, 4,55.

Stupeň E - Příprava 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-1 methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-A a s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-

benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna .
$C_{24}H_{20}FN_3O_3$ (molekulová hmotnost = 417,47);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 418,2.
Vypočteno $C_{24}H_{20}FN_3O_3$: C, 69,06; H, 4,83; N, 10,07.
Nalezeno: C, 69,35; H, 4,93; N, 9,97.

Stupeň F - Příprava 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-B a s použitím 3-(benzyloxykarbonyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna, která byla okamžitě použita v Stupeňu G.

Stupeň G - Příprava 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu D s použitím N-Boc-L-alaninu a 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pevná látka .
$C_{24}H_{27}FN_4O_4$ (molekulová hmotnost = 454,50);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 455,4.
Vypočteno $C_{24}H_{27}FN_4O_4,1,5H_2O$: C, 59,86; H, 6,28; N, 11,64.
Nalezeno: C, 60,04; H, 5,62; N, 11,27.

Stupeň H - Příprava 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle obecného postupu 8-C s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-

fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin$_2$-onu byl připraven uvedený meziprodukt jako žlutá pěna. Surový materiál byl použit okamžitě.

Příklad 8-L

Syntéza 3-(N'-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-isobutyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (připraven podle postupu M. G. Bock et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 32323239) byl alkylován isobutyljodidem s použitím obecného postupu 8-G, čímž byl získán 1,3-dihydro-1-isobutyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Stupeň B: Podle obecného Postupu 8-D a 8-F a s použitím produktu ze stupně A-2 byl připraven 3-amino-1,3-dihydro-1-isobutyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2on.

Stupeň C: Produkt ze stupně B a N-Boc-L-alanin (Sigma) byly spojeny s použitím obecného postupu D, po němž následovalo odstranění Boc skupiny s použitím obecného postupu 8-J, čímž byl získán 3-(N'-L-alaninyl)amino-1,3-dihydro-1-isobutyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on .

Substitucí isobutyljodidu ve stupni A isopropyljodidem, n-propyljodidem, cyklopropylmethyljodidem a ethyljodidem byly připravena následující meziprodukty:

3-(N'-L-alaninyl)amino-1,3-dihydro-1-isopropyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-L-alaninyl)amino-1,3-dihydro- 1-propyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-L-alaninyl)amino-1,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl-5-fenyl-2H-1,4- benzodiazepin-2-on

3-(N'-L-alaninyl)amino- 1,3-dihydro-1-ethyl-5-fenyl-2H- 1,4-benzodiazepin- 2-on.

Příklad 8-M

Syntéza 3-(N'-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: 1,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-2H-1,5-benzodiazepin-2-on (CAS No. 32900-17-7) byl methylován s použitím obecného postupu 8-I, čímž byl získán 1-methyl-5-fenyl- 1,3,4,5-tetrahydro-2H- 1,5-benzodiazepin-2-on.

Stupeň B: Podle obecného postupu 8-E a 8-F a s použitím produkt ze stupně A, byl připraven 3-amino-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-on.

Stupeň C: Produkt ze stupně B a N-Boc-L-alanin (Sigma) byly spojeny s použitím obecného postupu D, po němž následovalo odstranění Boc skupiny s použitím obecného postupu 8-N, byl získán 3-(N'-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-on.

Příklad 8-N

Syntéza 3-(N'-L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1-methyl-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-amino-2,4-dioxo-1-methyl-5-feny t-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1, 5benzodiazepin (CAS No. 131604-75-6) byl spojen s N-Boc-L-alaninem (Sigma) s použitím obecného postupu D, po němž následovalo odstranění Boc skupiny s použitím obecného postupu 8-N, byla získána uvedená sloučenina.

Příklad 8-O

Syntéza 3-((R)-hydrazinpropionyl)amino-2,3-dihydro$_1$-methyl-5-fenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

3-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byl spojen s (R)-N,N'-di-BOC-2-hydrazinpropionovou kyselinou (příklad N) s použitím obecného postupu D. Odstraněním Boc skupiny s použitím obecného postupu 5-B byla získána uvedená sloučenina .

Příklad 8-P

Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

Stupeň A: **-Syntéza 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (CAS No. 49799-48-6) byla připravena 1,2-fenylendiaminu (Aldrich) a malonové kyseliny (Aldrich) s použitím postupu podle Claremon, D. A.; et al, přihláška PCT: WO 96US$_{84}$00 960603.

Stupeň B: **-Syntéza 2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (CAS No. 113021-84-4) byl připraven podle obecného postupu 8-M s použitím produktu ze stupně A a 2-jodopropanu (Aldrich). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí EtOAc/hexan (3:7 gradientově do 1:1), a poté rekrystalizací z EtOAc/hexan.

Stupeň C: **-Syntéza 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle obecného postupu 8-K s použitím produktu z Stupeňu B, byl připraven 3-azido$_2$,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (CAS No. 186490-50-6) jako bílá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí směsí hexan/EtOAc (4:1). čímž byla získána separovatelná směs 23:1 pseudo-axiální ních/pseudo-ekvatoriálních azidů. Čistý pseudo-axiální azid byl použit v dalším stupeňu .

Stupeň D: **-Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle obecného postupu 8-L s použitím produktu z Stupeňu C, byl připraven 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (CAS No. 186490-51-7) jako bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/MeOH (98:2 gradientově do 95:5). Zahříváním v toluenu při 100-105 °C po dobu 15 minut byl izolovaný pseudo-axiální aminový atropisomer úplně konvertován na pseudo-ekvatoriální aminový atropisomer, a ten byl použit v dalším stupeňu. Isomery byly rozlišovány ^{1}H NMR v $CDCl_3$.

Vybraná ^{1}H NMR ($CDCl_3$): Pseudo-axiální amin 4,40 (s, 1H); Pseudo-ekvatoriální amin 3,96 (s, 1H).

Příklad 8-Q

Syntéza 3-(R-2-thienylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

hydrochloridu

Stupeň A: -**Syntéza N-(t-butoxykarbonyl)-R-2-thienylglycinu**

N-(t-butoxykarbonyl)-R-2-thienylglycin (CAS No. 74462-03-1) byl připraven z L-α-(2-thienyl)glycinu (Sigma) postupem popsaným v Bodansky, M. et al; The Practice of Peptide Synthesis; Springer Verlag; 1994, p. 17.

Stupeň B: -**Syntéza 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-R-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5**-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

Podle dříve uvedeného obecného postupu J s použitím produktu z Příkladu 8-P a produktu z Stupeň A dříve uvedeného byl připraven 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-R-2thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (9:1 gradientově do 5:1).

Stupeň C: -**Syntéza 3-(R-2-thienylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu B, byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

Příklad 8-R

Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu

01.12.99

Stupeň A: -**Syntéza 2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (CAS No. 23954-54-3) byl připraven podle obecného postupu 8-M s použitím produktu z Příkladu 8-P, Stupeň A a jodometanu (Aldrich). Produkt jako bílá pevná látka se vysrážel během parciálního koncentrování reakce po jejím proběhnutí a byl izolován filtrací .

Stupeň B: -**Syntéza 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Pro tuto sloučeninu byl obecný postup 8-K modifikován následujícím způsobem. Nejprve byl produkt z Stupeňu A byl suspendován (ne rozpuštěn) v THF při -78°C, a po následujícím přidání roztoku KN(TMS)2, byla suspenze ponechána po dobu 12 minut, až se ohřála na -35°C. Během této doby se suspenze změnila v roztok, a byla znovu ochlazena -78°C; potom s ní bylo nakládáno, jak je popsáno v Obecném postupu. 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bismethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí směsí $CHCl_3$/EtOAc (7:1), potom triturován z horkého $CHCl_3$ s hexanen a ochlazen na -23°C. Produkt byl izolován jako bílá pevná látka .

Stupeň C: -**Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

Podle obecného postupu 8-L s použitím produktu z Stupeňu B byl připraven 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Surový produkt byl použit bez dalšího čištění .

Stupeň D: **-Syntéza 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 1 s použitím N-Boc-L-alaninu (Novabiochem) a produktu z Stupeň C, byl připraven 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (2:1 gradientově do 1:1).

Stupeň E: **-Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu D byla připravena uvedená sloučenina jako skoro bílá amorfní pevná látka .

Příklad 8-S

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu

Stupeň A: **-Syntéza 2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin byl připraven podle obecného postupu 8-M s použitím produktu z Příkladu 8-P, Stupeň A a 1-jodo-2-methylpropanu (Aldrich). Vyčištění bylo provedeno mžikovou

chromatografií s elucí směsí EtOAc/hexan (3:7 gradientově do 1:1), potom rekrystalizací z EtOAc/hexan.

Stupeň B: **-Syntéza 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle obecného postupu 8-K (sraženina vytvořená během přidávání KN(TMS)2, ale rozpuštěná přidáním trisylazidu) s použitím produktu z Stupeňu A, byl připraven 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí směsí hexan/EtOAc (4:1) a podruhé mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/hexan/EtOAc (10:10:1 gradientově do 8:6:1).

Stupeň C: **-Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

Podle obecného postupu 8-L s použitím produktu z Stupeňu B, byl připraven 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí CH_2Cl_2/MeOH (98:2 gradientově do 95:5, s 5% NH_3 v MeOH).

Stupeň D: **-Syntéza 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 1 s použitím N-Boc-L-alaninu (Novabiochem) a produktu z Stupeňu C, byl připraven 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-

1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (3:1 gradientově do 3:2).

Stupeň E: **-Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin** hydrochloridu

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu D, byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka .

Příklad 8-T

Syntéza 3-(S-fenylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu

Stupeň A: **-Syntéza 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-S-fenylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-**tetrahydro-1H-1,5-**benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu J s použitím produktu z Příkladu 8-S, Stupeň C a Boc-L-fenylglycinu (Novabiochem, CAS No. 2900-27-8), byl připraven 3[N'-(t-butoxykarbonyl)-S-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (9:1 gradientově do 5:1).

Stupeň B: **-Syntéza 3-(S-fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin** hydrochloridu

01.12.98

Podle dříve uvedeného obecného Postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu A, byl připraven 3(S-fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochlorid jako skoro bílá pevná látka .

Příklad 8-U

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu

Stupeň A: **-Syntéza 2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin byl připraven podle obecného postupu 8-M s použitím produktu z Příkladu 8-P, Stupeň A, a (brommethyl)cyklopropanu (Lancaster).
Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí EtOAc/hexan (3:7 gradientově až po čistý EtOAc), a potom rekrystalizací z EtOAc/hexan.

Stupeň B: **-Syntéza 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

Pro tuto látku byl obecný postup 8-K modifikován následujícím způsobem. 1Vstupní produkt z Stupeňu A byl suspendován (ne rozpuštěn) v THF při -78°C, následovalo přidání roztoku KN(TMS)2, tato suspenze byla ponechána, až se ohřála na -30°C, během této doby se suspenze změnila v roztok, Ten byl znovu ochlazen na -78°C. Během ochlazování na -78°C se začala objevovat sraženina, proto byla nádoba se směsí

poněkud vyzvednuta z chladicí lázně, až se vnitřní teplota zvýšila na -50°C, potom byl přidán roztok trisylazidu. Chladicí lázeň byla odstraněna a směs byla ponechána, aby se zahřála na o -20°C, během této doby se směs stala téměř homogenním roztokem. Poté byl přidán AcOH. Poté byla pokračováno, jak je popsáno v Obecném postupu. 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin byl vyčištěn triturací s EtOAc zahřátým na teplotu místnosti, po němž následovala rekrystalizace z horkého do -23°C $CHCl_3$/EtOAc/EtOH (5:5:1) a uvedená sloučenina byla izolována jako bílá pevná látka .

Stupeň C: -**Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

Podle obecného postupu 8-L s použitím produktu z Stupeňu B byl připraven 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/MeOH (98:2 gradientově do 95:5, s 5% NH_3 v MeOH) po němž následovala rekrystalizace z horkého CH_2Cl_2/hexan (1:1) do -23°C.

Stupeň D: -**Syntéza 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím N-Boc-L-alaninu (Novabiochem) a produktu z Stupeň C, byl připraven 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou

chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (3:1 gradientově do 2:1).

Stupeň E: **-Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin** hydrochloridu

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu D, byla připravena uvedená sloučenina jako skoro bílá pevná látka .

Příklad 8-V

Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu

Stupeň A: **-Syntéza 2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

Do míchané suspenze produktu z Příkladu 8-P, Stupeň A (1,0 ekv., 17,08 g) v DMSO (500 ml) při teplotě místnosti byl přidán neopentyljodid (43,01 g, 2,24 ekv., Aldrich) a Cs_2CO_3 (72,65 g, 2,3 ekv., Aldrich). Vzniklá směs byla zahřívána na 75°C po dobu 30 minut, potom byl přidán další Cs_2CO_3 (31,59 g, 1,0 ekv.) a směs rychle míchána při 75°C po dobu 6 hodin. Směs byla ponechána, až se ochladila a byla přidána H_2O (500 ml) a EtOAc (1000 ml). Fáze byly rozděleny a organická fáze byla promyta H_2O (1 x_{50}0 ml), 1 M vod. HCl (2x_{50}0 ml), solankou (1 x_{50}0 ml). Potom byla organická fáze vysušena $MgSO_4$, zfiltrována , koncentrována a vyčištěna mžikovou chromatografií s elucí směsí hexan/EtOAc (3:2 gradientově do 2:3), takže byl získán 2,4-dioxo-

1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin jako bílá pevná látka .

Stupeň B: **-Syntéza 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin**

Podle obecného postupu 8-K s použitím produktu z Stupeňu A, byl připraven 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí směsí hexan/CH_2Cl_2/EtOAc (10:5:1 gradientově do 5:5:1), byla tak získána separovatelná směs 13:1 pseudo-axiálního/pseudo-ekvatoriálního azidu. Čistý pseudo-axiální azid byl použit v dalším stupeňu.
Vybraná ^1H NMR ($CDCl_3$): Pseudo-axiální azid 5,12 (s, 1H); Pseudo-ekvatoriální azid 4,03 (s, 1H).

Stupeň C: **-Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle obecného postupu 8-L s použitím produktu z Stupeňu B, byl připraven 3-amino$_2$,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,324,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí with CH_2Cl_2/MeOH (98:2 gradientově do 95:5, 5% NH_3 v MeOH). Izolovaná bílá pevná látka byla ^1H NMRidentifikována jako ~4:1 směs pseudo-axiálních a pseudo-ekvatoriálních aminových atropisomerů. Směs byla zahřívána v toluenu na 100 °C po dobu 20 minut, potom znovu zakoncentrována za vzniku čistého pseudo-ekvatoriálního aminového atropisomer, jako bílá pevná látka, která byla použita v dalším stupeňu.

01.12.99

Vybrané ^1H NMR ($CDCl_3$): Pseudo-axiální amin 4,59 (s, 1H); Pseudo-ekvatoriální amin 4,03 (s, 1H).

Stupeň D: **-Syntéza 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 1 s použitím N-Boc-L-alaninu (Novabiochem) a produktu z Stupeňu C, byl připraven 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropy$_1$)-2,3,4,5-tetrahydro-l H$_1$,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (4:1 gradientově do 5:2).

Stupeň E: **-Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-224-dioxo-l,5-bis-(2,2dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin** hydrochloridu

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu D byla připravena uvedená sloučenina jako skoro bílá pevná látka .

Příklad 8-W

Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu

Stupeň A: **-Syntéza 2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

tento postup je modifikací postupu popsaného v Chan, D. M.T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 9013-9016. Směs produktu

Příkladu 8-P, Stupeň A (1,0 ekv., 7,50 g), Ph_3Bi (2,2 ekv., 41,26 g, Aldrich), $Cu(OAc)_2$ (2,0 ekv., 15,48 g, Aldrich), Et_3N (2,0 ekv., 8,62 g) v CH_2Cl_2 (100 ml) byla míchána v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti po dobu 6 dní (monitorování TLC). Pevné látky byly odstraněny filtrací přes filtr Celite, promyty CH_2Cl_2/MeOH ($3x_{75}$ ml). Filtrát byl koncetrován, rozpuštěn v horkém CH_2Cl_2/MeOH (9: 1) a zfiltrován silnou vrstvu silikagelu elucí směsí CH_2Cl_2/MeOH (9:1, 2L). Filtrát byl koncentrován a zbytek vyčištěn mžikovou chromatografií s elucí směsí čistým CH_2Cl_2 gradientově do CH_2Cl_2/MeOH (9:1). 2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin který vykrystalizoval během zakoncentrovávání podílů obsahujících produkt byl izolován filtrací jako bílá pevná látka .

Stupeň B: -**Syntéza 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Pro tuto látku byl obecný postup 8-K modifikován následujícím způsobem. Vstupní produkt z Stupeňu A byl suspendován (ne rozpuštěn) v THF při -70°C, a poté následovalo přidání roztoku KN(TMS)2, tato suspenze byla ponechána, aby se ohřála na -20°C po dobu 10 minut, během toho se suspenze změnila v roztok, ten byl znovu ochlazen na -70°C; a poté bylo postupováno podle obecného postupu. Uvedená sloučenina byla vyčištěna triturací horkým $CHCl_3$/hexan (1:1), čímž byl získán 3-azido-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka .

Stupeň C: -**Syntéza 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

01.12.99

Podle obecného postupu 8-L s použitím produktu z Stupeňu B, byl připraven 3-amino$_2$,4-dioxo- 1 .5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro- 1 H-1,5-benzodiazepin jako bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/MeOH (98:2 gradientově do 95:5, s 5% NH_3 v MeOH).

Stupeň D: **-Syntéza 3-[N'-(1-butoxykarbonyl)-L-alaninyl-[-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím N-Boc-L-alaninu (Novabiochem) a produktu z Stupeň C, byl připraven 3-[N'-(t-butoxykarbonyl)-L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (4:1 gradientově do 3:1).

Stupeň E: **-Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu D, byla připravena uvedená sloučenina jako bílá amorfní pevná látka .

Příklad 8-X

Syntéza 3-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle metody R. G. Sherrill et al., J. Org. Chem. , 1995, 60, 730134 a s použitím ledové kyseliny octové a plynného HBr byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 8-Y

Syntéza 3-(L-valinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A -**Syntéza 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-valinyl]-amino- 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

(S)-3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, (1S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-metansulfonát (příklad 8-B, Stupeň A) uvolněn jako báze rozdělením mezi methylenchlorid a 1 M uhličitan draselný . Volný amin byl potom spojen s N-Boc-valinem podle obecného postupu D, čímž byla získána uvedená sloučenina.

$C_{26}H_{32}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 464,62);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 464,3.

Vypočteno pro $C_{26}H_{32}N_4O_4$: C_2 67,22; H, 6,94; N, 12,06.

Nalezeno: C, 67,29; H, 6,79; N, 11,20.

Stupeň B -**Syntéza 3-(L-valinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Podle obecného postupu 8-C a s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pěna .

$C_{21}H_{23}N_4O_2$ (molekulová hmotnost 363,48);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+H) 364,2.

Příklad 8-Z **Syntéza 3-(L-terc.-leucinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

01.12.98

Stupeň A -**Syntéza 3-[N'-(terc.-Butylkarbamat)-L-terc.-leucinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-**benzodiazepin-2-onu

(S)-3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu a (1S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-metansulfonát (příklad 8-B, Stupeň A) byl uvolněn jako báze rozdělením mezi methylenchlorid a 1 M uhličitan draselný . Volný amin byl potom spojen s N-Boc-terc.-leucinem podle obecného postupu D, čímž byla získána uvedená sloučenina.

$C_{27}H_{35}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 479,66);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 479.

Stupeň B -**Syntéza 3-(L-terc.-leucinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Podle obecného postupu 8-C a s použitím 3-[N'-(terc.-butylkarbamat)-L-terc.-leucinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2on byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pěna .

Vypočteno $C_{22}H_{25}N_4O_2 \cdot O.5H_2O$: C, 68,19; H, 7,02; N, 14,40.

Nalezeno: C, 68,24; H, 7,00; N, 14,00.

Příklad 8-AA

Syntéza 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1,5-dimethyl-1H-1,4-benzodiazepin

2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-1H-1,4-benzodiazepin byl připraven podle obecného Postupu 8-1 (s použitím methyljodidu), 8-D a 8-F. Spojením tohoto meziproduktu s Boc-L-alaninem (Novo) s použitím obecného postupu D, po němž následovalo

odstranění ochrany s použitím obecného postupu 5-B, byla získána uvedená sloučenina, která byla použita bez dalšího čištění .

Příklad 8-AB

Syntéza 3-(L-3-thienylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

Stupeň A: **-Syntéza N-(t-butoxykarbonyl)-L-3-thienylglycin**

N-(t-butoxykarbonyl)-L-3-thienylglycin byl připraven z L-α-(3-thienyl)glycin (Sigma) podle postupu popsaného v Bodansky, M. et al: The Practice of Peptide Synthesis; Springer Verlag; 1994, p. 17.

Stupeň B: **-Syntéza 3-[N'-(terc.-butoxykarbonyl)-L-3-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím produktu z Příkladu 8-V, Stupeň C a produktu z dříve uvedeného Stupeňu A, byl připraven 3-[N'-(terc.-butoxykarbonyl)-L-3-thienylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin.

Stupeň C: **-Syntéza 3-(L-3-thienylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu**

Podle dříve uvedeného obecného postupu 8-N s použitím produktu z Stupeňu B byla připravena uvedená sloučenina.

Příklad 8-1

Syntéza 3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu A s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood) a 3-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2onu (příklad 8-X) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 236-239°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,7 in 10% metanol/dichlormetan) a čištění bylo provedeno silikagelovou chromatografií s použitím 10% metanol/dichlormetan jako eluentu .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4 (m, 9H), 6,90 (dd, J = 6,0, 2,2, 2H), 6,73 (dt, J = 6,6, 2,2, 2,2, 6,6, 1H), 5,50 (d, J = 7,7, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,9, 165,2, 163,5, 138,3, 133,6, 127,7, 126,4,125,4, 124,6, 123,9, 120,3, 117,2, 108,2, 107,9, 98,4, 62,8. 38,6, 30,9. $C_{24}H_{19}N_3O_2F$ (molekulová hmotnost = 419);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 420.

Příklad 8-2

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino 2,3-dihydro-1-ethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 3-amino-2,3-dihydro-1-ethyl-5-fenyl-1H-1,4benzodiazepin-2-onu (připraven podle postupu popsaného v Příklad 8-X s použitím ethyljodidu) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s teplotou

tání 155158°C. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,48 in 10% metanol/dichlormetan) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 10% metanol/dichlormetan jako eluentu s následující rekrystalizací z diethylether.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7/73 (d, J = 7,7, 1H), 7,4 (m, 9H), 6,86 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,2, 1H), 5,43 (dd, J = 2,7, 4,9, 2,7, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,46 (dd, J = 6,6. 6,6. 3H), 1,10 (dt, J = 7,1, 1,1, 6,0, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 167,8, 164,8, 163,4, 161,3, 136,7, 133,6, 127,6, 126,4, 125,2, 124,0, 118,1. 107,8, 98,3, 95,5, 62,9, 44,7, 38,6, 14,5, 8,7.

$C_{28}H_{26}N_4O_3F_2$ (molekulová hmotnost = 504);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH') 505.

Příklad 8-3

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4benzodiazepin-2-onu (CAS: 103343-47-1. Sherrill, R. G.; Sugg, E. E. J. Org. Chem. 1995, 60, 730.) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno by triturací s 1:1 ether/hexan.

$C_{26}H_{21}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 475,51);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 476.

Vypočteno $CZ_6H_{21}F_2N_4O_3$: C, 65,54; H, 4,65; N, 11,76.

Nalezeno: C, 65,37; H, 4,67; N, 11,63.

Příklad 8-4

01.12.99

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorofenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-1,3-dihydro-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-A) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka s teplotou tání 154-160°C.

$C_{26}H_{29}F_2N_5O_3$ (molekulová hmotnost =497,60);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 497.

Vypočteno $C_{26}H_{29}F_2N_5O_3$: C. 62,75; H, 5,89; N, 14,08.

Nalezeno: C,62,52; H, 5,81; N, 13,62.

Příklad 8-5

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-chlor- 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-C) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka s teplotou tání 126,5-130°C.

$C_{27}H_{23}ClF_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 524,1);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 523,7.

Vypočteno $C_{27}H_{23}ClF_2N_4O_3$: C, 61,78; H, 4,42; N, 10,67.

Nalezeno: C, 61,92; H, 4,52; N, 10,46.

Příklad 8-6

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-brom-

2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts. Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-7-brom-2,3-dihydro-1- methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-D) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

$C_{27}H_{22}BrF_3N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 587,43);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 587.

Vypočteno pro $C_{27}H_{22}BrF_3N_4O_3$: C, 55,21; H. 3,78; N, 9,54.

Nalezeno: C, 55,25; H, 4,00; N, 9,72.

Příklad 8-7

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-N'-methyl-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(N'-methyl-L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-E) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,65 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,59-7,34 (8H, m), 7,23 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,84 (2H, d, 1=6,0 Hz), 6,65 (1H, t, J=7,2 Hz), 5,46 (1H, d, J=7,9 Hz), 5,42 (1H, d, J=7,2 Hz), 3,78 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,02 (3H, s), 1,42 (3H, d, J=7,1 Hz).

$C_{28}H_{26}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost =505,2051);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 505,2046.

Příklad 8-8

01.12.99

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-F) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

$C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 559,43);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 559,2.

Vypočteno $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$: C, 57,97; H, 3,96; N, 10,02.

Nalezeno: C, 57,99; H, 3,98; N, 9,92.

Příklad 8-9

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-G) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

$C_{27}H_{30}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 497,2364);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: 497,2370.

Příklad 8-10

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-H) byla připravena uvedená sloučenina jako žlutá pevná látka .

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,44 (1H, dd, 3=2,2, 9,0 Hz), 8,42 (1H, dd, J=2,3, 9,0 Hz), 8,23 (2H, d, J=2,6 Hz), 7,73 (2H, m), 7,56-7,40 (12H, m), 6,83 (4H, m), 6,69 (2H, m), 6,37 (2H, apt, J=7,8 Hz), 5,45 (1H, d, J=7,7 Hz), 5,4,4 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,71 (2H, m). 3,56 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,52 (3H, s), 3,51 (3H, s), 1,47 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,46 (3H, d, J=7,0 Hz).

$C_{27}H_{23}F_2N_5O_5$ (M+H = 536,1747);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno 536,1749.

Příklad 8-11

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1, 4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-I) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka s teplotou tání 185-188°C.

$C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 508,54);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 509,3.

Vypočteno $C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$: C, 63,78; H, 4,53; N, 11,02.

Nalezeno: C, 63,99; H, 4,49; N, 10,84.

Příklad 8-12

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl)-amino

01.12.99

2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím S-(+)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 3-(L-valinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-Y) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

$C_{29}H_{28}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 534,61);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 535,3.

Vypočteno $C_{29}H_{28}F_2N_4O_4$: C, 65,16; H, 5,28; N, 10,48.

Nalezeno: C, 65,34; H, 5,43; N, 10,35.

δ

Příklad 8-13

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-terc.-leucinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím S-(+)-3,5-difluormandelové kyseliny (příklad L) a 3-(terc.-leucinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-Z) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

$C_{30}H_{30}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 548,64);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 549,3.

Vypočteno $C_{30}H_{30}F_2N_4O_4$: C, 65,68; H, 5,51; N, 10,21.

Nalezeno: C, 65,38; H, 5,44; N, 10,14.

Příklad 8-14

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, 1nc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-J) byla připravena uvedená sloučenina jako skoro bílá pevná látka .

$C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 508,50);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 509,3.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,65-7,53 (4H, m), 7,42-7,24 (12H, m). 7,22-7,14 (2H, m). 6,87-6,81 (4H, m), 6,75-6,65 (2H, m), 6,29 (1H, d, 1=6,6 Hz), 6,21 (1H, d, J=7,2 Hz), 5,45 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,44 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,67 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,474 (3H, s), 3,468 (3H, s). 1,48 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, d, J=6,8 Hz).

Příklad 8-15

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-K) byla připravena uvedená sloučenina jako skoro bílá pevná látka .

$C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 508,50);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 509,7.

Vypočteno $C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$: C, 63,78; H, 4,56; N, 11,01.

Nalezeno: C, 64,09; H, 4,81; N, 10,40.

Příklad 8-16

Syntéza 3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

01.12.99

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím (±)-α-hydroxycyklopentyloctové kyseliny (příklad P) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1methyl-5-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-B) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

Isomer 1:

$C_{26}H_{30}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 462,60);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M +H) 463,6.

Vypočteno $C_{26}H_{30}N_4O_4$: C, 67,51; H, 6,54; N, 12,11.

Nalezeno: C, 67,78; H, 6,65; N, 12,29.

Isomer 2:

$C_{26}H_{30}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 462,60);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 463,4.

Vypočteno $C_{26}H_{30}N_4O_4$: C, 67,51; H. 6,54; N, 12,11.

Nalezeno: C. 67,74; H, 6,56; N, 11,81.

Příklad 8-17

Syntéza 3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]-amino 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím (±)-a-hydroxycyklopentyloctové kyseliny (příklad P) a 3-(L-valinyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-B) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka .

Isomer 1:

$C_{28}H_{34}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 490,66);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 491,4.

Isomer 2:

Příklad 8-18

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-

2,3-dihydro-1,5-dimethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1,5-dimethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-AA) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 222-223°C). Produkt byl vyčištěn suspendováním v etheru.

Molekulová hmotnost = 429;

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 429.

Vypočteno pro: C, 61,67; H, 5,18; N, 13,08.

Nalezeno: C, 61,43; H, 5,17; N, 12,79.

Příklad 8-19

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-isobutyl-5-fenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, 1nc.) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-isobutyl-5fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-L) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 210-211 °C). Produkt byl vyčištěn triturací z ether/hexan.

$C_{30}H_{30}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 532,23);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 532.

Vypočteno: C, 67,66; H, 5,68; N. 10,52.

Nalezeno: C, 67,67; H, 5,55; N, 10,34

Vyčištění bylo provedeno C 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (20:80) byl získány následující isomery:

Isomer 1

Teplota tání: 202-203 °C.

$C_{30}H_{30}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 532,23);

01.12.99

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 532,23.

Isomer 2:

Teplota tání: 211-212°C.

$C_{30}H_{30}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 532,23);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 532.

Příklad 8-20 **Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-**benzodiazepin-2-onu Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluormandelové kyseliny (Fluorchem) a 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-B) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (20:80).

Isomer 1:

Teplota tání: 240-241 °C.

$C_{27}H_{24}F_2Nd_{04}$ (molekulová hmotnost = 506,51);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 506.

Vypočteno $C_{27}H_{24}F_3N_4O_4$: C, 64,03; H, 4,78; N, 11,06.

Nalezeno: C, 64,31;H,4,86;N, 11,04.

Isomer 2:

Teplota tání: 128°C.

$C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 506,51);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 506.

Vypočteno $C_{27}H_{24}F_3N_4O_,$: C. 64,03; H, 4,78; N, 11,06.

Nalezeno: C, 63,92; H, 5,00; N, 10,88.

Příklad 8-21

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-oxoacetyl)-L-alaninyl]amino$_2$,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluor-α-oxooctové kyseliny (příklad O) a 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-B) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 128-129°C). Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (30:70).

$C_{27}H_{22}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 504);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 503,9.

Optická rotace: [α] = -113,64 @ 589, -333,33 @ 365 (c 1, MeOH).

Vypočteno $C_{27}H_{22}F_3N_4O_4$: C, 64,28; H, 4,40; N, 11,11.

Nalezeno: C, 64,51; H, 4,54; N, 11,04.

Příklad 8-22

Syntéza 3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-l-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 2-methylthiooctové kyseliny (Aldrich) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-B) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 205-206°C). Produkt byl vyčištěn suspendováním ve směsi hexan/ether (1:1).

$C_{22}H_{24}N_4O_3S$ (molekulová hmotnost = 424);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 424.

Vypočteno $C_2ZH_{24}N_4O_3S$: C, 62,25: H, 5,70; N, 13,20.

Nalezeno: C, 62,11; H, 5,89; N, 13,02.

Příklad 8-23

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-valinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5- fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-Y) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 228-229°C). Produkt byl vyčištěn suspendováním v ether/hexan (80:20).

$C_2QH_{28}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 518);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 518.

Optická rotace: [α] = -117,96 @ 589; -341,55 @ 365 (c 1, MeOH).

Vypočteno $C_{29}H_{28}F_2N_4O_3$: C, 67,17; H, 5,44; N, 10,8.

Nalezeno: C, 67,45; H, 5,49; N, 10,61.

Příklad 8-24

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-terc.-leucinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-terc.-leucinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5- fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-Z) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 221-222°C). Produkt byl vyčištěn suspendováním v etheru.

$C_{30}H_{30}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 532);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 532.

Vypočteno $C_{30}H_{30}F_2N_4O_3$: C, 67,66; H, 5,68: N, 10,52.

Nalezeno: C, 67,93: H, 5,95; N, 10,25.

Příklad 8-25

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-isopropyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-isopropyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-L) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 208-209°C). Produkt byl vyčištěn suspendováním v ether/ hexan (1:1).
Molekulová hmotnost = 518;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 518.
Vypočteno pro : C, 67,17; H, 5,44; N, 10,80.
Nalezeno: C, 67,39; H, 5,62; N, 10,84

Příklad 8-26

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino 2,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-L) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (b.t. = 203-205°C). Produkt byl vyčištěn suspendováním ve směsi ether/hexan.
$C_{30}H_{28}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 530,58);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 530.
Vypočteno $C_{30}H_{28}F_2N_4O_3$: C, 67,91; H, 5,32; N, 10,56.
Nalezeno: C, 68,14; H, 5,54; N, 10,62.

Příklad 8-27

Syntéza 3-[N'-(3, 5-difluorfenyl-α-fluoracetyl)-L-alaninyl] amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyl-α- fluoroctové kyseliny (příklad S) a 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (příklad 8-Y) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (35:65).

Isomer 1

Teplota tání: 119-120°C.

$C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 508);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 508.

Optická rotace: [α]= -115,62 @ 589; -292,09 @ 365 (c_1, MeOH).

Vypočteno $C_{27}H_{23}F_3N_4O$,: C, 62,66; H, 4,67; N, 10,82.

Nalezeno: C, 62,55; H, 4,74; N, 10,51.

Isomer 2:

Teplota tání: 198-199°C.

$C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 508);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 508.

Optická rotace: [α] = -99,65 @ 589; -279,72 @ 365 (c 1, MeOH).

Vypočteno $C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$: C, 62,66; H, 4,67; N, 10,82.

Nalezeno: C, 62,40; H, 4,62; N, 10,84.

Příklady 8-28 to 8-139

S využitím dříve uvedených postupů byly připraveny následující sloučeniny:

8-28 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-n-propyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-29 3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-30 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1, 4-benzodiazepin-2-on

8-31 3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl] amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-32 3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-33 3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-34 3-[N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-35 3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methy l-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-36 3-[N'-(4-cyklohexylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro- 1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-37 3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-38 3-(N'-(3-methyl-2-hydroxylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-39 3-[N'-(3-methyl-2-hydroxylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1, 4-benzodiazepin-2-on

8-40 3-(N'-(3,3-dimethylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-41 3-[N'-(thien-2-yl-acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-42 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-43 3-(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1 ,4-benzodiazepin-2-on

8-44 3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-45 3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-46 3-[N'-(4-trifluormethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro- 1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-47 3-[N'-(3,5-di(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-48 3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-49 3-[N'-(2-cyklohexylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-50 3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyloxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-51 3-[N'-(thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-52 3-[N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-53 3-[N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl] amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-54 3-[N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-55 3-[N'-(4-(thien-2-yl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-56 3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-57 3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-60 3-[N'-(2,6-difluorfenyl)- α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2, 3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-61 3-[N'-(4-fluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-62 3-[N'-(2,5-difluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-63 3-[N'-(2,4,6-trifluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-64 3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-65 3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-66 3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-67 3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-68 3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-69 3-[N'-(4-chlorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-70 3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-71 3-[N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-72 3-[N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-73 3-[N'-(3-methyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-74 3-[N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1- methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-75 3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2, 3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-76 3-[N'-(2-thienylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-77 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-78 3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H- 1,4-benzodiazepin-2-on

8-79 3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-80 3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-81 3-[N'-(4-trifluormethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-

benzodiazepin-2-on

8-82 3-[N'-(3,5-di-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-83 3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2, 3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-84 3-[N'-(2-cyklomethylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-85 3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyloxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-86 3-[N'-(thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2, 3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-87 3-(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2, 3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-88 3-(N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-89 3-[N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-

benzodiazepin-2-on

8-90 3-[N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2, 3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-91 3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-95 3-[N'-(2,6-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-96 3-[N'-(4-fluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-97 3-[N'-(2,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-98 3-[N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-99 3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-100 3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-

benzodiazepin-2-on

8-101 3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H- 1,4-benzodiazepin-2-on

8-102 3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-103 3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-104 3-[N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-105 3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)- 1 H- 1,4-benzodiazepin-2-on

8-106 3-[N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-107 3-[N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-108 3-[N'-(3-methyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-109 3-[N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1- (terc.-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-110 3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)- 1 H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-111 3-[N'-(2-thienylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2- (N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4benzodiazepin-2-on

8-112 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-113 3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-114 3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1- (2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-117 3-[N'-(2-cyklohexylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1 ,4-benzodiazepin-2-on

8-118 3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyloxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-119 3-[N'-(2-thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-120 3-[N'-(2-fenyl-2-oxoacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-123 3-[N'-((3,4-difluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-124 3-(N'-((4-(thien-2-yl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-125 3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-130 3-[N'-(4-fluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(2-(N, N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-131 3-[N'-(2,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-135 3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-136 3-(N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-137 3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-138 3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

8-139 3-(N'-(4-chlorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Příklad 8-140

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl) L-3-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluormandelové kyseliny (Fluorchem) a 3-(L-3-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu (příklad 8-AB) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (1:1).

Isomer 1:

Teplota tání: 191-192°C.

Optická rotace: [α] = +21,47 @ 589; +52,17 @ 365 (c 1, MeOH).

$C_{33}H_{38}F_2N_4O_5S$ (molekulová hmotnost = 640);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno:

Nalezeno (M+H) 639,1: 640,1.

Vypočteno pro $C_{33}H_{38}F_2N_4O_5S$: C, 61,68: H. 5,89; N, 8,74.

Nalezeno: C, 61,87;H,6,08;N,8,84.

Isomer 2:

Teplota tání: 230-231 °C.

Optická rotace: [α] = +59,26 @ 589; +200,0 @ 365 (c 1, MeOH).

$C_{33}H_{33}F_2N_4O_5S$ (molekulová hmotnost = 640);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 639,4; 640,4.

Vypočteno $C_{33}H_{38}FZN_4O_5S$: C, 61,68; H, 5,89; N, 8,74.

Nalezeno: C, 62.O_1;H,6,07;N,8,52.

Příklad 8-141

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino 2,4-dioxo-1-fenyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluormandelové kyseliny (Fluorchem) a 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1-fenyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu (příklad 8-N), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (30:70).

Isomer 1

Teplota tání: 212-213°C.

Optická rotace: [α] = +101,34 @ 589; +491,4 @ 365 (c 1, MeOH).
$C_{27}H_{24}F_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 522,17);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 523,3; 521,3.
Isomer 2:
Teplota tání: 282-283 °C.
$C_{27}H_{24}F_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 522,1793); exaktní
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M +) 523,1800.
Isomer 3:
Teplota tání: 147-148°C.
$C_{27}H_{24}F_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 522,1793); exaktní
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+) 523,1793.
Isomer 4
Teplota tání: 255-256°C.
$C_{27}H_{24}F_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost = 522,17):
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+) 523,2.
Vypočteno pro: $C_{27}H_{24}F_2N_4O_5$: C, 62,07; H, 4,63; N, 10,72.
Nalezeno: C. 62,18; H, 4,84; N, 10,74.

Příklad 8-142

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorofenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2-oxo-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluormandelové kyseliny (Fluorchem) a 3-(L-alaninyl)amino-2-oxo-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5- tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu (příklad 8-M) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí hexan/ethylacetát (40:60).
Isomer 1: Teplota tání: 258-259°C.
$C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 508);

01.12.99

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 507; 508.
Vypočteno $C_{27}H_{26}FzN_4O_4$: C, 63,77; H, 5,16; N, 11,02.
Nalezeno: C, 63,84; H, 5,34; N, 10,96.
Isomer 2: $C_{27}H_{26}F_2NdO_4$ (molekulová hmotnost = 508);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 507; 508.
Vypočteno $C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$: C, 63,77; H, 5,16; N, 11,02.
Nalezeno: C, 63,74; H, 5,38; N, 10,76.
Isomer 3: Teplota tání: 121-123°C.
$C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 508);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 507; 508.
Vypočteno $C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$: C, 63,77; H, 5,16; N, 11,02.
Nalezeno: C, 63,55; H, 5,30; N, 10,74.
Isomer 4: Teplota tání: 204-205°C.
$C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 508);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 507; 508.
Vypočteno $C_{27}H_2SF_2N_4O_4$: C, 63,77; H, 5,16; N, 11,02.
Nalezeno: C, 63,23; H, 5,24; N, 10,74.

Příklad 8-143

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-1H-imidazol[1,2-a]-6-fenyl-1,4-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)amino-L-1H-imidiazol[1,2-a]-6-fenyl-1,4-benzodiazepinu (připraven podle postupu popsaného v Bock et al.. Bioorganic a Medicinal Chemistry, Vol. 2, 987-988 (1994); J. Med. Chem., 1988, 31, 176-181; a J. Org. Chem., 1987, 52, 3232) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí metanol/dichlormetan (5:95).
Isomer 1:Teplota tání: 205-206°C.

Optická rotace: [α] = -12,86 @ 589; -135,05 @ 365 (c 1, MeOH).
$CZ_8H_{23}F_2N_5O_2$ (molekulová hmotnost = 499);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 499,1.
Vypočteno $C_{28}H_{23}F_2N_5O_2$: C, 67,33; H, 4,64; N, 14,02.
Nalezeno: C, 67,49; H, 4,61; N, 13,77.
Isomer 2: Teplota tání: 151-153°C.
Optická rotace: [α] = -37,41 @ 589; -114,71 @ 365 (c 1, MeOH).
$C_{28}H_{23}F_2N_5O_2$ (molekulová hmotnost = 499,1894); exaktní
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M +H) 499,1898.
Vypočteno $C_{28}H_{23}F_2N_5O_2$: C, 67,33; H, 4,64; N, 14,02.
Nalezeno: C, 63,43; H, 4,36; N, 13,10.

Příklad 8-144

Syntéza 4-[N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-1H-imidazol[1,2-a]-2,4-dihydro-6-fenyl-1,4-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)amino-L-1H-imidazol[1,2-a]-2,4-dihydro-6-fenyl-1,4-benzodiazepinu (připraven postupem popsaným v Bock et al., Bioorganic a Medicinal Chemistry, Vol. 2, 987-988 (1994); J. Med. Chem. , 1988, 31, 176-181; a J. Org. Chem. , 1987. 52, 3232) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka. Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí metanol/dichlormetan (5:95).
Isomer 1: Teplota tání: 135-136°C.
Optická rotace: [α] = +15,63 @ 589; -162,5 @ 365 (c 1, MeOH).
$C_{28}H_{25}F_2N_5O_2$ (molekulová hmotnost = 501,2);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 501,1.
Vypočteno $C_{28}H_{25}F_2N_5O_2$: C, 67,06; H, 5,02; N, 13,96.
Nalezeno: C, 62,9; H, 4,93; N, 12,53.
Isomer 2: Teplota tání: 162-165°C.

01.12.99

Optická rotace: [α] = -28,66 @ 589; -76,43 @ 365 (c 1, MeOH).
$C_{28}H_{25}F_2N_5O_2$ (molekulová hmotnost = 502,2050); exaktní
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 502,2050.
Vypočteno $C_{28}H_{25}F_2N_5O_2$: C. 67,06; H, 5,02; N, 13,96.
Nalezeno: C, 62,70; H, 4,78; N_2 12,69.

Příklad 8-145

Syntéza 4-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-4H[1,2,4]triazol[4,3-a]-6-fenyl-1,4-benzodiazepin

Podle dříve uvedeného obecného postupu D s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Oakwood Produkts, Inc.) a 3-(L-alaninyl)amino-L-4H[1,2,4]triazol[4,3-a]-6-fenyl-1,4-benzodiazepinu (připraven postupem popsaného v Bock et al. , Bioorganic a Medicinal Chemistry, Vol. 2, 987-988 (1994); J. Med. Chem., 1988, 31, 176-181; a J. Org. Chem., 1987, 52, 3232) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka (m.p. = 165-167°C). Produkt byl vyčištěn LC 2000 chromatografií, s elucí směsí metanol/dichlormetan (4:96).
Optická rotace: [α] = -34,63 @ 589; -138,53 Q 365 (c 1, MeOH).
$C_{27}H_{22}F_2N_6O_2$ (molekulová hmotnost = 500);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: nalezeno (M+H) 500,1.
Vypočteno $C_{27}H_{22}F_2N_6O_2$: C, 64,79; H, 4,43; N. 16,79.
Nalezeno: C, 63,01; H, 4,73; N, 15,32.

Příklad 8-146

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninu (příklad B) a 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-P) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 232-233°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí EtOAc/hexan (4:1 gradientově do 6:1). Rf = 0,31 (4:1 EtOAc/hexan).
$C_{26}H_{30}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 500,55);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 500,2
Vypočteno pro $C_{26}H_{30}F_2N_4O_4$: C, 62,39; H, 6,04; N, 11,19.
Nalezeno: C, 62,62; H, 6,00; N, 11,21.

Příklad 8-147

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-(R)-2-thienylglycinyl]amino$_2$,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(R-2-thienylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-Q) byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (5:1 gradientově do 4:1). Rf = 0,34 (4:1 CH_2Cl_2/EtOAc).
$C_{29}H_{30}F_2N_4O_4S$ (molekulová hmotnost 568,65);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 568.
Vypočteno pro $C_{29}H_{30}F_2N_4O_4S$: C, 61,25; H, 5,32; N, 9,85.
Nalezeno: C, 61,00; H, 5,42; N, 9,68.

Příklad 8-148

Syntéza 3-[N'-(cyklopropylacetyl)-R-2-thienylglycinyl]amino

01.12.99

2, 4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopropyloctové kyseliny (Lancaster) a produktu z Příkladu 8-Q, byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (4:1 gradientově do 5:2). Rf = 0,26 (4:1 CH_2Cl_2/EtOAc).

$C_{26}H_{32}N_4O_4S$ (molekulová hmotnost 496,63);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 496,5

Vypočteno pro $C_{26}H_{32}N_4O_4S$: C, 62,88; H, 6,49; N, 11,28.

Nalezeno: C, 62,65; H, 6,57; N, 11,55.

Příklad 8-149

Syntéza 3-[N'-(cyklopentylacetyl)-R-2-thienylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5- tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a produktu z Příkladu 8-Q, byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (5:1 gradientově do 4:1). Rf = 0,26 (4:1 CH_2Cl_2/EtOAc).

$C_{28}H_{36}N_4O_4S$ (molekulová hmotnost 524,69);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 524,5

Vypočteno pro $C_{28}H_{36}N_4O_4S$: C, 64,10; H, 6,92; N, 10,68.

Nalezeno: C,64,07; H, 6,91; N, 10,67.

Příklad 8-150

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-

2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1, 5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu 1 s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-R) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 206-207°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí čistého EtOAc gradientově do směsi EtOAc/Aceton (95:5). Rf = 0,32 (EtOAc).
$C_{22}H_{22}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 444,42);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 444.
Vypočteno pro $C_{22}H_{22}F_2N_4O_4$: C, 59,46; H, 4,99; N, 12,61.
Nalezeno: C, 59,54; H, 5,09; N, 12,56.

Příklad 8-151

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu 1 s použitím 3,5-difluormandelové kyseliny (Lancaster) a produktu z Příkladu 8-R, byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno by L.C. 2000 s elucí s čistým EtOAc, potom mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2 Aceton (4:1 gradientově do 3:1). Rf = 0,39 a 0,34 (EtOAc).
$C_{22}H_{22}F_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost 460,44);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 461,0.
Vypočteno pro $C_{22}H_{22}F_2N_4O_5$: C, 57,39; H, 4,82; N, 12,17.
Nalezeno: C, 57,16; H, 4,88; N, 11,97.

Příklad 8-152

01.12.99

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-S) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 197-198°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (2:1 gradientově do 3:4). Rf = 0,23 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).

$C_{28}H_{34}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 528,60);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 528.

Vypočteno pro $C_{28}H_{34}F_2N_4O_4$: C, 63,62; H, 6,48; N, 10,60.

Nalezeno: C, 63,75; H, 6,63; N, 10,67.

Příklad 8-153

Syntéza 3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu 1 s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-S) byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1). Rf = 0,31 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).

$C_{27}H_{40}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 484,64):

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 484.

Vypočteno pro $C_{27}H_{40}N_4O_4$: C, 66,92; H, 8,32; N, 11,56.

Nalezeno: C, 66,86; H, 8,64; N, 11,41.

Příklad 8-154

Syntéza 3-[N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopropyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochlorid (příklad 8-5) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 190-191 °C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1 gradientově do 3:4) a a podruhé mžikovou chromatografií s elucí směsí EtOAc/toluen (7:3). Rf = 0,28 (EtOAc/toluen, 7:3).

$C_{25}H_{36}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 456,59) ;

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH +) 456,1.

Vypočteno pro $C_{25}H_{36}N_4O_4$: C. 65,77; H, 7,95; N, 12,27.

Nalezeno: C, 66,01; H, 8,03; N, 12,35.

Příklad 8-155

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-S-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(S-fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-T) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 186-187°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí

směsí CH_2Cl_2/EtOAc (7:1 gradientově do 4:1). Rf = 0,39 (CH_2Cl_2/EtOAc, 7:1).

$C_{33}H_{36}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 590,68):

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 590,0.

Vypočteno pro $C_{33}H_{36}F_2N_4O_4$: C, 67,10; H, 6,14; N, 9,49.

Nalezeno: C, 67,36; H, 6,38; N, 9,56.

Příklad 8-156

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-U) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 211-212°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1 gradientově do 2:3). Rf = 0,44 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).

$C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 524,57);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 524,1.

Vypočteno pro $C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$: C, 64,11; H, 5,76; N, 10,68.

Nalezeno: C, 64,07; H, 5,79; N, 10,49.

Příklad 8-157

Syntéza 3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-

dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochlorid (příklad 8-U) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1 gradientově do 2:3). Rf = 0,50 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).

$C_{27}H_{36}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 480,61);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 481,2 a (MH-) 479,2.

Vypočteno pro $C_{27}H_{36}N_4O_4$: C, 67,48; H, 7,55; N, 11,66.

Nalezeno: C, 67,33; H, 7,57; N, 11,37.

Příklad 8-158

Syntéza 3-(N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny (příklad P) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-U) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pěna. Vyčištění bylo provedeno L.C. 2000 s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1 gradientově do 1:2) a potom mžikovou chromatografií s elucí směsí 2:1 EtOAc/CH_2Cl_2.

Rf = 0,47 a 0,37 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:2).

$C_{27}H_{36}N_4O_5$ (molekulová hmotnost 496,61);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 497,2 a (MH-) 495,2

Vypočteno pro $C_{27}H_{36}N_4O_5$: C, 65,30; H, 7,31; N, 11,28.

Nalezeno: C, 65,01; H, 7,35; N, 11,28.

Příklad 8-159

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny Lancaster) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-V) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 194-195 °C). Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (2:1 gradientově do 3:2). Rf = 0,46 (CH_2Cl_2/EtOAc, 2:1).

$C_{30}H_{38}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 556,66);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 557,0 (MH-) 555,4.

Vypočteno pro $C_{30}H_{38}F_2N_4O_4$: C, 64,73; H, 6,88; N, 10,06.

Nalezeno: C, 64,45; H, 6,82; N, 10,08.

Příklad 8-160

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluormandelové kyseliny (Lancaster) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-V) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 116-126°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1 gradientově do 2:3). Rf = 0,54 a 0,40 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).

$C_{30}H_{38}F_2N_4O_5$ (molekulová hmotnost 572,66);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 573,4 (MH-) 571,6.

Vypočteno pro $C_{30}H_{38}F_2N_4O_5$: C, 62,92; H, 6,69; N, 9,78.

Nalezeno: C, 62,86; H, 6,54; N, 9,65.

Příklad 8-161

Syntéza 3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2, 4-dioxo 1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-V) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá amorfní pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (2:1 gradientově do 3:2). Rf = 0,29 (CH_2Cl_2/EtOAc, 2:1).
$C_{29}H_{44}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 512,70);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 513,6 (MH-) 511,6.
Vypočteno pro $C_{29}H_{44}N_4O_4$: C, 67,94: H, 8,65; N, 10,93.

Nalezeno: C, 68,18: H, 8,60; N, 10,68.

Příklad 8-162

Syntéza 3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny (příklad P) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-V) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 119-129°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1 gradientově do 2:3). Rf = 0,42 a 0,28 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).
$C_{29}H"N_4O_5$ (molekulová hmotnost 528,70);

01.12.99

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 529,2 (MH-) 527,4.
Vypočteno pro $C_{29}H_{44}N_4O_5$: C, 65,88; H. 8,39; N, 10,60.
Nalezeno: C, 65,56; H, 8,03; N, 10,35.

Příklad 8-163

Syntéza 3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Lancaster) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-W). byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 139-141 °C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1). Rf = 0,46 (CH_2Cl_2/EtOAc 1:1).
$C_{32}H_{26}F_2N_4O_4$ (molekulová hmotnost 568,59);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 569,2 (MH-) 567,4.
Vypočteno pro $C_{32}H_{26}F_2N_4O_4$: C, 67,60; H, 4,61: N, 9,85.
Nalezeno: C. 67,39: H. 4,66; N, 9,60.

Příklad 8-164

Syntéza 3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-IH-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-W) byla připravena uvedená sloučenina jako amorfní bílá pevná látka. Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:1). Rf = 0,44 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1).
$C_{31}H_{32}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 524,63);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 525,2 (MH-) 523,2.
Vypočteno pro $C_{31}H_{32}N_4O_4$: C, 70,97; H, 6,15; N. 10,68.
Nalezeno: C, 70,67; H. 5,98; N, 10,43.

Příklad 8-165

Syntéza 3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino 2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu

Podle dříve uvedeného obecného postupu I s použitím cyklopentyl-α-hydroxyoctové kyseliny (příklad P) a 3-(L-alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin hydrochloridu (příklad 8-W) byla připravena uvedená sloučenina jako bílá pevná látka (teplota tání = 139-149°C). Vyčištění bylo provedeno mžikovou chromatografií s elucí směsí CH_2Cl_2/EtOAc (1:2). Rf = 0,50 a 0,39 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:2).
$C_{31}H_{32}N_4O_5$ (molekulová hmotnost 540,63);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 541,2 (MH-) 539,6.
Vypočteno pro $C_{31}H_{32}N_4O_5$: C, 68,87; H, 5,97; N, 10,36.
Nalezeno: C, 68,87; H, 5,88; N, 10,15.

Příklad 8-166

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Podle dříve uvedeného obecného postupu A s použitím N-(3,5-difluorfenylacetyl)L-alaninu (příklad B) a 3-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (připraven podle postupu popsaného v Bock M. G.; DiPardo, R. M.; Evans, B. E. ; Rittle, K. E. ; Veber, D. F. ; Freidinger, R. M. ; Hirshfield, J. ; Springer, J. P. J. Org. Chem. 1987, 52, 3232) byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s teplotou tání 152-160°C.

01.12.99

Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (Rf = 0,15 in 50% ethylacetát/hexan) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,70 (t, J=7,2; 7,2, 1H); 7,4 (m, 9H); 6,83 (d, J=5,5, 2H); 6,7 (m, 1H); 6,50 (d, 1=7,1, 1H); 5,44 (dd, 2,8, 4,9, 2,8, 1H); 4,7 (m, 1H); 3,53 (s, 2H); 3,45 (s, 3H); 1,46 (dd, J=4,4, 2,2, 4,9. 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 172,9, 167,8, 138,3, 133,4, 127,7, 126,5, 126,3, 125,4, 123,9, 120,3, 117,2, 108,1, 107,8, 98,4, 63,0, 44,7, 40,1. 38,4, 30,9, 14,5, 14,1.

$C_{27}H_{24}F_2N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 490);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 491.

Uvedená sloučenina byla znovu rozpuštěna s použitím Daicel chirální kolony (2 x 25 cm, ID x L) (normální fáze polysacharidového typu; velikost částic 10 μm). S použitím gradientové eluce se směsí 40% isopropanol/hexan (rychlost proudění 4 ml /min po dobu 35 minut), následované 20% isopropanol/hexan (3 ml /min), byly získány isomer 1 a isomer 2 s retenčními časy 27,5 a 36,4 minut, v uvedeném pořadí.

Příklad 8-167

Syntéza 3-(N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl)amino-5H-pyrrolo[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-onu

5H-pyrrol[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-on (CAS No. 63743-03-3) byl methylován s použitím obecného postupu 8-I, aminován azidovým přesunem s použitím obecného postupu 8-D a redukcí azidu s použitím obecného postupu 8-F, a spojen s L-Boc-alaninem (Sigma) s použitím obecného postupu D. Boc skupina byla potom odstraněna s použitím obecného postupu 8-N a diastereomery byly odděleny LC chromatografií. Každý isomer

byl samostatně spojen s (S)-(+)-3,5-difluormandelová kyselina (příklad L) s použitím obecného postupu D čímž byla získána uvedená sloučenina .

Isomer 1:

Teplota tání = 239-240°C.

Molekulová hmotnost = 469,1687; exaktní

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 469,1693.

Optická otáčivost : [α] = -121,18° @ 589 a -540,33° @ 365 (c =1. MeOH).

Isomer 2:

Teplota tání = 144-145°C.

Molekulová hmotnost = 469,1687; exaktní

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 469,1687.

Optická otáčivost : [α] = +64,66° @ 589 a +255,03 ° @ 365 (c =1, MeOH).

S použitím následujících postupů byly připraveny další dále uvedené meziprodukty a provedeny další příklady.

Obecný postup C-A

Do 4 ml nádoby obsahující 60-100 mg (0,06-0,1 mmol) polymerně vázaného 1-(1-pyrolidinylpropyl)-3-ethyl karbodiimid bylo přidáno 2 ml a 0,015 mM základního roztoku vstupního materiálu 1 DMF/chloroform a 1 ml 0,0148 mM základního roztoku vstupního materiálu 2 v chloroformu . Vzniklý kal byl protřepáván po dobu 48 h a zfiltrován. Filtrovací pryskyřice byla promyta chloroformem a filtrát byl koncentrován do sucha pod vakuem. Všechny produkty a čištění byly detekovány a ověřovány HPLC s použitím UV detekce a IEX MS. Vzorky byly podrobeny testování bez dalšího čištění.

01.12.99

Obecný postup C-B

Do 4 ml nádobky bylo přidáno 840 µl 0,05 mM základního roztoku vstupního materiálu 1 v DMF/chloroformu. 100 µl 0,21 mM základního roztoku vstupního materiálu 2 v chloroformu a 100 µl 0,63 mM základního roztoku 1-(3-dimethyl-aminopropyl)-3-ethylkarbodiimid v chloroformu. Reakční směs byla ponechána v klidu 48 h, a potom byla koncentrována a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml směsi 10% metanol/methylenchlorid. Tento roztok byl potom zfiltrován přes předem promytou (metanol) 500 mg SCX kolonu (Varian Sample Preparation; Harbor City California) s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 20% metanol/methylenchloridu a potom zfiltrován přes filtr se silikagelem (100 mg, Varian Sample Preparation). Spojené filtráty byly koncentrovány za sníženého tlaku a surový produkty byly podrobeny testování bez dalšího čištění . Struktura produktů a čistota byly potvrzeny HPLC a IEX MS.

Obecný postup C-C

Do 4 ml nádobky bylo přidáno 540 µl 0,05 mM základního roztoku vstupního materiál 1 v DMF/chloroform, 100 µl 0,44 mM základního roztoku vstupního materiál 2 v chloroformu a 100 µl 0,38 mM základního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu v chloroformu. Poté co byla reakční směs ponechána v klidu 48 h, potom byla koncentrována a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml roztoku 10% metanol/methylenchlorid. Tento roztok byl potom zfiltrován přes předem promytou (metanol) 500 mg SCX kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla.Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek

byl rozpuštěn v 20% metanol/methylenchloridu a zfiltrován přes silikagel (100 mg, Varian Sample Preparation). Spojený filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a surové produkty byly podrobeny testování bez dalšího čištění. Struktura produktů a čistota byly potvrzeny HPLC a IEX MS.

Obecný postup C-D

Do 4 ml nádobky bylo přidáno 540 µl 0,05 mM základního roztoku vstupního materiál 1 v DMF / chloroform, 100 µl a 0,44 mM základního roztoku výchozího materiálu 2 v chloroformu, 100 µl 0,38 mM základního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu v chloroformu a 100 µl 0,38 mM základního roztoku PP-HOBt v DMF. Reakční směs byla ponechána v klidu r 48 h, potom byla koncentrována a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml 10% roztoku metanol/methylenchlorid. Tento roztok byl potom zfiltrován přes předem promytou (metanol) 500 mg SCX kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 20% metanol/methylenchlorid a zfiltrován přes vrstvu silikagelu (100 mg, Varian Sample Preparation). Spojené filtráty byly koncentrován za sníženého tlaku a surové produkty byly podrobeny testování bez dalšího čištění. Struktura produktu a čistota byly potvrzeny by HPLC a IEX MS.

Obecný postup C-E

Do 4 ml nádobky bylo přidáno 870 µl 0,05 mM základního roztoku vstupního materiál 1 in DMF/chloroform, 1000 µl a 0,05 mM základního roztoku výchozího materiálu 2 v chloroformu , 1000 µl a 0,05 mM základního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu v chloroformu a 100 µl

01.12.99

a 0,48 mM základního roztoku HOBt v DMF. Reakční směs byla ponechána v klidu 48 h, potom byla koncentrována ae zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml roztoku 10% metanol/methylenchloridu. Tento roztok byl potom zfiltrován přes předem promytou (metanol) 500 mg SCX kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Filtrát byl koncentrován pod proudem dusíku na přibližně 1/3 svého původního obejmu a prošel přes vrstvu (200 mg) AG 1-8x anion vyměňující pryskyřice (BioRad; Hercules, California: kolony byly předem promyty 1N NaOH, vodou a metanolem) s použitím dalších 6 ml roztoku 10% metanol/methylenchloridu. Výsledný filtrát byl koncentrován pod vakuem a surové produkty byly podrobeny testování bez dalšího čištění . Struktura produktů a čistota byla potvrzena HPLC a IEX MS.

Obecný postup C-F

Výchozí materiál 1 (9,1 uL. 0,109 mmol) byl přidán opatrně do směsi výchozího materiálu 2 (22,5 mg, 0,054 mmol) a piperidinylmethylpolystyrenu (45 mg, 3,6 mmol/g (Fluka)) v 1 ml methylenu. Směs byla protřepávána 80 h při teplotě okolí a potom na ni bylo působeno methylisokyanátpolystyrenem (100 mg, 1,0 mmol/g (Novabiochem)) po dobu r 24 h s protřepáváním. Reakční směs byla zfiltrována a pryskyřice byla promyta methylenchloridem. Surový produkt byl převedena na 500 mg SCX iontově výměnnou kolonu (Varian Sample Preparation), promytou 3X 3 ml metanolu a potom byl eluován 4 ml 2 M amoniummetanolu. Další čištění konečného produktu bylo provedeno s použitím semi-preparativní HPLC (0-100% acetonitril (0,08 % TFA)/voda (0,1 % TFA); 25 ml /min. ; $20X_50$ ODS-A kolona), čímž bylo získáno 17 mg konečného produktu ve formě skoro bílé pěny.

NMR data byla následující:
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8 1,45-1,65 (m, 3 H), 1,70-2,00 (m, 4 H), 2,55-2,80 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 3,50 (s, 3H), 4,65-4,80 (m, 1H), 5,45-5,55 (m, 1H), 7,20-7,80 (m, 11H).

Obecný postup C-G

Do 4 ml nádobky obsahující 0,03 mmol vstupního materiálu 2 bylo přidáno 100 µl 0,25 mM základního roztoku vstupního materiálu 1 v chloroformu , 100 µl a 0,3 mM základního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimidu v chloroform a 100 µl a 0,3 mM základního roztoku HOBt v DMF. Reakční směs byla ponechána v klidu 48 h, potom byla koncentrována a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml roztoku 10% metanol/methylenchloridu. Tento roztok byl potom zfiltrován přes předem promytou (metanol) 500 mg SCX kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Filtrát byl koncentrován pod proudem dusíku na přibližně 1/3 svého původního obejmu a prošel přes vrstvu (200 mg) AG 1-8x anion vyměňující pryskyřice (BioRad; Hercules, California: kolony byly předem promyty 1N NaOH, vodou a metanolem) s použitím dalších 6 ml roztoku 10% metanol/methylenchloridu. Výsledný filtrát byl koncentrován pod vakuem a surové produkty byly podrobeny testování bez dalšího čištění . Struktura produktů a čistota byla potvrzena HPLC a IEX MS.

Obecný postup C-H

Meziprodukty uvedené v Tabulce C-1 (tj. výchozí materiál 2) byly paralelně připraveny s použitím následujících postupů.

Stupeň A: Do roztoku 3-(terc.-butoxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (CA No. 125:33692: 100 mg, 0,28 mmol) v 1 ml bezvodého DMF byl přidán 600 µl roztok 0,5 M bis(trimethylsilyl)amidu draselného (0,30 mmol) toluenu. Okamžitě byl jedné dávce přidán alkylhalogen (0,56 mmol; jak je uvedeno v tab. C-I) a reakční směs byla ponechána v klidu přes noc. Pokud byl použit alkylchlorid, byl do reakční směsi přidán 1 ekvivalent jodidu sodného. Po koncentrování za sníženého tlaku byl surový reakční zbytek rozdělen mezi methylenchlorid (2 ml) a vodný nasycený roztok hydrogenuhličitan (2 ml) a prošel přes kartridž 5 g Extralut QE (EM Science; Gibbstown, NJ) s použitím 10 ml methylenchloridu. Výsledný filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a surový produkt byl dále čištěn s použitím automatizované semi-preparativní HPLC (YMC 20 X 5O mm křemíková kolona; gradientová eluce; 0-5 % (5,5 min.), 5-20 % (3,5 min.). 20-100 % (2 min.), 100% (4 min.) ethylacetát/methylenchlorid, rychlost průtoku 25 ml /min.). Produkt poskytl předpokládaný pík M + 1 pomocí IEX MS a byl dál použit bez dalšího čištění a určení.

Stupeň B: Produkt získaný ve stupni Stupeň A byl rozpuštěn v 5 ml roztoku 15 % TFA/methylenchloridu a byl ponechán v klidu 16 h. Po zakoncentrování za sníženého tlaku, byla sůl TFA rozpuštěna v metanolu a převedena přímo na 1 g SCX kolonu. Kolona byla promyta 3 X 2 ml dávkami metanolu a produkt byl eluován z kolony s použitím 6 ml 2,0 M roztoku amoniak/metanol. Po zakoncentrování za sníženého tlaku byl produkt určen by 1EX MS a použit dále bez dalšího čištění .

Stupeň C: Do surového produktu získaného ve stupni B (1,05 ekv) bylo přidáno postupně 0,3 mM základního roztoku HOBt·H_2O (1,05 ekv..) v DMF, a 0,3 mM základního roztoku N-t-BOC-L-alaninu (1,0 ekv.) v THF a 0,3 mM základního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (1,05 ekv.) v THF. Reakční směs byla ponechána v klidu 24 h, potom byla koncentrována a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml roztoku 10 % metanol/methylenchloridu. Tento roztok byl potom zfiltrován přes předem promytou (metanol) 1 g SCX (Varian Sample Preparation) kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Pro Příklad C-V byla použita 1 g Si kolona (Varian Sample Preparation). Filtrát byl koncentrován pod proudem dusíku na zhruba 1/3 jeho původního objemu a potom prošel přes vrstvu AG 1-8x aniontově výměnné pryskyřice (500 mg) (BioRad; Hercules, California. Kolony byly předem promyty s 1N NaOH, vodou a metanol) s použitím dalších 10 ml metanol. Výsledný filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a surový produkt byl použit bez dalšího čištění po určení IEX MS.

Stupeň D: Surový produkt získaný ze stupně C byl rozpuštěn v 5 ml roztoku 15 % TFA/methylenchloridu a byl ponechán v klidu 16 h. Po zakoncentrování za sníženého tlaku byla sůl TFA rozpuštěna v metanol a převedena rovnou na 1 g SCX kolonu. Kolona byla promyta 3 X 2 ml dávkami metanolu a produkt byly vymyt z kolony s použitím 6 ml 2,0M roztoku amoniak/metanol. Po zakoncentrování za sníženého tlaku byl produkt určen IEX MS a použit bez dalšího čištění. Meziprodukty připravené podle tohoto postupu jsou uvedeny v tabulce C-A.

01.12.99

TABULKA C-A

Meziprodukty

Př.	Alkylhalogenid	Meziprodukt	MS
C-A	3-Fluorbenzylbromid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(3-fluorbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	431,1
C-B	Benzylbromid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	513,2
C-C	terc.Butylbenzylbromid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(4-terc.butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	469,2
C-D	2-Bromethylcyklohexan (Fairfield)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	433,2
C-E	1-Brom-3,3-dimethylbutan (Wiley)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	407,2
C-F	Methyl alfa-bromfenylacetat (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-metoxykarbonyl-1-fenyl-methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	471,2
C-G	1-bromo-2-ethylbutan (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	407,2
C-H	Bromomethylcyklohexan (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	419,2
C-I	2-(Bromethyl)benzen (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	427,2
C-J	3-(Brompropyl)benzen (K and K Laboratories)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	441,2

Př.	Alkylhalogenid	Meziprodukt	MS
C-K	N-(2-Bromethyl)ftalimid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	496,2
C-L	2-Fenylbenzyl bromid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	489,2
C-M	Tetrahydrofurfuryl bromid (Lancaster)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((2-tetrahydrofuranyl) methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	407,2
C-N	2-Brommethyl-1,4-benzodioxan (Acros)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(2-(1,4-benzodioxanyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	471,2
C-O	3-Brommethyl-5-chlorbenzo[b]thiofen (Maybridge)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((3-(5-chlorobenzo[b]thienyl))methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	503,1
C-P	1-Brompinakolon (Lancaster)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	421,1
C-Q	5-(Brommethyl)-benzofurazan (Maybridge)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	455,2
C-R	3-Fenoxypropyl bromid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	457,2
C-S	6-(Brommethyl)-2-(trifluormethyl)chinolin (Maybridge)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	533,2
C-T	1-brom-2-methylbutan (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	393,2
C-U	Ethylbromid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	351,2

01.12.99

Př.	Alkylhalogenid	Meziprodukt	MS
C-V	3-Pikolylchlorid hydrochlorid (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	414,1
C-W	1-(2-Chloracetyl)indolin (Maybridge)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2-(N-indolinyl)-ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	482,2
C-Y	4-(Chlormethyl)-3,5-dimethylisoxazol (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((4-(3,5-dimethyl)-isoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	432,2
C-Z	2-Bromethylmethyléter (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	381,2

OBECNÝ POSTUP C-I

Do 4 ml baňky obsahující 0,03 mmol výchozího materiálu 2 (z obecného postupu C-H) bylo přidáno 100 µl 0,25 mM zásobního roztoku výchozího materiálu 1 v chloroformu, 100 µl 0,3 mM zásobního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimidu v chloroformu a 100 µl 0,3 mM zásobního roztoku HOBt v DMF. Po ponechání v klidu po dobu 48 h, byla reakční směs zahuštěna a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml 10% metanol/methylenchloridového rozpouštědla. Tento roztok byl pak zfiltrován přes předem promytou (metanol) 500 mg SCX kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Kapalina, získaná jako filtrát byla zahuštěna v proudu dusíku na zhruba 1/3 původního objemu a pak ponechána procházet přes sloupec (200 mg) AG 1-8x aniontové iontoměničové pryskyřice (kolony byly předem promyty 1N NaOH, vodou a metanolem) pomocí dalších 6 ml 10% metanol/methylenchloridového rozpouštědla. Výsledný filtrát byl zahuštěn pod vákuem a surové produkty byly použity k testování bez dalšího čištění. Struktura produktu a čistota byly potvrzeny pomocí HPLC a IEX MS.

Příklad C-AA

Syntéza (S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **syntéza (S)-3-(N'-(terc.Butoxykarbonyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

K roztoku triethylaminu (519 µl, 3,8 mmol) a (S)-3-amino-5-fenyl-2-oxo-1,4-benzodiazepinu (1,0 g, 3,8 mmol) (příprava podle postupu M. G. Bock et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 3232-3239) v 100 ml bezvodého methylenchloridu při -20°C byl přidán N-Boc-L-fenylglycinfluorid (Carpino et al, J. Org. Chem. 1991, 56, 2611-2614) v jednom podílu. Poté byla reakční směs míchána po dobu 15 minut a zředěna nasyceným vodným hydrogenuhličitanem (10 ml). Vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně nasyceným vodným hydrogenuhličitanem, vodou a solankou a pak sušena nad síranem sodným. Čištění surového produktu pomocí silikagelové chromatografie (10-50% ethylacetát/hexan) poskytlo 1,3 g (69%) hygroskopické bílé pěny.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (br s, 9H), 3,41 (s, 3H), 5,30-5,45 (m, 2H), 5,75-5,95 (m, 1H), 7,15-7,75 (m, 15H).

IR ($CDCl_3$): 1709,7, 1676,6, 1489, 1166,3 cm^{-1}.

IEX MS (M+1): 498,0.

Stupeň B: **Syntéza (S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2onu**

01.12.99

(S)-3-(N'-(terc.Butoxykarbonyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (1,27 g, 2,55 mmol) byl přidán k 50 ml míchaného roztoku 15 % TFA v methylenchloridu v jednom podílu. Po hodinovém míchání, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek rozpuštěn v 100 ml methylenchloridu. Tento roztok byl promyt dvakrát nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, jednou solankou a pak sušen nad síranem sodným. Čištění surového produktu pomocí silikagelové sloupcové chromatografie na koloně (S-10% metanol/methylenchlorid) poskytlo 743 mg (73 %) velmi lehce zelené pěny.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 2,05 (br s, 1H), 3,45 (s, 3 H), 5,51 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 7,15-7,70 (m, 14 H), 8,60 (d, J = 830 Hz, 1H).

IR ($CDCl_3$): 1673,3, 1601,1, 1506,1 cm^{-1}. IEX MS (M + 1): 399,2.

Příklad C-AB

Syntéza

3-(L-Alaninyl)amino-2,3-dihydro-l(2-oxo-2-fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **syntéza 3-(Benzoxykarbonyl)amino-2,3 dihydro-1-(2-oxo-5-fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4benzodiazepin-2-onu**

K roztoku 3-(Benzoxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (Buck, M. G. et al, Tetrahedron Lett. 1987, 28. 939; 4,0 g, 10,4 mmol) v 40 ml bezvodého DMF při 0°C byl přidán terc.butoxid draselný (1,51 g, 13,5 mmol) v jednom podílu. Poté byla reakční směs míchána 20 minut a a-bromacetofenon (Lancaster; Windham, NH; 2,9 g, 14,6 mmol) byl

přidán. Poté byla reakční směs ohřáta na pokojovou teplotu nad 30 minut a pak rozpuštěna ve 100 ml vody a 200 ml methylenchloridu. Vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla extrahována vodou a sušena nad síranem sodným. Čištění surového produktu silikagelovou sloupcovou chromatografií na koloně (0-5 % ethylacetát/methylenchlorid) poskytlo 4,2 g (81 %) špinavě bílé pěny.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ= 5,16 (s, 2H), 5,34 (s, 2H). 5,50 (d. J = 8,33 Hz, 1H), 6,70 (d, 1 = 8,28 Hz, 1H), 7,20-7,70 (m, 12H), 7,91 (d, J = 7,54 Hz, 2H). IR ($CHCl_3$): 1706,04, 1685,3, 1505,9, 1489,1, 1450,3, 1244,7 cm^{-1}. IEX MS (M + 1): 504,3.

Stupeň B: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-l-(2-oxo-2fenylethyl)-S-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Roztok 3-(Benzoxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (3,7 g, 7,36 mmol) v 100 ml bezvodého methylenchloridu byl chlazen to 0°C pod dusíkem. Přes tento roztok byl pak probubláván proud bezvodého plynného HBr po dobu 1 h. Přívod probublávaného plynu pak byl odstraněn a reakční směs byla ohřáta na pokojovou teplotu pod dusíkem. Po míchání 1 h byla reakční směs zahuštěna pod vákuem a zbytek byl znovu rozpuštěn v 20 ml methylenchloridu. Surová HBr sůl produktu byla vysrážena z roztoku pomocí 300 ml bezvodého éteru a získána filtrací jako lehce žlutá pevná látka. Po promytí éterem byla pevná látka rozpuštěna v methylenchloridu a nasyceném hydrogenuhličitanu sodném. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla extrahována nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Spojené vodné vrstvy byly pak opět extrahovány dvakrát methylenchloridem. Spojené organické vrstvy byly extrahovány

jednou vodou a sušeny nad síranem sodným. Po zahuštění pod vákuem bylo získáno 2,27 g produktu ve formě oranžové pěny, která byla použita bez dalšího čištění.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR (300 MHz. $CDCl_3$):δ= 2,60 (br s, 2H), 4,72 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,10-7,70 (m, 12H), 7,91 (d, 1 = 7,60 Hz, 2H).
IEX MS (M+1): 370,2

Stupeň C: **Syntéza 3-(N'-(terc.Butoxykarbonyl)-L-alaninyl-D-amino-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

K roztoku HOBt-H,O (697 mg, 5,16 mmol). N,N-diisopropylethylaminu (900 µl, 5,16 mmol) a N-t-BOC-L-alaninu (975 mg, 5,16 mmol) v 20 ml bezvodého THF při 0°C byl přidán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimid hydrochlorid (EDCI; 986 mg, 5,16 mmol) v jednom podílu. Po míchání 5 minut byl přidán injekční stříkačkou roztok 3-amino-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzo-diazepin-2-onu (2,0 g, 5,43 mmol) v 20 ml bezvodého THF a reakční směs byla ohřáta na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Poté byla reakční směs zředěna 200 ml methylenchloridu, extrahována postupně 10% kyselinou citrónovou, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, vodou a solankou a pak sušena nad síranem sodným. Čištění surového produktu pomocí silikagelové chromatografie (10%-30% ethylacetát/methylenchlorid) poskytlo 2,59 g (93 %) bílé pěny.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ= 1,30-1,60 (m, 12H), 4,35 (br s, 1H), 5,00-5,50 (m. 3 H), 5,65-5,70 (m, 1H), 7,15-7,65 (m, 12H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H).
IR ($CHCl_3$): 1705,8, 1678,8, 1488,7, 1450,2, 1230,4, 1164,4 cm^{-1}.
IEX MS (M+1): 541,2.

Stupeň D: **Syntéza 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(2oxo-2-fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

3-(N'-(terc.Butoxykarbonyl)-L-alaninyl)amino-2, 3-dihydro- 1 -(2-oxo-2-fenylethyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (2,5 g, 4,63 mmol) byl přidán to 100 ml míchaného roztoku 15 % TFA/methylenchlorid jednom podílu. Po míchání 2 h, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 150 ml methylenchlorid. Tento roztok byl promyt dvakrát nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, jednou solankou a pak sušena nad síranem sodným. Čištění surového produktu pomocí silikagelové sloupcovou chromatografií na koloně (1-10% metanol/methylenchlorid) poskytlo 1,91 g (94%) titulní sloučenina as a bílé pěny.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ= 1,30-1,50 (m, 3 H), 1,80-2,20 (br s, 2H). 3,55-3,75 (m, 1H), 5,20-5,45 (m, 2H), 5,67 (t, J = 7,48 Hz, 1H). 7,207,65 (m, 12H), 7,90 (d, 1 = 7,7 Hz, 2H). 8,80 (dd, J, = 25,09 Hz, J, _ 8,33 Hz. 1H).

EX MS (M+1): 441,2.

Příklad C-AC

Syntéza 3-(L-Alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **Syntéza 3-(Benzoxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

01.12.99

K roztoku 3-(benzoxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4 benzodiazepin-2-on (3,7 g, 9,61 mmol) v 40 ml bezvodého DMF při 0°C byl přidán terc.butoxidem draselným (1,6 g, 14,4 mmol) v jednom podílu. Poté byla reakční směs míchána 20 minut a 4,4,4-trifluor-1-brombutan (Lancaster; Windham, NH; 2,6 g, 13,4 mmol) byl přidán. Poté byla reakční směs ohřáta na pokojovou teplotu nad 30 minut a pak rozpuštěna v 100 ml vody a 200 ml methylenchloridu. Vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla extrahována vodou a sušena nad síranem sodným. Čištění surového produktu silikagelovou sloupcovou chromatografií na koloně (0-3 % ethylacetát/methylenchlorid) poskytlo 1,52 g (32 %) n špinavě bílé pěny.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ= 1,50-2,10 (m, 4 H), 3,70-3,90 (m. 1H), 4,35-4,55 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,33 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,2-7,70 (m, 14 H).

IR ($CHCl_3$): 1720,4, 1683,0, 1604,8, 1505,5, 1451,1, 1323,9, 1254,5, 1148,4 cm^{-1}.

IEX MS (M+1): 496,3.

Stupeň B: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Roztok 3-(benzoxykarbonyl)amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (1,42 g, 2,87 mmol) v 50 ml bezvodého methylenchloridu byl chlazen to 0' C pod dusíkem. Tímto roztokem byl pomalu probubláván bezvodý plynný po dobu 1 hodiny. Vhánění pak bylo odstraněno a reakční směs byla ohřáta na pokojovou teplotu pod dusíkem. Po míchání po dobu 1 h byla reakční směs zahuštěna pod vákuem a zbytek byl znovu rozpuštěn v 10 ml methylenchloridu. Surová HBr sůl produktu byla vysrážena z roztoku pomocí 90 ml bezvodého éteru

a získána filtrací. Po promytí éterem byla HBr sůl rozpuštěna v methylenchloridu a nasyceném hydrogenuhličitanu sodném. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla extrahována nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Spojené vodné vrstvy byly pak opět dvakrát extrahovány methylenchloridem. Spojené organické vrstvy byly extrahovány jednou vodou a získaná směs byla sušena nad síranem sodným. Po zahuštění pod vákuem bylo získáno 1,06 g (100%) produktu ve formě bílé pěny, která byla dále používána bez dalšího čištění.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ= 1,60-2,10 (m. 4 H), 2,76 (br s, 2H). 3,75-3,85 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 7,20-7,70 (m. 9 H).

IEX MS (M+1): 362,1.

Stupeň C: **Syntéza 3-(N'-(terc.Butoxykarbonyl)-L-alaninyl)-amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4benzodiazepin-2-onu**

K roztoku HOBt-H_2O (373 mg, 2,76 mmol). N,N-di-isopropylethylaminu (481 µl, 2,76 mmol) a N-t-BOC-L-alaninu (522 mg, 2,76 mmol) v 10 ml bezvodého THF při 0°C byl přidán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimid hydrochloridu (EDCI; 527 mg, 2,76 mmol) v jednom podílu. Po míchání S minut. a roztok 3-amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (1,05 g. 2,91 mmol) v 10 ml bezvodého THF byl přidán via syringe a byla reakční směs ohřáta na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Poté byla reakční směs zředěna 100 ml methylenchloridu, extrahována postupně 10% kyseliny citrónové, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, vodou a solankou a pak sušena nad síranem sodným. Čištění surového produktu pomocí silikagelové chromatografie (10%-30% ethylacetát/methylenchlorid) poskytlo 1,28 g (83 %) bílé pěny.

01.12.99

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40-2,10 (m, 16 H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,30-4,55 (m, 2H), 5,10 (br s, 1H). 5,45-5,55 (m, 1H), 7,25-7,80 (m, 10H).

IR ($CDCl_3$): 1676,6, 1605,2, 1488,6, 1450,9, 1393,2, 1338,7, 1324,9, 1253,8, 1150,4 cm^{-1}.

IEX MS (M+1): 533,1.

Stupeň D: **Syntéza 3-(L-Alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

3-(N'-(terc.Butoxykarbonyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-(4,4,4trifluorbutyl)-S-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (1,21 g, 2,27 mmol) byl přidán do 50 ml míchaného roztoku 15 % TFA/methylenchloridu v jednom podílu. Po míchání po dobu 2 h, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 100 ml methylenchloridu. Tento roztok byl promyt dvakrát nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, jednou solankou a pak sušen nad síranem sodným. Čištění surového produktu pomocí silikagelové sloupcovou chromatografií na koloně (1-5% metanol/methylenchlorid) poskytlo 670 mg (68 %) lehce narůžovělou pěnu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60-2,20 (m, 7 H), 3,60-3,85 (m, 2H), 4,35-4,55 (m, 1H), 5,51 (dd, 1, = 8,36 Hz, J, = 2,48 Hz, 1H), 7,20-7,70 (m, 9 H), 8,80 (dd, J, = 27,73 Hz, J, = 8,34 Hz, 1H).

IEX MS (M+1): 433,2.

Příklad C-AD

Syntéza

3-(N'-(Chloracetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Roztok 3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (20,0 mg, 0,0595 mmol), α-chloracetyl chlorid (5,9 µl, 0,0744 mmol) a piperidinylmethyl polystyren (59,5 mg, 3,6 mmol/g (Fluka)) v 1 ml methylenchloridu byly třepány po dobu 20 minut, pak byl přidán aminomethyl polystyren (58 mg, 3,0 mmol/g (Advanced Chemtech)) a reakční směs byla třepána po dobu dalších 15 minut a zfiltrována. Odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku poskytlo 23,9 mg (98 %) surový produkt který byl použit bez dalšího čištění.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40-1,60 (m, 3 H), 3,40-3,6 (m, 3 H), 4,1 (s, 2H), 4,60-4,80 (m, 1H), 5,45-5,50 (m, 1H), 7,20-7,90 (m, 11H).

Pomocí postupů, naznačených shora, byly připraveny sloučeniny, uvedené v tabulce C-1.

Tabulka C-1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-1	3-(N'-(3,4-Methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on	3,4-Methylendioxyfenyl-octová kyselina (Aldrich)	3-(L-a1aninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-IH-1,4-benzodiazepin-2-on (Příklad 8-B)	C-A	498,8
8C-2	3-(N'-(2-Methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzo-diazepin-2-on	2-Methoxyfenoxy octová kyselina (Lancaster)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on (Příklad 8-B)	C-A	500,8
8C-3	3-(N'-(4-1sopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-lH-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Isopropylfenoxy octová kyselina (Lancaster)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (Příklad 8-B)	C-A	513,0
8C-4	3-(N'-(Ethoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on	Ethoxy octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on (Příklad 8-B)	C-A	422,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-5	3-(N'-(4-Fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fenoxyfenyloctová kyselina (Trans World)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	547,0
8C-6	3-(N'-(4-Etoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Etoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	501,1
8C-7	3-(N'-(2,5-Dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-Dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	514,8
8C-8	3-(N'-(3,5-Difluorbenzoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorbenzoová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	476,8
8C-9	3-(N'-(o-Tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	o-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	470,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-10	3-(N'-(3,3-Difenylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,3-Difenylpropionová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	545,0
8C-11	3-(N'-(3-Fenoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fenoxypropionová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	485,0
8C-12	3-(N'-(Indol-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Indol-3-octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	494,0
8C-13	3-(N'-(4-(Trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(Trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Maybridge)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	523,0
8C-14	3-(N'-((4-Methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(4-Methylfenoxy)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	485,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-16	3-(N'-(4-(Hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on	4-(Hydroxymethyl)fenoxyoctová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	500,8
8C-17	3-(N'-(2-Fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Fenoxyfenyloctová kyselina (Trans World)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1li-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	546,8
8C-18	3-(N'-(3-Fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on	3-Fenoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	547,0
8C-19	3-(N'-(3,4-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-dichlorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	539,2
8C-20	3-(N'-(4-Fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	489,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-21	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	424,8
8C-22	3-(N'-(Metoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Metoxyoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	409,0
8C-23	(S)-3-(N'-(Fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenoxyoctová kyselina (Aldrich)	(5)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	471,0
8C-24	(S)-3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	455,0
8C-25	(S)-3-(N'-(2-Fenoxybutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Fenoxymáselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	498,8

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-26	(S)-3-(N'-(3-Metoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Metoxyfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	501,0
8C-28	(S)-3-(N'-(4-Butoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Butoxyfenyloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	526,8
8C-29	(S)-3-(N'-(3-(2-Metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(2-Metoxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	498,8
8C-30	(S)-3-(N'-(4-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	472,8
8C-31	(S)-3-(N'-(Isopropoxylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isopropoxyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	436,8

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-32	(S)-3-(N'-(1-Fenyl-1H-tetrazol-5-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	l-Fenyl-1H-tetrazol-5-octová kyselina (Raap, R.Can.J.Chem. 1968, 46(13), 2255-61)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	523,0
8C-33	(S)-3-(N'-(3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionyl-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionová kyselina (Apin)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	513,2
8C-34	(S)-3-(N'-(3-Cyklopentylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Cyklopentylpropionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	461,0
8C-35	(S)-3-(N'-(2-Cyklopenten-1-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Cyklopenten-1-octová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1E1-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	445,0
8C-36	(S)-3-(N'-(2-Chlor-6-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Chlor-6-fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	507,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-37	(S)-3-(N'-(Cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklohexyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	461,0
8C-38	(S)-3-(N'-(2,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	491,2
8C-39	(S)-3-(N'-(Pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Pentafluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	561,0
8C-40	(S)-3-(N'-(3.5-Dimethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Dimethylfenoxyoctová kyselina (Sigma-Aldrich Rare Chemicals)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	498,8
8C-41	(S)-3-(N'-(4-Chlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Chlorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	489,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-42	(S)-3-(N'-(3-Chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Chlorfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	505,0
8C-43	(S)-3-(N'-(Benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzo[b]thiofen-3-octová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	511,2
8C-44	(S)-3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylmravenčí kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	468,8
8C-45	(S)-3-(N'-(3,5-Dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	515,0
8C-46	(S)-3-(N'-(2,5-Dimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-Dimethylfenyloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	483,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-47	(S)-3-(N'-(2,6-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,6-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	491,2
8C-48	(S)-3-(N'-(2,4-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	491,0
8C-49	(S)-3-(N'-(Mesitylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Mesityloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	497,0
8C-SO	(S)-3-(N'-(4-Bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Bifenyloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	531,2
8C-51	(S)-3-(N'-(3,4-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	491,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-52	(S)-3-(N'-(trans-Styrylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	trans-Styryloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	481,2
8C-53	(S)-3-(N'-(3-Benzoylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Benzoylpropionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	497,0
8C-54	(S)-3-(N'-(trans-3-Hexenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	trans-3-Hexenová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	433,2
8C-55	(S)-3-(N'-(Heptanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Heptanová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-111-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	449,0
8C-56	(S)-3-(N'-(3-(4-Methylfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Methylfenyl)propionová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	483,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-57	(S)-3-(N'-(3-(4-Chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Chlorfenyl)propionová kyselina (Trans World)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	503,0
8C-58	(S)-3-(N'-(3-Fenylbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fenylmáselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	483,2
8C-59	(S)-3-(N'-(4-(4-Metoxyfenyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(4-Metoxyfenyl)máselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	513,2
8C-60	(S)-3-(N'-(3-Metoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Monomethylsukcinát (3-Metoxykarbonylpropionová kyselina)(Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	451,0
8C-61	(S)-3-(N'-(4-Fenylbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fenylmáselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	483,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-62	(S)-3-(N'-(3-(Benzylthio)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Benzylthio)propionová kyselina (Sigma-Aldrich Rare Chemicals)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	515,2
8C-63	(S)-3-(N'-(3-Methylpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Methylpentanoová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	435,2
8C-64	(S)-3-(N'-(6-Metoxykarbonylheptanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Korková kyselina monomethylester (6-Metoxykarbonylheptanová kyselina)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	507,0
8C-65	(S)-3-(N'-(2-Indanylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Indanyloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-B	495,0
8C-66	(S)-3-(N'-(4-Metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(5)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	485,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-67	(S)-3-(N'-(o-Chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	o-Chlorfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	505,0
8C-68	(S)-3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	461,0
8C-69	(S)-3-(N'-(3-(Trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Marshallton)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	523,0
8C-70	(S)-3-(N'-(p-Tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	p-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	469,0
8C-71	(S)-3-(N'-(2,6-Difluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,6-Difluormandelová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	448,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-72	(S)-3-(N'-(-(4-Metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Metoxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	499,0
8C-73	(S)-3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-I1-i-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	491,0
8C-74	(S)-3-(N'-(m-Tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	m-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	469,0
8C-75	(S)-3-(N'-(3-Ffuorofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	473,0
8C-76	(S)-3-(N'-(4-Chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Chlorfenoxyoctová kyselina (Grand Island Biological Company)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	505,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-77	(S)-3-(N'-(2-Naftylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Naftyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	505,2
8C-78	(S)-3-(N'-(3-Chlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Chlorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(5)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	489,2
8C-79	(S)-3-(N'-(3-Methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Methylfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	485,2
8C-80	(S)-3-(N'-(3,4-Methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-Methylendioxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	499,0
8C-81	(S)-3-(N'-(2-Metoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Metoxyfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	501,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-82	(S)-3-(N'-(4-Isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Isopropylfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	513,2
8C-83	(S~3-(N'-(4-Fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fenoxyfenyloctová kyselina (Trans World)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	547,0
8C-84	(S)-3-(N'-(Fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenylmerkaptooctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	487,2
8C-85(~	(S)-3-(N'-(4-Etoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Etoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	499,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-86	(S)-3-(N'-(2,5-Dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-Dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	515,0
8C-87	(S)-3-(N'-(o-Tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	o-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	469,0
8C-88	(S)-3-(N'-(3,3-Difenylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,3-Difenylpropionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1)-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	545,3
8C-89	(S)-3-(N'-(3-Fenoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fenoxypropionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	485,4
8C-90	(S)-3-(N'-(Indol-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Indol-3-octová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	494,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-95	(S)-3-(N'-(4-Fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	489,2
8C-96	(S)-3-(N'-(2,4-Dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4-Dichlorfenyloctová kyselina (Fairfield)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	523,0
8C-97	(S)-3-(N'-((Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	425,0
8C-98	(S)-3-(N'-(4-Fluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fluormandelová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	489,0
8C-99	(S)-3-(N'-(4-Thionaftenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Thionaftenoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	511,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka I	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-91	(S)-3-(N'-(4-(Trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(Trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Maybridge)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	523,0
8C-92	(S)-3-(N'-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenylacetyl-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	591,0
8C-93	(S)-3-(N'-(2-Fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Fenoxyfenyloctová kyselina (Trans World)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	547,0
8C-94	(S)-3-(N'-(3-Fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fenoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	547,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-100	(S)-3-(N'-(Metoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Metoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	409,0
8C-101	(S)-3-(N'-(Etoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Etoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	422,8
8C-102	(S)-3-(N'-(3-Indolpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Indolpropionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	508,2
8C-103	(S)-3-(N'-(3-(2-Chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(2-Chlorfenyl)propionová kyselina (Trans World)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-ben2odiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	503,0
8C-104	(S)-3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	407,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS.
8C-105	(S)-3-(N'-(Hexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	1-hexanová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	435,0
8C-106	(S)-3-(N'-(5-Fenylpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-Fenylvalerová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	497,0
8C-107	(S)-3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyljamino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	489,2
8C-108	(S)-3-(N'-(4-Nitrofenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Nitrofenoxyoctová kyselina (Apin)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	516,2
8C-109	(S)-3-(N'-(3-(3-Metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(3-Metoxyfenyl)propionová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	499,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-110	(S)-3-(N'-(5-Methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-Methylhexanoová kyselina (Pfalz and Bauer)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	449,0
8C-111	(S)-3-(N'-(Hydrocinnamoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	hydroxyskořicová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	469,0
8C-112	(S)-3-(N'-(Oktanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Oktanová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	463,2
8C-113	(S)-3-(N'-(3-(3-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(3-Hydroxyfenyl)propionová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	485,2
8C-114	(S)-3-(N'-(3-(4-Hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Hydroxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	485,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-115	(S)-3-(N'-(3,4,5-Trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4,5-Trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	509,0
8C-116	(S)-3-(N'-(5-Hydantoinacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-Hydantoinoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	477,0
8C-117	(S)-3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	447,0
8C-118	(S)-3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	475,0
8C-119I	(S)-3-(N'-(2-Methyl-3-Benzofuranacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Methyl-3-Benzofuranyloctová kyselina (Maybridge)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	509,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-120	(S)-3-(N'-(Propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	393,0
8C-121	(S)-3-(N'-(Cyklopropylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopropyloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	419,0
8C-122	(S)-3-(N'-(3-Metoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Metoxypropionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	423,2
8C-123	(S)-3-(N'-(5-(Thienyl)pentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-(Thienyl)pentanoová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	503,0
8C-124	(S)-3-(N'-(3-(4-Fluorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Fluorfenyl)propionová kyselina (Trans World)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	487,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-125	(S)-3-(N'-(3-(4-Fluorfenoxy)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Fluorfenoxy)-propionová kyselina (Maybridge)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	503,0
8C-126	(S)-3-(N'-(2-Norbornanacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Norborrnanoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	473,0
8C-128	(S)-3-(N'-(2,3-Difluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,3-Difluormandelová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	507,0
8C-129	(S)-3-(N'-(3-Pentenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Pentenová kyselina (Fluka)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	419,0
8C-130	(S)-3-(N'-(4-(2,42dichlorfenoxy)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl 5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2,4-dichlorfenoxy)-máselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B	C-C	567

Příklad č.	Sloučenina-	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	GenralProcedure	MS
8C-131	(S)-3-(N'-(2,3-Dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1I-I-1,4-benzodiazepin-2-on	2,3-Dichlorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amirtb-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	539,2
8C-133	(S)-3-(N'-(2-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	473,0
8C-135	(S)-3-(N'-(2-Nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	499,8
8C-136	(S)-3-(N'-(4-(Hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(Hydroxymettyl)fenoxyoctová kyselina (Sigma)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	501,0
8C-137	(S)-3-(N'-(2-Fluor-3-(trilluoromethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Fluor-3-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)-	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)_--	C-C	541,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-138	(S)-3-(N'-(2,4,6-Trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-Trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	509,0
8C-139	(5)-3-(N'-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fluor-2-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	541,0
8C-140	(S)-3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	461,0
8C-141	(S)-3-(N'-(2-Fluor-4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Fluor-4-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	541,0
8C-142	(S)-3-(N'-(4-Bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	533,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-143	(S)-3-(N'-(3-(4-Fluorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Fluorbenzoyl)propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	515,0
8C-144	(Sy3-(N'-((2-Methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(2-Methylfenoxy)octová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	485,2
8C-145	(S)-3-(N'-(4-Metoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Metoxyfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	501,0
8C-146	(S)-3-(N'-(3-(Fenylsulfonyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Fenylsulfonyl)propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	531(M-1)

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-147	(S)-3-(N'-(2-Metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	485,2
8C-148	(S)-3-(N'-(2-Bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	535,0
8C-149	(S)-3-(N'-(p-Isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	p-Isopropylfenyloctová kyselina (Lancaster)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	497,0
8C-150	(S)-3-(N'-(4-Pentenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1fl-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Pentenoová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	419,0
8C-151	(S)-3-(N'-(4-Hydroxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Ilydroxyfenoxyoctová kyselina (Acros)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	487,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-152	(S)-3-(N'-(4-Oxopentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Levulinová kyselina (4-Oxopentanoová kyselina)(Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	433,1(M-1)
8C-153	(S)-3-(N'-(2-Hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Hydroxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-D	471,0
8C-154	(S)-3-(N'-(3,4-Dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-Dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	515,0
8C-155	(S)-3-(N'-(3-(4-Metoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Metoxybeiuoyl)propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1Ii-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	527,0
8C-156	(S)-3-(N'-(Thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Thiofen-3-octová kyselina (Acros)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	461,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-157	(S)-3-(N'-(6-Fenylhexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	6-Fenylhexanoová kyselina (Avocado)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	511,2
8C-158	(S)-3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	420,8
8C-159	(S)-3-(N'-(2,3,5-Trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,3,5-Trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	508,8
8C-160	(S)-3-(N'-(2,4,5-Trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,5-Trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	509,0
8C-161	(S)-3-(N'-(1-Adamantanacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	1-Adamantanoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on(Examto8-B)	C-C	513,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-162	(5)-3-(N'-(Cyklohexanpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklohexanpentanoová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-C	503,0
8C-163	(S)-3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1tiI-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	523,0
8C-164	(S)-3-(N'-(3-(Trifluormethyl)fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Marshallton)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	585,0
8C-165	(S)-3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	553,0
8C-166	(S)-3-(N'-(m-Tolylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	m-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	531,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka I	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-167	(S)-3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	535,2
8C-168	(S)-3-(N'-(3-Bromfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	595,2
8C-169	(S)-3-(N'-(3-Chlorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Chlorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	551,2
8C-170	(S)-3-(N'-(3,4-Methylendioxyfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-Methylendioxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	561,2
8C-171	(S)-3-(N'-(Fenylmerkaptoacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenylmerkaptooctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	549,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-173	(S)-3-(N'-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenylacetyl-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	653,0
8C-174	(S)-3-(N'-((Methylthio)acetyl)-L-fenylglycinyljamino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	487,2
8C-175	(S)-3-(N'-(Fenoxyacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenoxyoctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	533,0
8C-176	(S)-3-(N'-(Fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	517,2
8C-177	(S)-3-(N'-(Cyklohexylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklohexyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	523,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-178	(S)-3-(N'-(2,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	553,0
8C-179	(S)-3-(N'-(Benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzo[b]thiofen-3-octová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	573,2
8C-180	(S)-3-(N'-(benzoylformyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	531,2
8C-181	(S)-3-(N'-(2,6-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,6-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	553,0
8C-182	(S)-3-(N'-(2,4-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	553,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	'Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-183	(S)-3-(N'-(3,4-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	553,0
8C-184	(S)-3-(N-(Butyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1I-I-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	469,0
8C-185	(S)-3-(N'-(Heptanoyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1I-1-1,4-benzodiazepin-2-on	Heptanoová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	511,2
8C-186	(S)-3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	551,0
8C-187	(S)-3-(N'-(5-Methyltexanoyl)-L_-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-Methylhexanoová kyselina (PfaltzandBauer)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	511,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-188	(S)-3-(N'-(liydrocinnamyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	I~ydrocinnamová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	531,2
8C-189	(S)-3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	509,2
8C-190	(S)-3-(N'-(Propionyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Propionová kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-lH-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	455,0
8C-191	(S)-3-(N'-(3,4,5-Trifluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1I~-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4,5-Trifluorfenyloctová kyselina (Pluorochem)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	571,0
8C-192	(S)-3-(N'-(4-Fenylbutyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Fenylmáselná kyselina (Aldrich)	(S)-3-(L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AA)	C-C	545,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-193	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-lI-l-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	557,2
8C-194	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	565,2
8C-195	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazo1yl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI-1)	C-E	468,1
8C-196	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-11-1-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	495,1
8C-197	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-~on (příklad 8-F)	C-E	529,1 531,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-198	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-lI-I-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	467,1
8C-199	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-I-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	467,2
8C-200	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	557,1 559,1
8C-201	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	527,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-202	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	587,2
8C-203	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1=(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	595,2
8C-204	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazo1yl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	498,1
8C-205	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	525,2
8C-206	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	559,1 561,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-207	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	497,1
8C-208	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	497,2
8C-209	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	587,1 590,1
8C-210	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	557,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-211	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl))-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	569,2
8C-212	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	577,2
8C-213	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	480,1
8C-214	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	507,2
8C-215	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)___	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	541,1, 543,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-216	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	479,1
8C-217	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyh1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	479,2
8C-218	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-?-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	571,1 573,1
8C-219	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	539,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2.	Obecný postup	MS
8C-220	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-lH-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L.-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	521,2
8C-221	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-ohenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	529,2
8C-222	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	432,1
8C-223	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	459,1
8C-224	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	493,1 495,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-225	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	431,1
8C-226	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	431,2
8C-227	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	521,1 523,1
8C-228	3-(N'-(Methylthio)acetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	(Methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	491,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-229	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	551,2
8C-230	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	559,5
8C-231	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	462,2
8C-232	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	489,2
8C-233	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	523,1525,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-234	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	461,1
8C-235	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	461,2
8C-236	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	553,1, 554,1
8C-237	3-(N'-(Fenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	521,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-238	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-irifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	565,2
8C-239	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-I-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	573,2
8C-240	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	476,1
8C-241	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	503,1
8C-242	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	537,1539,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-243	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	475,1
8C-244	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	475,2
8C-245	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	567,1,568,1
8C-246	3-(N'-(Benzoylformyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	535,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-247	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-l-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	503,2
8C-248	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	511,2
8C-249	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	414,1
8C-250	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	441,2
8C-251	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	475,1; 477,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-252	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	413,1
8C-253	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	413,2
8C-254	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	503,1,506,1
8C-255	3-(N'-(Butyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	473,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-256	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-'rhienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-irifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	585,2
8C-257	3-(N'-(4-(2-`Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1;(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	593,2
8C-258	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-ihiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	496,1
8C-259	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	523,2
8C-260	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	557,1 559,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-261	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	495,1
8C-262	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	495,2
8C-263	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	585,1 587,1
8C-264	3-(N'-(4-(2-Thienyl)butyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4-(2-Thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	555,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-265	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	543,3
8C-266	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-r-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	551,3
8C-267	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	454,2
8C-268	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	481,2
8C-269	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	515,2517,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-270	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	453,1
8C-271	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl:1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	453,3
8C-272	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	543,1, 546,1
8C-273	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-F)	C-E	513,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-274	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	571,2
8C-275	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	579,2
8C-276	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	482,1
8C-277	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	509,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-278	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1I-I-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	543,1 545,1
8C-279	3-(N'-(3-,(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	481,1
8C-280	3-(N'-(3-(Trifluorethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	481,2
8C-281	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	573,1 574,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-282	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-I,5-benzodiazepin	3-(Trif7uoromethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	541,3
8C-283	3-(N'-(4,4,4-Trifluor9butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	557,2
8C-284	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	565,2
8C-285	3-(N'-(4,4,4-TriIluorobutyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	468,1
8C-286	3-(N'-(4,4,4-Trifluor.butyryl)-L-alaninyl)amino-7-ch(oro-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1N-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	495,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-287	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-l,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	529,1,531,1
8C-288	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáslná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	467,1
8C-289	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	467,2
8C-290	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)I	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	559,1,560,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-291	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	527,3
8C-292	3-(N'-(Isovalery()-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	517,2
8C-293	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	525,3
8C-294	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	428,2
8C-295I	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-11,4-benz,odiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	455,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-296	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	489,1,49I,1
8C-297	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	427,1
8C-298	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	427,2
8C-299	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	519,1,520,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-300	3-(N'-(Isovaleryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Isovalerová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	487,3
8C-301	3-(N'-(L-aleha-Hydroxylsokaproyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	547,3
8C-302	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	555,3
8C-303	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	458,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-304	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	485,2
8C-305	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	519,1521,1
8C-306	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	457,1
8C-307	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-Hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	457,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-308	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-llydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	549,1550,2
8C-309	3-(N'-(L-alfa-Hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	L-alfa-Hydroxylsokapronová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-V)	C-E	517,3
8C-310	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AC)	C-E	567,2
8C-311	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AB)	C-E	575,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-312	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AH)	C-E	478,1
8C-313	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-C)	C-E	505,2
8C-314	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-F)	C-E	539,1,541,1
8C-315	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(N'-(L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-lH-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AI)	C-E	477,1
8C-316	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-G)	C-E	477,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-317	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-D)	C-E	567,1,569,1
8C-318	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fluorbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fluorbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-A)	C-G	585,1
8C-319	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-B)	C-G	567,1
8C-320	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-tert-butylbenzyl)-1I-l-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-tert-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-C)	11	623,2
8C-321	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad .C-D)	C-G	587,2

Příklad č..	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-327	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-J)	C-G	595,2
8C-328	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-K)	C-G	650,1
8C-329	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-L)	C-G	643,2
8C-330	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((2-tetrahydrofuranyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((2-tetrahydrofuranyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-M)	C-G	561,1
8C-331	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(1,4-benzodioxanyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(1,4-benzodioxanyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-N)	C-G	625,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-322	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-E)	C-G	561,2
8C-323	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-)-(I-metoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-metoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-F)	C-G	625,1
8C-324	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-G)	C-G	561,2
8C-325	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-H)	C-G	573,2
8C-326	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-lH-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-I)	C-G	581,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-332	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((3-(5-chlorbenzo[b]thienyl))methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-O)	C-G	657,1
8C-333	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L.-alaninyl)amino5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-P)	C-G	575,1
8C-334	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Q)	C-G	609,1
8C-335	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-R)	C-G	611,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-336	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylquinolinyl)methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylquinolinyl)methy1)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-S)	C-G	686,1
8C-337	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-T)	C-G	547,2
8C-338	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-U)	C-G	505,1
8C-339	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-V)	C-1	568,1
8C-340	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2-(N-indolinyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-oxa-2-(N-indolinyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-W)	C-G	676,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-341	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((4-(3,5-dimethyl)isoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Y)	C-G	586,1
8C-342	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Z)		
8C-343	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-B)	C-G	523,2
8C-344	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-tert-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-tert-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-C)	C-G	579,2
8C-345	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-D)	C-G	543,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-346	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-E)	C-G	517,2
8C-347	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-L)	C-G	475,2
8C-348	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-metoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-metoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-F)	C-G	581,2
8C-349	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-G)	C-G	517,2
8C-350	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-H)	C-G	529,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-351	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-I)	C-G	537,2
8C-352	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-J)	C-G	551,2
8C-353	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-K)	C-G	606,2
8C-354	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-L)	C-G	599,2
8C-355	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorobenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-O)	C-G	613,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-356	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-P)	C-G	531,2
8C-357	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Q)	C-G	565,2
8C-358	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-R)	C-G	567,2
8C-359	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylquinolinyl)methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylquinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-S)	C-G	642,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-360	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-L)	C-G	487,2
8C-361	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-T)	C-G	503,2
8C-362	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-U)	C-G	461,2
8C-363	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Y)	C-G	542,2
8C-364	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on--	Cyklopentyloctová kyselina .(Aldrich)--	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on- (příklad 8-L)	C-G	475,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-365	3-(N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Z)	C-G	491,2
8C-366	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-B)	C-G	537,1
8C-367	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-tert-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-tert-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-C)	C-G	593,2
8C-368	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1;4-benzodiazepin-2-on (příklad C-D)	C-G	557,2
8C-369	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-E)	C-G	531,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-370	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-L)	C-G	489,1
8C-371	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-metoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(I-metoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-F)	C-G	595,1
8C-372	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-G)	C-G	531,2
8C-373	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-H)	C-G	543,2
8C-374	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-J)	C-G	565,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-379	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-R)	C-G	581,1
8C-380	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5.fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylquinolinyl)methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylquinolinyl)methy1)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-S)	C-G	656,1
8C-381	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-L)	C-G	501,1
8C-382	3-(N'-(4,4,4-'1'rifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-T)	C-G	517,2
8C-383	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-U)	C-G	475,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-375	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-L)	C-G	613,2
8C-376	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-3-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[bjthienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[bjthienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-O)	C-G	627,1
8C-377	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-P)	C-G	545,2
8C-378	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Q)	C-G	579,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-384	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Y)	C-G	556,1
8C-385	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-3-fenyl-2,3-dihydro-1-(propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-I-(propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-L)	C-G	489,1
8C-386	3-(N'-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-Trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-(L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-metoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-Z)	C-G	505,1
8C-387	3-(N'-(L-(+)-Mandelyl)-L-ataninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	I_-(+)-Mandelová kyselina (Sigma)	3-(L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (příklad 8-L)	C-E	537,3
8C-388	(S)-3-(N'-(N-pyrrolidinylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Pyrrolidin(Aldrich)	(S)-3-(N'-(chloracetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AD)	C-F	

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-389	3-(N'-(o-Chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-14-benzodiazepin-2-on	o-Chlorfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	504,8
8C-390	3-(N'-(2-Thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	460,8
8C-391	3-(N'-(3-(Trifluormethyl)fenyloctová)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(Trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Marshallton)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	523,1
8C-392	3-(N'-(p-Tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	p-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	468,8
8C-393	3-(N'-(3-(4-Metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-(4-Metoxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	498,8

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-394	3-(N'-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	491,0
8C-395	3-(N'-(m-'Tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	m-Tolyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	468,6
8C-396	3-(N'-(3-Fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	472,8
8C-397	3-(N'-(3-Bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	535,0
8C-398	3-(N'-(4-Chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1I-I-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Chlorfenoxyoctová kyselina (GrandIslandBiologicalCompany)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	505,0
8C-399	3-(N'-(2-Naftylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Naftyloctová kyselina (Aldrich)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	505,0
8C-400	3-(N'-(3-Methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Methylfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	3-(L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad 8-B)	C-A	489,0

OBECNÝ POSTUP C-J

Baňka byla naplněna $CHCl_3$ roztokem výchozí složky 1 (71 µmol) a DMF roztokem HOBt monohydrátu (71 µmol) a $CHCl_3$ roztokem diisopropylkarbodiimidu (71 µmol) a $CHCl_3$ roztokem výchozí složky 2 (60 µmol). Baňky byly uzavřeny a roztok byl ponechán stát při pokojové teplotě dva dny. Poté byla reakční směs vnesena do trubice iontoměničové kolony, promyta MeOH a eluována 2N NH_3/MeOH. Tyto eluenty byly zahuštěny a sušeny, což poskytlo požadovaný produkt, jak byl potvrzen MS (IS) a HPLC.

OBECNÝ POSTUP C-K

Do 4 ml baňky bylo přidáno 870 µl 0,05 mM zásobního roztoku výchozí složky 1 v DMF/chloroformu; 1000 µl 0,05 mM zásobního roztoku výchozí složky 2 v chloroformu, 1400 µl 0,05 mM zásobního roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl karbodiimidu v chloroformu a 100 µl 0,48 mM zásobního roztoku HOBt v DMF. Po ponechání takto získané směsi v klidu po dobu 48 h byla reakční směs zahuštěna a zbytek byl znovu rozpuštěn v 2 ml 10% metanol/methylenchloridového rozpouštědla. Tento roztok byl pak zfiltrován přes předem promytou (metanolem) 500 mg SCX kolonu s použitím dalších 8 ml stejného rozpouštědla. Kapalina, získaná jako filtrát byla zahuštěna v proudu dusíku na asi 1/3 původního objemu a pak ponechán procházet přes sloupec (200 mg) G 1-8x aniontové iontoměničové pryskyřice (BioRad; Hercules, California; kolony byly předem promyty 1N NaOH vodou a metanolem) pomocí dalších 6 ml 10% metanol/methylenchloridového rozpouštědla. Výsledný filtrát byl zahuštěn pod vákuem a surové produkty byly použity k testování

bez dalšího čištění. Struktura produktu a čistota byly potvrzeny pomocí HPLC a IEX MS.

Příklad C-AE

Syntéza
3-((L-Alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl
5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována jak je popsáno v Synth. Commun., 26(4), 721-727 (1996).

Stupeň B: **Syntéza 3-[(N-terc.Butoxykarbonyl-L-alaninyl)-amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Roztok L-Boc-alaninu (1,74 g, 9,20 mmol), HOBt monohydrát (1,24 g, 9,20 mmol), diisopropylethylaminu (1,6 ml, 9,20 mmol) a CH_2Cl_2 (30 ml) byl probubláván dusíkem a chlazen na ledové lázni. Ke studenému roztoku byl přidán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimid hydrochlorid (1,76 g, 9,20 mmol) a následně a roztok 3-amino-2,3dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (2,45 g, 9,20 mmol) rozpuštěn v CH_2Cl_2 (15 ml). Chladící lázeň byl odstraněna a roztok míchán přes noc při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs extrahována H_2O, 0,1 N vodným roztokem kyseliny citrónové, 5 % vodným roztokem $NaHCO_3$ a solankou. Zbývající CH_2Cl_2 roztok byl sušen ($MgSO_4$) a zahuštěn do nažloutlé pěny.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,76-8,86 (1H, m), 8,63 (1H, m), 8,17 (1H, m), 7,82 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,41 (3H, m), 5,60 (1H. m), 3,63 (1H, m), 3,49 (3H, s), 1,66 (2H, široký), 1,45 (3H, m).

Příklad C-AF

Syntéza

3-[(L-Alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována jak je popsáno v Synth. Commun., 26(4), 721-727 (1996).

Stupeň B: **Syntéza 3-[(N-terc.Butoxykarbonyl-L-alaninyl)-amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Roztok L-Boc-alaninu (1,80 g, 9,50 mmol), HOBt monohydrátu (1,28 g, 9,50 mmol), diisopropylethylaminu (1,65 ml, 9,50 mmol) a CH_2Cl_2 (40 ml) byl probubláván dusíkem a chlazen v ledové lázni. Ke studenému roztoku byl přidán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimid hydrochlorid (1,82 g, 9,50 mmol) a následně roztok 3-amino-2,3dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (3,34 g, 9,50 mmol) rozpuštěn v CH_2Cl_2 (25 ml). Chladící lázeň byl odstraněna a roztok byl míchán přes noc při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs extrahována H_2O, 5 % vodným roztokem $NaHCO_3$ a solankou. Zbývající CH_2Cl_2 roztok byl sušen ($MgSO_4$) a zahuštěna do nahnědlé pěny. Titulní sloučenina byl izolován

sloupcovou chromatografií (2% MeOH/CH_2Cl_2 až 10% MeOH/CH_2Cl_2) což poskytlo 3,53 g (71 % výtěžek) žluté pěny.
MS (FD^+) 522 (m/z).
^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,62 (1H, d), 8,11 (1H, m), 7,80 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,32-7,45 (2H, m), 5,54 (1H, m), 5,02-5,18 (1H. m), 4,38 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,83 (1H, m), 2,62 (2H, t), 2,44 (4H, m), 1,40-1,56 (12H, m), 0,88 (6H, m).

Stupeň C: **Syntéza 3-[(L-Alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována pomocí postupu popsaného v příkladu C-AE, Stupeň C. Roztok 3-[(N-terc.-butoxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylami-noethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (3,52 g, 6,73 mmol) byl podroben působení TFA (11,4 ml, 148 mmol), což poskytlo 2,61 g (92% výtěžek) titulní sloučenina jako lehce žluté pěny. MS (IS+) 423 (m/e).
^1H NMR ($CDCl_3$):δ= 8,78-8,93 (1H, m), 8,62 (1H,d), 8,11 (1H, m), 7,80 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,39 (2H, m), 5,58 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,61 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,49 (4H, m), 1,73 (2H, široký), 1,42 (3H, m), 0,91 (6H, m).

Příklad C-AG

Syntéza

3-[(L-Alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl) 5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována jak je popsáno v Synth. Commun. , 26(4), 721-727 (1996).

Stupeň B: **Syntéza 3-[(N-terc.Butoxykarbonyl-L-alaninyl)-amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Roztok L-Boc-alaninu (1,57 g, 8,33 mmol), HOBt monohydrát (1,13 g, 8,33 mmol), diisopropylethylamimu (1,45 ml, 8,33 mmol) a CH_2Cl_2 (40 ml) byl probubláván dusíkem a chlazen v ledové lázni. Ke studenému roztoku byl přidán 1-(3-dimethyl-aminopropyl)-3-ethylkarbodimid hydrochlorid (1,60 g, 8,33 mmol) a následně a roztok 3-amino-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzo-diazepin-2-onu (2,92 g, 8,33 mmol) rozpuštěn v CH_2Cl_2 (25 ml). Chladící lázeň byl odstraněna a roztok byl míchán přes noc při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs extrahována H_2O, 0,1 N vodným roztokem kyseliny citrónové, 5 % vodným roztokem $NaHCO_3$ a solankou. Zbývající CH_2Cl_2 roztok byl sušena ($MgSO_4$) a zahuštěna do žluté pěny. Titulní sloučenina byl izolován sloupcovou chromatografií (20% EtOAc/hexany v 60% EtOAc/hexany) což poskytlo 4,19 g (96% výtěžek) lehce žluté pěny.
MS (FD+) 521 (m/z).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,65 (1H, t), 8,17 (1H, t), 7,90 (1H, t), 7,71-7,85 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,44 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,24-7,32 (1H, m), 7,14 (1H, m), 5,67 (1H, dd), 5,18 (1H, široký), 4,93-5,07 (1H, m), 4,54-4,64 (1H, m), 4,38 (1H, široký), 1,42-1,51 (12H, m), 1,26 (9H, d).

Stupeň C: **Syntéza 3-[(L-Alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-S-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována pomocí postupu popsaného v příkladu C-AE, Stupeň C. Roztok 3-((N-terc.-butoxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu (4,18 g, 8,01 mmol) byl podroben působení TFA (13,6 ml, 176 mmol), což poskytlo 3,14 g (93 % výtěžek) titulní sloučeniny ve formě špinavě bílé pěny.

MS (IS^+) 422 (m/e).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,85-8,99 (1H, m), 8,68 (1H, d). 8,20 (1H, t), 7,87 (1H, t), 7,58 (1H,'t), 7,42 (2H, m), 7,30 (1H, t), 7,17 (1H, d), 5,72 (1H, m), 5,08 (1H, d), 4,60 (1H, d), 3,66 (1H, m), 1,47 (3H, m), 1,28 (9H, m).

Příklad C-AH

Syntéza

3-[(L-Alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-

-5-(2-thiazyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-thiazyl)-**

-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem podobný tomu postupu, který je popsán v Synth. Commun., 26(4), 721-727 (1996), přičemž se vycházelo z 2-(2aminobenzoyl)thiazolu (připraveného jak je popsáno v Tetrahedron, 51(3), 773-786, (1995)).

MS (IS+) 273 (m/e).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,83-7,94 (2H, m), 7,61 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,34 (2H, m), 4,60 (1H, s). 3,46 (3H, s), 1,97 (2H, široký).

Stupeň B: **Syntéza 3-[(N-terc.Butoxykarbonyl-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-thiazyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Roztok L-Boc-alaninu (1,85 g, 9,77 mmol), HOBt monohydrátu (1,32 g, 9,77 mmol), diisopropylethylaminu (1,70 ml. 9,77 mmol) a CH_2Cl_2 (30 ml) byl probubláván dusíkem a chlazen v ledové lázni. Ke studenému roztoku byl přidán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimid hydrochlorid (1,87 g, 9,77 mmol) a následně roztok 3-amino-2,3dihydro-1-methyl-5-(2-thiazyl)-1H-1,4-benzo-diazepin-2-onu (2,66 g, 9,77 mmol) rozpuštěného v CH_2Cl_2 (20 ml). Chladící lázeň byl odstraněna a roztok míchána přes noc při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs extrahována H_2O, 0,1 N vodným roztokem kyseliny citrónové, 5 % vodným roztokem $NaHCO_3$, a solankou. Zbývající CH_2Cl_2 roztok byl sušena ($MgSO_4$) a zahuštěna do mírně žluté pěny. Titulní sloučenina byl překrystalována z EtOAc/hexan což poskytlo 3,22 g (74 % výtěžek) bílé krystaly, t.t. 196-197°C.
Analýza:
Vypočteno pro: $C_{21}H_{25}N_5O_4S$: C, 56,87; H, 5,68; N, 15,79.
Nalezeno: C, 56,74; H, 5,75; N, 15,55.
MS (IS^+) 444 m/e.

Stupeň C: **Syntéza 3-[(L-Alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-thiazyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována pomocí postupu popsaného v příkladu C-AE, Stupeň C.

Příklad C-AI

Syntéza

3-((L-Alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-

-5-(thiofen-2-yl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu

Stupeň A: **Syntéza 3-Amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-thiofen-2-yl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem podobným tomu postupu, který je popsán v Synth. Commun., 26(4), 721-727 (1996), přičemž se vycházelo z 2-(2-aminobenzoyl)thiofenu (připraveného jak je popsáno v Collect. Czech. Chem. Commun., 34(2), 468-478, (1969)).
MS (IS+) 272 (m/e).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,68 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,48 (1H, m), 7,35 (2H, d), 7,28 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,05 (1H, d), 4,50 (1H, široký), 3,45 (3H, s), 2,26 (2H, široký).

Stupeň B: **Syntéza 3-[(N-terc.Butoxykarbonyl-L-alaninyl)-amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-thiofenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem podobným postupu, který je popsán v příkladu C-AH, Stupeň B.
MS (IS+) 443 (m/e).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,69 (1H, d), 7,61 (2H, m), 7,48 (1H, d), 7,277,42 (2H. m), 7,18 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,51 (1H, d), 5,13 (1H, široký), 4,36 (1H, široký), 3,44 (3H, s), 1,38-1,57 (12H, m).

Stupeň C: **Syntéza 3-[(L-Alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-thiofenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-onu**

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem podobným tomu postupu, který je popsán v příkladu C-AE, Stupeň C.

MS (IS+) 343 (m/e).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,55 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,36 (1H, d). 7,31 (1H, d), 7,16 (1H, m), 7,04 (1H, t), 5,54 (1H, d), 3,58 (1H, m), 3,45 (3H, s), 1,41 (3H, d).

Pomocí postupů, které byly naznačeny, byly připraveny sloučeniny, uvedené v tabulce C-2.

Tabulka C-2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-401	3-[(N'-(4-metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	485,5
8C-402	3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	461,5
8C-403	3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	491,5
8C-404	3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	534,4
8C-405	3-[(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenylmerkaptooctová kyselina (Aldrich)	3-((L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	487,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-406	3-[(N'-(4-etoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Etoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	499,6
8C-407	3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	523,5
8C-408	3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1I-I-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	591,5
8C-409	3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	425,5
8C-410	3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	cyklohexyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	461,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-411	3-[(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	pentafluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-I-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	561,5
8C-412	3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	benzo[b]thiofen-3-octová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	511,6
8C-413	3-[(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-trimethylfenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	497,6
8C-414	3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-11-1-1,4-benzodiazepin-2-on	4-bifenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	531,6
8C-415	3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	491,5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-416	3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-l.-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	489,6
8C-417	3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-methylhexanoová kyselina (P&B)	3-[(L-a1aninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	449,5
8C-418	3-[(N'-(3-metoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	mono-methylsuccinate(Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	451,5
8C-419	3-[(N'-(metansu1fonylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	metansulfonyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	457,5
8C-420	3-[(N'-(4-toluensulfonylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-toluensulfonyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	533,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-421	3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,6-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	507,5
8C-422	3-[(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-py'ridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-fluormandelová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	489,5
8C-423	3-[(N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	507,5
8C-424	3-[(N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-I-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	509,5
8C-425	3-[(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetie kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	541,5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-426	3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	461,4
8C-427	3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-isopropylfenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	497,6
8C-428	3-[(N'-(beta-fenyllaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	beta-fenylmléčná kyselina (Sigma)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	485,5
8C-429	3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	mandelová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-lH-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	471,5
8C-430	3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	p-chlormandelová kyselina (Acros)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1I-I-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	506,0
8C-431	3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1I-1-1,4-benzodiazepin-2-on	isovaterová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1I1-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	421,5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-432	3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,3,5-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1Il-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-1	509,5
8C-433	3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-methylthiopropionová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	439,5
8C-434	3-[(N'-(L-alfa-hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	451,5
8C-435	3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	500,5
8C-436[1	3-[(N'-(D-3-fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	D-3-fenylmléčná kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AE)	C-J	485,5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-437	3-((N'-(4-metocyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	569,6
8C-438	3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	545,6
8C-439	3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	575,6
8C-440	3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-l3romofenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	618,5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-441	3-[(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenylmerkaptooctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	571,7
8C-442	3-[(N'-(4-etoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Etoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	583,7
8C-443	3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzudiazepin-2-on	4-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	607,6
8C-444	3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alanioyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)I	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	675,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-445	3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	509,6
8C-446	3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	cyklohexyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	545,7
8C-447	3-[(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	pentafluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	645,6
8C-448	3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	benzo[b]thiofen-3-octová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	595,7

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-449	3-[(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-trimethylfenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	581,7
8C-450	3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-bifenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	615,7
8C-451	3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	575,6
8C-452	3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2;3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	573,7

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-453	3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-methylhexanoová kyselina (P&B)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	533,7
8C-454	3-[(N'-(3-metoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	mono-methylsuccinate(Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	C-J	535,6
8C-455	3-[(N'-(metansulfonylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	metansulfonyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	541,6
8C-456	3-[(N'-(4-toluensulfonylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-toluensulfonyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-1	617,7

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-457	3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,6-dif(uoromandelová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	591,6
8C-458	3-[(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-fluormandelová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	573,6
8C-459	3-[(N'-(2,5-difluormandelyl)-I,-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	591,6
8C-460	3-[(N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	593,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-461	3-[(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyt)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-l-(3,3-dimethyl-2-oxobuty1)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Pluorochem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	625,6
8C-462	3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-l-(3,3-dimethyl-2-oxobuty1)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-	4,4,4-trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	545,5
8C-463	3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-l-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-isopropyffeny1octová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	581,7
8C-464	3-[(N'-(beta-fenyllaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	beta-fenylmléčná kyselina (Sigma)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyt)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-1	569,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-465	3-[(N'-(mandelyl}-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1;4-benzodiazepin-2-on	mandelová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	555,6
8C-466	3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-.dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	p-chlormandelová kyselina (Acros)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	590,1
8C-467	3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	505,6
8C-468	3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alanmyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,3,5-trifluorfenyloctová kyselina (Pluorochem)	3-[(L-alaninyI)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	593,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-469	3-((N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-methylthiopropionová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	523,6
8C-470	3-[(N'-(L-alfa-hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-[(L-ataninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	535,6
8C-471	3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	584,6
8C-472	3-[(N'-(D-3-fenyllaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	D-3-fenylmléčná kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AG)	C-J	569,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-473	3-[(N'-(4-metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	570,7
8C-474	3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2-Thiofenoctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	546,7
8C-475	3-[(N'-(N"-acetyl-N"-fenylglycinyl)L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	N-acetyl-N-fenylglycin(Kodak)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	597,7
8C-476	3-[(N'-(3,5-difluorafenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-beiizodiazepin-2-on	3,5-Difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)atnino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	576,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-477	3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-Bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	619,6
8C-478	3-[(N'-(fenylmcercaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	Fenylmerkaptooctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	572,7
8C-479	3-[(N'-(4-etoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-Etoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	584,7
8C-480	3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	608,7

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-481	3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,5-Bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-I,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	676,7
8C-482	3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	(methylthio)octová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	510,6
8C-483	3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	cyklohexyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	546,7
8C-484	3-[(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	pentalluorofenoxyoctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(Z-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	646,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-485	3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	benzo[b]thiofen-3-octová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	596,7
8C-486	3-[(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)aminor2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	benzoylformová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	554,6
8C-487	3-[(N'-(2,4,6-trimethylfenyhlacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-trimethylfenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	582,7
8C-488	3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-bifenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	616,8

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-489	3-((N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3,4-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	576,6
8C-490	3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(2-thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	574,7
8C-491	3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	5-methylhexanoová kyselina (P&B)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	534,7
8C-492	3-[(N'-(3-metoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	mono-methylsuccinate(Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2;3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	536,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-493	3-[(N'-(metansulfonylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	metansulfonyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	542,6
8C-494	3-[(N'-(4-toluensulfonylacetyl)-L-alaninyl)aminor2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-toluensulfonyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	618,7
8C-495	3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,6-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	592,6
8C-496	3-[(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-fluormandelová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	574,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-497	3-[(N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,5-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	592,6
8C-498	3-[(N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1Ii-1,4-benzodiazepin-2-on	4-(hydroxymethyl)fenoxyoctová kyselina (Sigma)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	586,7
8C-499	3-[(N'-(2.4.6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,4,6-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	594,6
8C-500	3-[(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	626,6

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-501	3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4,4,4-trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	546,6
8C-502	3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	4-isopropylfenyloctová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	582,7
8C-503	3-[(N'-(beta-fenyllaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	beta-fenylmléčná kyselina (Sigma)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-1	570,7
8C-504	3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	mandelová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	556,7

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-505	3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	p-chlormandelová kyselina (Acros)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	591,1
8C-506	3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	3-((L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	506,6
8C-507	3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	2,3,5-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	594,6
8C-508	3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-methylthiopropionová kyselina (Lancaster)	3-[(L-alaninyl)amino]-2.,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	524,7

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-509	3-[(N'-(L-alfa-hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	L-alfa-hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF]	C-J	536,7
8C-510	3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	3-nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	585,7
8C-511	3-[(N'-(D-3-fenyllaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	D-3-fenylmléčná kyselina (Aldrich)	3-[(L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (příklad C-AF)	C-J	570,7

01.12.99

OBECNÝ POSTUP C-L

V tomto postupu byly použity následující aminokyseliny: L-alanin (Aldrich), L-valin (Aldrich), L-norvalin (Aldrich), L-methionin (Aldrich), L-fenylalanin (Aldrich), L-(+)-α-fenylglycin (Aldrich), L-a-(2thienyl)glycin (Sigma), L-α-(3-thienyl)-glycin (Sigma), L-cyklohexylglycin hydrochloridu (Senn Chemical AG), O-terc.butyl-L-serin (Sigma), O-terc.butyl-L-threonin (Bachem) a O-terc.butyl-L-tyrosin (Bachem).

Do dělících, šroubově uzavřených baněk s fritou, byly vloženy následující směsi: jedna z aminokyselin (60 µmolů), 305 mg (150 µmolů) N,O-bis-trimethylsilylacetamidu a 1,5 ml DMF. Tyto směsi byly mírně zahřívány a po ochlazení bylo do každé baňky přidáno 132 mg (15 µmolů) p-nitrofenylkarbonátové pryskyřice Wang (nasycenost 1,14 mmol/g) (Novabiochem). Dále bylo do baněk přidáno 73 mg (60 mmolů) dimethylaminopyridinu obsahujícího L-cyklohexyl-glycin hydrochlorid. Baňky byly třepány při pokojové teplotě po dobu 48 hodin. Každá reakční směs pak byla zfiltrována přes vlastní fritu a získaná pryskyřice byla vždy promyta (9 x 1,0 ml) DMF, (9 x 1,0 ml) metanolem a (6 x 1,0 ml) diethyléterem. Každá reakční baňka obsahující pryskyřici s navázanou aminokyselinou pak byla sušena pod vákuem v sušárně 30°C.

OBECNÝ POSTUP C-M

Do každé baňky s fritovou šroubovací zátkou, obsahující pryskyřici s navázanou aminokyselinou (z obecného postupu C-L) bylo přidáno 81 mg (60 µmolů) hydrátu 1-hydroxy-benzotriazolu (HOBT/H_2O), 115 mg (60 µmolů) 1-(3-dimethyl-ami-

nopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu hydrochloridu (EDC.HCl) a 2 ml THF. Pak byl do každé z baněk přidán 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis--(alkyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (30 μmolů), vybraný ze souboru, do kterého patří z 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (Příklad 8-S, stupeň C), 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)--2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinu (Příklad 8-R, stupeň C) a 3-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin (Příklad 8-U, stupeň C). Každá baňka pak byla uzavřena a třepána při pokojové teplotě po dobu 4 dní. Každá reakční směs byla zfiltrován přes vnitřní fritu a výsledná pryskyřice byla promyta (3 x 2,0 ml) DMF, (3 x 2,0 ml) 10 % roztokem kyseliny octové v metanolu, (3 x 2,0 ml) 10 %, roztokem kyseliny octové v THF a (3 x 2,0 ml) 10 % roztokem kyseliny octové v dichlormethanu.

OBECNÝ POSTUP C-N

Každá z pryskyřic z obecného postupu C-M byla během 30 minut rozmíchána v 2,0 ml trifluoroctové kyseliny. Každá z takto získaných reakčních směsí byla zfiltrována přes vnitřní fritu do 10 ml baňky a pryskyřice byla promyta (3 x 1,0 ml) methanolu. Kapalina, získaná jako filtrát, byla zahuštěna pod proudem dusíku při 30°C. Koncentrovaný zbytek byl rozpuštěn v 1,5 ml metanolu a rozdělen na 3 podíly. Každý podíl byl podroben chromatografii na předem ošetřené SCX koloně (předběžné ošetření spočívalo v promytí 2 ml 10% roztoku kyseliny octové v metanolu a následně 2 ml metanolu). Všechny kolony s navázanými reakčními produkty byly promyty 5 ml metanolu, přičemž výplachy byly odstraněny. Jednotlivé sloučeniny byly z kolony uvolněny 5 ml 1N roztoku amoniaku v 1/1 roztoku metanolu v chloroformu. Každý roztok byl přenesen do uzavřené

baňky a následně zahuštěn v proudu dusíku a poté na závěr zahuštěn pod vákuem.

OBECNÝ POSTUP C-O

Do každé baňky obsahující benzodiazepin určité aminokyseliny (z obecného postupu C-N) byl přidán 1 ml 0,4 M roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu (EDC) a 0,9 ekvivalentů karboxylové kyseliny zvolené mezi 3,5-difluorfenyloctovou kyselinou, cyklopentyloctovou kyselinou a 4,4,4-trifluorfenyloctovou kyselinou. Baňky byly uzavřeny a třepány po dobu 4 dní. Každá reakční směs byla pak zahuštěna pod stálým přívodem dusíku. Zbytek byl podroben chromatografii na předem ošetřené SCX koloně (předběžné ošetření spočívalo z promytí 2 ml 10% roztoku kyseliny octové v metanolu a následně 2 ml metanolu). Po naplnění byly všechny kolony vymyty 5 ml metanolu. Každý roztok byl přenesen do uzavřené baňky a následně zahuštěn v proudu dusíku, přičemž na závěr bylo zahušťování prováděno pod vákuem. Pomocí naznačených postupů byly připraveny sloučeniny uvedené v tabulce C-3. Výchozí složky 1 uvedené v této tabulce byly připraveny pomocí obecných postupů C-L, C-M a C-N. 3,5-Difluorfenyloctová kyselina a cyklopentyloctová kyselina jsou dostupné od firmy Aldrich a 4,4,4-trifluoromáselná kyselina je dostupná od "Fluorchem".

Tabulka C-3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-512	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl[-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	529,2
8C-513	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	445,1
8C-514.	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	525,2
8C-515	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-1-valinyl-[amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-his-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-11:1-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	557,3
8C-516	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	473,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2,	Obecný postup	MS
8C-517	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	553,2
8C-518	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-3norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	557,3
8C-519	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5_benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	473,2
8C-520	_3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-11_1-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	553,2
8C-521	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-1,5-tetrahydro-1H-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	587,3
8C-522	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	503,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2,	Obecný postup	MS
8C-523	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	583,2
8C-524	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	603,3
8C-525	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-l,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	519,2
8C-526	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	601,2
8C-527	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	591,3
8C-528	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	507,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-529	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5--benzodiazepin	3-(1.-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	587,2
8C-530	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	597,2
8C-531	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	513,1
8C-532	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	593,2
8C-533	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin-	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	597,2
8C-534	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H--1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	513,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-535	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-I,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	593,2
8C-536	3-[N-(3,5;Difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Threoninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	559,3
8C-537	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Threoninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	475,2
8C-538	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Threoninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	555,2
8C-539	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Tyrosinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	621,3
8C-540	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-tyrosinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	537,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-541	3-[N-(3,5-Difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Tyrosinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro--1H-1,5-benzodiazepin	3,5-Difluorfenyloctová kyselina	C-O	617,3
8C-542	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl];amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	485,3
8C-543	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin_	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	401,2
8C-544	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	481,3.
8C-545	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-_1H-1,5-benzodiazepin~	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	513,3
8C-546	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	429,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-547	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	509,3
8C-548	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	_-3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin_	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	513,3
8C-549	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	429,2
8C-550	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	509,3
8C-551	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin_e	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	545,3
8C-552	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	461,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-553	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	541,3
8C-554	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	561,3
8C-555	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	477,2
8C-556	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	557,3
8C-557	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	547,3
8C-558	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	463,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-559	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	543,3
8C-560	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	551,3
8C-561	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	469,2
8C-562	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	_3-[(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	549,2
8C-563	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	553,3
8C-564	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	469,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-565	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	549,2
8C-566	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-serinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Serinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	417,2
8C-567	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Threoninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	515,3
8C-568	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Threoninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	431,2
8C-569	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Threoninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	511,3
8C-570	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Tyrosinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	577,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-571	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Tyrosinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	493,2
8C-572	3-[N-(Cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Tyrosinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	Cyklopentyloctová kyselina	C-O	573,3
8C-573	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl]-amino2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	499,2
8C-574	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-_1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	415,1
8C-575	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Alaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	495,2
8C-576	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	527,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-577	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis--(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-lH-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	443,2
8C-578	3-[N-(4,4,4-'frifluorbutyryl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo~ropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Valinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	523,2
8C-579	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	527,3
8C-580	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	443,2
8C-581	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Norvalinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	523,2
8C-582	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5--tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O-	559,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-583	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro--1H-1,_5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-__-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	475,1
8C-584	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Methioninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropyl-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5,benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	555,2
8C-585	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin._..	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methyl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	475,3
8C-586	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	491,2
8C-587	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Fenylalaninyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklo-propylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	571,2
8C-588	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo--1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(Fenylg1ycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	561,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2,	Obecný postup	MS
8C-589	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-fenylg1ycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-L,5=benzodiazepin	3-(L-Fenylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	477,1
8C-590	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1I-I-1,5-benzodiazepin	3-[L-(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	567,2
8C-591	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[L-(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	483,1
8C-592	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-(2-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-11-I-1,5-benzodiazepin	3-[L-(2-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-11-I-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	563,2
8C-593	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[L-(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	567,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
8C-594	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-[L-(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin_	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	483,1
8C-595	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-(3-thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-	3-[L-(3-Thienyl)glycin]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	563,2
8C-596	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Cyklohexylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	567,3
8C-597	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4--dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-_tetrahydr_o-1H-1,5-be_nzodiazcpin	3-(L-Cyklohexylglycinyl)amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-lH-1,5-benzodi_azepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	483,2
8C-598	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Cyklohexylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	563,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2.	Obecný postup	MS
8C-599	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Cyklohexylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzdiazepin_o	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	527,3
8C-600	3-[N-,(4,4,4-Trifluorbutyryl)-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Cyklohexylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	445,2
8C-601	3-[N-(4,4,4-Trifluorbutyryl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	3-(L-Cyklohexylglycinyl)-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin	4,4,4-Trifluormáselná kyselina	C-O	525,2

OBECNÝ POSTUP C-P

Roztok karboxylové kyseliny (0,75 ml, 0,05 M v DCM) byl uveden do reakce s L-alaninyl-5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onem (0,75 ml, 0,06 M v DCM) (z příkladu 7-I), PP-HOBT (0,3 ml, 0,15 M v DMF, toto činidlo bylo použito pouze pro alfa substituované karboxylové kyseliny) a EDC (0,3 ml, 0,15 M). Reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin, pak čištěna na koloně Varian SCX (500 mg kolona byla předem promyta MeOH (3 x 2,5 ml) a 20 % MeOH:DCM (3 x 2,5 ml)) s použitím 2,5 ml elučního činidla o složení 20% MeOH:DCM.

OBECNÝ POSTUP C-Q

Stupeň A: Pryskyřice FMOC-Gly Wang (20 g, 10,8 mmol. Novabiochem A16415) byl nechán reagovat s 30% roztokem piperidinu v N-methylpyrrolidinonu (NMP) pod obu 30 minut. Roztok byl vypuštěn a pryskyřice promyta NMP (5 x 200 ml). K pryskyřici byl přidán benzofenon imin (19,5 g, 108 mmol) v NMP (150 ml,) a následně ledová kyselina octová (5,6 g, 94 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakční roztok byl vypuštěn a pryskyřice byla promyta NMP (5 x 150 ml) a následně DCM (5 x ISO ml). Pak byla pryskyřice sušena pod vákuem aby se získal produkt o složení (benzofenonimin)-Gly-pryskyřice Wang s teoretickým nasycením 0,56 mmol na jeden gram.

Stupeň B: Suspenze pryskyřice ze stupně A v NMP (9 ml) byl uveden do reakce s alkylbromidem (5,6 ml, 1 M roztok v NMP) zvoleným ze souboru, do kterého patří 1-brom-2-ethylbutan, 1-brom-3-methylbutan, cyklopropylmethylbromid, 1-brom-2-cyklohexylethan, 1-brom-4-fluorbutan a 1-brom-2methylbutan a s BEMP

01.12.99

(5,6 ml 1M roztoku v NMP) a Bu_4NI (5,6 ml 1M roztoku v NMP) pod dobu 20 hodin při pokojové teplotě. Reakční roztok byl vypuštěn a pryskyřice byla promyta NMP (3 x 15 ml). Do směsi této pryskyřice s THF (7 ml) byl přidán hydroxylamin hydrochlorid (2 ml, 1,6 M roztok ve vodě) a reakční směs byla míchána po dobu 20 hodin při pokojové teplotě. Reakční složky byly vymyty a pryskyřice byla postupně promývána THF (2 x 5 ml), 0,5 M roztokem diisopropylethylaminu v THF (5 ml), THF (5 ml) a NMP (3 x 5 ml).

Stupeň C: Pryskyřice ze stupně B byla rozpuštěna v NMP:CH_2Cl_2 (stejné díly) a rozdělena na 12 reakčních podílů. Ke každému podílu byla přidán postupně a karboxylová kyselina (0,75 ml 0,45 M roztok v NMP), HOBT (0,75 ml 0,45 M roztok v NMP) a DIC (0,75 ml 0,45 M roztok v NMP). Reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin při pokojové teplotě. Reakční roztoky byly vypuštěny a pryskyřice promyty NMP (5 x 0,5 ml), a DCM (5 x 0,5 ml). Pryskyřice byla míchána s TFA:H_2O (95:5, 0,5 ml) for 4 hodin. Kapalina, získaná jako filtrát byl získána, pryskyřice promyty TFA:H_2O (95:5, 0,5 ml) a filtráty byly spojeny. Rozpouštědla byla odpařena, čímž se získala příslušná N-acyl--aminokyselina.

OBECNÝ POSTUP C-R

Různé acylované aminokyseliny (zhruba 0,02 mmol) (z obecného postupu C-Q) v samostatných ba byly uveden do reakce s 5-amino-7-methyl-5,7- dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-onu (0,1 ml, 0,3 M v DCM) (Příklad 7-A), PP-HOBT (0,2 ml, 0,15 M v DMF), a EDC-HCl (0,4 ml. 0,08 M v DCM). Reakční směsi byly míchány po dobu 18 hodin při pokojové teplotě a pak zředěny 0,5 ml MeOH, naneseny na preparativní kolony Varian SCX (500 mg,

Varian Sample Preparations, předem promyty MeOH (2,5 ml) a 10 % MeOH:$CHCl_3$ (2,5 ml)), a eluovány 10% MeOH:$CHCl_3$ (2,5 ml). Rozpouštědla byla od produktů odpařena a surové produkty byly přečištěny semipreparativní chromatografií na reverzní fázi (gradient 0 až 100 %, 0,1 % TFA v H_2O až 0,08% TFA v CH_3CN). V každém produktu bylo stanoveno přesné složení ionizovaných molekul iontovou hmotnostní spektrografií analytickou chromatograií na reverzní fázi (gradient 0 až 100 % 0,01 % TFA v H_2O až 0,08 % TFA v CH_3CN) byla potvrzena čistota vyšší než 90 %.

Pomocí postupů uvedených shora byly připraveny sloučeniny uvedené v tabulce C-4. V této tabulce byly výchozí složky 2 připraveny jak je popsáno v příkladu 7-I.

Tabulka C-4

Příklad č..	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-1	5-{N'-(Cyklopentylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-,on	Cyklopentyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	420,2
7C-2	5-{N'-(3-cyklopentylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-cyklopentylpropionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	434,2
7C-3	5-{N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	cyklohexyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	434,2
7C-4	5-{N'-(t-butylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	t-butyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	408,2
7C-5	5-{N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	428,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-6	5-{N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	506,0, 508,0
7C-7	5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	446,0
7C-8	5-{N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-chlorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,2
7C-9	5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[h,d]azepin-6-on	3-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Marshallton)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	496,0
7C-10	5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	446,0
7C-11	5-{N'-(hexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	hexanová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	408,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-12	5-{N'-(heptanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	heptanová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	422,2
7C-13	5-{3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	464,2
7C-14	5-{N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	cyklopropyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	392,2
7C-15	5-{N'-(2-cyklopenten-1-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-cyklopenten-I-octová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	418,2
7C-16	5-{N'-(3-cyklohexylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-cyklohexylpropionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	448,0
7C-17	5-{N'-(isovaleryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	394,0

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-18	5-{N'-(citronyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	citronová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaniny[)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,2
7C-19	5-{N'-(3-benzoylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-'on	3-benzoylpropionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	470,2
7C-20	5-{N'-(2-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-chlorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,2
7C-21	5-{N'-(4-pentenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-pentenoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	392,0
7C-22	5-{N'-(valeryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,dJazepin-6-on	valerová kyselina (Eastman)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	394,0
7C-23	5-{N'-(2-thiofencetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofencetová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	434,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-24	5-{N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-Jibenz[b,d]azepin-6-on	4-(2-thienyl)máselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,2
7C-25	5-{N'-(4-(4-nitrofenyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-(4-nitrofenyl)máselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	501,0
7C-26	5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,4-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	464,2
7C-27	5-{N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,6-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	464,2
7C-28	5-{N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	4-isopropylfenyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6N-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	470,2
7C-29	5-{N'-(1-adamantanacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	1-adamantanoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	486,4

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-30	5-{N'-(cyklohexanpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	cyklohexanpentanoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	476,2
7C-31	5-{N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-61:l-dibenz[b,d]azepin-6-on	(methylthio)octová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,dJazepin-6-on	C-P	398,0
7C-32	5-{N'-(2-thiofenpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenpentanoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	476,0
7C-33	5-{N'-(2-norbornanacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-norbornanoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	446,0
7C-34	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,5-difluorfenylacetyl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	534,2
7C-35	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,dJazepin-6-on	(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bdJazepin-6-on	C-R	520,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-36	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-3-cyklopropylalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,5-difluorfenylacetyl)-3-cyklopropylalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	504,0
7C-37	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,5-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	560,2
7C-38	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,5-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	524,0
7C-39	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	520,0
7C-40	5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklohexylacetyl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	504,3
7C-41	5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklopropylacetyl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz(bd]azepin-6-on	C-R	462,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-42	5-{N'-(isovaleryl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(isovaleryl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	464,3
7C-43	5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-ethylnorleucirtyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	566,3
7C-44	5-{N'-(3,4-difluorfenylacety)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,4-difluorfenylacetyl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	534,3
7C-45	5-{N'-(2,4-difluorfenylacety)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(2,4-difluorfenylacetyl)-4-ethylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	534,3
7C-46	5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	502,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-47	5-{N°-(cyklopentylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklopentylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	476,3
7C-48	5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklohexylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	490,3
7C-49	5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyelopropylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	448,2
7C-50	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(2-thiofenacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	490,2
7C-51	5-{N'-(isovaleryl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(isovaleryl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	450,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2'	Obecný postup	MS
7C-52	5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6I-I-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3-(trifluorumethyl)fenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	552,3
7C-53	5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6N-dibenz[b,d]azepin-6-on	(4-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6N-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	502,3
7C-54	5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bdJazepin-6-on	C-R	520,2
7C-55	5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(2,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	520,3
7C-56	5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	542,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2.	Obecný postup	MS
7C-57	5-{N'-(cycfopentylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyc1opentylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-inthyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	516,3
7C-58	5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklohexylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	530,4
7C-59	5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklopropylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	488,3
7C-60	5-{N'-(isovaleryl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(isovaleryl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	490,3
7C-61	5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz(b,d]azepin-6-on	(4-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	542,3
7C-62	5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	560,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-63	5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(2,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalanin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	560,3
7C-64	5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	506,2
7C-65	5-{N'-(cyklopentylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklopentylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	480,3'
7C-66	5-{N'-(cyklohexylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklohexylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	494,3
7C-67	5-{N'-(cyklopropylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(cyklopropylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	452,2
7C-68	5-{N'-(isovaleryl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(isovaleryl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	454,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-69	5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bdJazepin-6-on	C-R	556,2
7C-70	5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(4-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bdJazepin-6-on	C-R	506,2
7C-71	5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(3,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	524,2
7C-72	5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(2,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucin (obecný postup C-Q)	5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[bd]azepin-6-on	C-R	524,2
7C-73	5-{N'-(4-metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-74	5-{N'-(3-(4-metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-metoxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	472,2
7C-75	5-{N'-(1-naftylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	l-naftyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	478,2
7C-76	5-{N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-61-1-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4-methylendioxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,dJazepin-6-on	C-P	472,2j
7C-77	5-{N'-(hydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-61-1-dibenz[b,d]azepin-6-on	hydrocinnamová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	442,2
7C-78	5-{N'-(octanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	octanoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,dJazepin-6-on	C-P	436,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-79	5-{N'-(3-(3-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,dJazepin-6-on	3-(3-hydruxyfenyl)propionová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2
7C-80	5-{N'-(3-(4-methylfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-methylfenyl)propionová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	456,2
7C-81	5-{N'-(3-(4-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-61-I-dibenz[b,d[azepin-6-on	3-(4-chlorfenyl)propionová kyselina (Trans World)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	476,1, 478,1
7C-82	5-{N'-(3-fenylbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-fenylmáselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	456,2
7C-83	5-{N'-(3-(4-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-hydroxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-84	5-{N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4,5-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	482,1
7C-85	5-{N'-(4-(4-metoxyfenyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-(4-metoxyfenyl)máselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	486,2
7C-86	5-{N'-(3-(Metoxykarbonyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	mono-methylsuccinate=3-(Metoxykarbonyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	424,1
7C-87	5-{N'-(4-fenylbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-fenylmáselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	456,2
7C-88	5-{N'-(3-(benzylthio)-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(benzylthio)-propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	488,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-89	5-{N'-(3-methylpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-methylpentanoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	408,2
7C-90	5-{N'-(7-karbometoxyheptanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	suberová kyselina monomethylester=7-karbometoxyheptanoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	480,2
7C-91	5-{N'-(2-indanylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-indanyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	468,2
7C-92	5-{N'-(5-Karbometoxypentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	monomethyladipate=5-Karbometoxypentanoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	452,2
7C-93	5-{N'-(2-methyl-3-Benzofuranacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-methyl-3-Benzofuranoctová kyselina (Maybridge)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	482,2
7C-94	5-{N'-(propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	366,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-95	5-{N'-(3-metoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-metoxypropionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	396,1
7C-96	5-{N'-(3-(4-fluorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-fluorfenyl)propionová kyselina (Trans World)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	460,2
7C-97	5-{N'-(3-(4-fluorfenoxy)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-fluorfenoxy)propionová kyselina (Maybridge)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	476,1
7C-98	5-{N'-(4-toluensulfonylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-toluensulfonyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	506,1
7C-99	5-{N'-(3-pentenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-ore	3-pentenoová kyselina (Fluka)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	392,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-100	5-{N'-(4-(2,4-dichlorfenoxy)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-(2,4-dichlorfenoxy)máselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	540,1,542,1
7C-101	5-{N'-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,3-dichlorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	512,1, 514,1
7C-102	5-{N'-(3-(4-chlorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-chlorbenzoyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	504,1, 506,1
7C-103	5-{N'-(4'-fluorsuccinanilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4'-fluorsuccinanilová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	503,2
7C-104	5-{N'-(n-(difenylmethyl)glutaramyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	n-(difenylmethyl)glutaramova kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	589,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-105	5-{N'-(2-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	2-fluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	446,2
7C-106	5-{N'-(cyanoacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	kyanooctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	377,1
7C-107	5-{N'-(succinanilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	sukcinanilová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	485,2
7C-108	5-{N'-(2,4-dichlorfenoxyaceyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-GH-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,4-dichlorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	512,1, 514,1
7C-109	5-{N'-(2-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	2-nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-61-I-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	473,2
7C-110	5-{N'-(beta-propylhydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	beta-propylhydrocinnamová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6I-I-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	484,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-111	5-{N'-(3-(2,4-dimethylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(2,4-dimethylbenzoyl)propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	498,2
7C-112	5-{N'-(2-fluor-3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-fluor-3-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	514,3
7C-113	5-{N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,4,6-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	482,2
7C-114	5-{N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6Ei-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	514,2
7C-115	5-{N'-(2-fluor-4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-fluor-4-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	514,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Starting.Material2	Obecný postup	MS
7C-116	5-{N'-(4-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-hydroxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	444,2
7C-117	5-{N'-(4-metoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-metoxyfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	474,2
7C-118	5-{N'-(2-metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6I-l-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-metoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2
7C-119	5-{N'-(2-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	508,1
7C-120	5-{N'-(4-benzyloxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-benzyloxyfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	550,2
7C-121	5-{N'-(4-hydroxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-hydroxyfenoxyoctová kyselina (Acros)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	460,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-122	5-{N'-(levulinyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	levulinová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	408,2
7C-123	5-{N'-(2-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-hydroxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	444,2
7C-124	5-{N'-(3,4-dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4-dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	488,2
7C-125	5-{N'-(3-(4-metoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-metoxybenzoyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	500,2
7C-126	5-{N'-(3-(4-Fenylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenbufen=3-(4-Fenylbenzoyl)propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	546,2

Příklad č..	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-127	5-{N'-(3-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-hydroxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl[)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	444,2
7C-128	5-{N'-(N-acetyl-N-fenylglycinyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	N-acetyl-N-fenylglycin(Kodak)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	485,2
7C-129	5-{N'-(thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	thiofen-3-octová kyselina .(Acros)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	434,1
7C-130	5-{N'-(6-fenylhexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	6-fenylhexanoová kyselina (Avocado)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	484,3
7C-131	5-{N'-(cyklohexanbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	cyklohexanmáselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6N-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,3
7C-132	5-{N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,3,5-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	482,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-133	5-{N'-(2,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,4,5-trifluorfenyloctová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	482,2
7C-134	5-{N'-(vinylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	vinyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	378,2
7C-135	5-{N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-methylthiopropionová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	412,1
7C-136	5-{N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-61-1-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	473,2
7C-137	5-{N'-(n-tert-butylsuccinamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	n-tert-butylsuccinamová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	465,2
7C-138	5-{N'-(4-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-bromfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	506,1, 508,1

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-139	5-{N'-(3-(4-fluorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(4-fluorbenzoyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	488,2
7C-140	5-{N'-(o-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	o-chlorfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	478,1, 480,1
7C-141	5-{N'-(p-tolylaceyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	p-tolyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	442,2
7C-142	5-{N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	m-tolyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	442,2
7C-143	5-{N'-(3,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4-dichlorfenyloctová kyselina (Fairfield)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	496,1, 498,1
7C-144	5-{N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-chlorfenoxyoctová kyselina (GrandIslandBiological)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	478,1, 480,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-145	5-{N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-methylfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2
7C-146	5-{N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-isopropylfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	486,2
7C-147	5-{N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-fenoxyfenyloctová kyselina (Trans World)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	520,2
7C-148	5-{N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenylmerkaptooctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	460,2
7C-149	5-{N'-(4-etoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-?-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onI	4-etoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)I	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,?-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-onI	C-P	472,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-150	5-{N'-(2,5-dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,5-dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenzjb,d]azepin-6-on	C-P	488,2
7C-151	5-{N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	o-tolyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	442,2
7C-152	5-{N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,3-difenylpropionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	518,2
7C-153	5-{N'-(3-fenoxypsopionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-fenoxypropionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2
7C-154	5-{N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Maybridge)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	496,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-155	5-{N'-((4-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d(azepin-6-on	(4-methylfenoxy)octová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2
7C-156	5-{N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-fenoxyfenyloctová kyselina (Trans World)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	520,2
7C-157	5-{N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-fenoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	520,2
7C-158	5-{N'-(3,4-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4-dichlorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	512,1, 514,1
7C-159	5-{N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-fluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-160	5-{N'-(3,4,5-trimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,4,5-trimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	518,2
7C-161	5-{N'-(2,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,4-dichlorfenyloctová kyselina (Fairfield)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	496,1, 498,1
7C-162	5-{N'-(4-thianaftenacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-thianaftenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-?-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	484,2
7C-163	5-{N'-(metoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	metoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	382,2
7C-164	5-{N'-(etoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	etoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	396,2
7C-165	5-{N'-(fenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	444,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-16b	5-{N'-(3-metoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-?-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-metoxyfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6I-I-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	474,2
7C-167	5-{N'-(4-butoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-butoxyfenyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	500,3
7C-168	5-{N'-(3-(2-metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(2-metoxyfenyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	472,2
7C-169	5-{N'-(N,N-dimethylsuccinamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-bH-dibenz[b,d]azepin-6-on	N,N-dimethylsuccinamová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	437,2
7C-170	5-{N'-(3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]az:epin-6-on	3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionová kyselina (Lilly)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	486,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Genral-Procedure	MS
7C-171	5-{N'-(2-Chlor-6-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d}azepin-6-on	2-Chlor-6-fluorfenyloctová kyselina	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	480,1, 482,1
7C-172	5-{N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	464,2
7C-173	5-{N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	pentafluorfenoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydru-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	534,2
7C-174	5-{N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-bis(trifluormethyl)fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	564,2
7C-175	5-{N'-(3,5-dimethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-dimethylfenoxyoctová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	472,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-176	5-{N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-bH-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-chlorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,1, 464,1
7C-177	5-{N'-(3-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-chlorfenoxyoctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	478,1, 480,2
7C-178	5-{N'-(benzo[b]thiofen-3-.acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	benzo[b]thiofen-3-octová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	484,2
7C-179	5-{N'-(3,5-dimetoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-dimetoxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	488,2
7C-180	5-{r1'-(2,5-dimethylfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-b-on	2,5-dimethylfenyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	456,2
7C-181	5-{N'-(mesitylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	mesityloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	470,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-182	5-{N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-bifenyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	504,2
7C-183	5-{N'-(N-(tert-butoxykarbonyl)-3-aminopropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	boc-beta-ala-oh=N-(tert-butoxykarbonyl)-3-aminopropionová kyselina (Sigma)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	381,2, 481,2
7C-184	5-{N'-(traps-styrylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	trans-styryloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	454,2
7C-185	5-{N'-(4-acetamidobutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	4-acetamidomáselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	437,2
7C-186	5-{N'-(3-(2-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(2-chlorfenyl)propionová kyselina (Trans World)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	476,2, 478,2
7C-187	5-{N'-(butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	máselná kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	380,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-188	5-{N'-(trans-3-hexenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	trans-3-hexenoová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	406,2
7C-189	5-{N'-(5-fenylvaleryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-d:hydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	5-fenylvalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	470,2
7C-190	5-{N'-(3-(3-metoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(3-metoxyfenyl)propionová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	472,2
7C-191	5-{N'-(4-chlor-beta-methylhydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	4-chlor-beta-methylhydrocinnamová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	490,2, 492,2
7C-192	5-{N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(trifluormethyl)máselná kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	448,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-193	5-{N'-(metansulfonylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	metansulfonyloctová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	430,1
7C-194	5-{N'-(alfa-naftoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	alfa-naftoxyoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	494,2
7C-195	5-{N'-(3-(4-fenoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	3-(4-fenoxybenzoyl)propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	562,2
7C-196	5-{N'-(3-(2-trifluormethylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(2-trifluormethylbenzoyl)propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	538,2
7C-197	5-{N'-(3-benzoylamino-3-fenyl-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-benzoylamino-3-fenyl-propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	561,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-198	5-{N'-(4-(hydroxyimino)pentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	levulinová kyselina oxime=4-(hydroxyimino)pentanoová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	423,2
7C-199	5-{N'-(4'-methylglutaranilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4'-methylglutaranilová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	499,2
7C-200	5-{N'-((4-(4-ethyl-fenoxy)-fenoxy)-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(4-(4-ethyl-fenoxy)-fenoxy)-octová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	564,2
7C-201	5-{N'-(3-Benzoyl-3-fenylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-Benzoyl-3-fenylpropionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	528,2, 546,2
7C-202	5-{N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-(hydroxymethyl)fenoxy-octová kyselina (Sigma)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	456,2, 474,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-203	5-{N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4,4,4-trifluormáselná kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	434,1
7C-204	5-{N'-(3-isobutyrylamino-3-fenyl-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-isobutyrylamino-3-fenyl-propionová kyselina (Sigma-AldrichRare)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	527,3
7C-205	5-{N'-((2-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	(2-methylfenoxy)octová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2
7C-206	5-{N'-(3-(fenylsulfonyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-(fenylsulfonyl)propionová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	506,2
7C-207	5-{N'-(4-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-nitrofenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	473,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-208	5-{N'-(3-etoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3-etoxypropionová kyselina (TCI)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	410,2
7C-209	5-{N'-(2,3-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,3-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	480,2
7C-210	5-{N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,6-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	480,2
7C-211	5-{N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-fluormandelová kyselina (Lancaster)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	462,2
7C-212	5-{N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2,5-difluormandelová kyselina (Fluorchem)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	480,2
7C-213	5-{N'-(dl-beta-fenyllaktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6I-l-dibenz[b,d]azepin-6-on	dl-beta-fenylmléčná kyselina (Sigma)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	458,2

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-214	5-{N'-(dl-mandelyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibeny[b,d]azepin-6-on	dl-mandelová kyselina ordl-alfa-hydroxyfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	444,2
7C-215	5-{N'-(p-chlormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	p-chlormandelová kyselina (Acros)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	444,2, 478,1
7C-216	5-{N'-(l-alfa-hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	l-alfa-hydroxyisokapronová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	424,2
7C-217	5-{N'-(4-brommandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	4-brommandelová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	522,1, 524,1
7C-218	5-{N'-(l-(+)-laktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	l-(+)-mléčná kyselina (Sigma)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	382,2, 454,2
7C-219	5-{N'-(d-3-fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	d-3-fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on	C-P	458,2
7C-220	5-{N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	5-methylhexanoová kyselina (P&B)	5-(L-alaninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-P	422,2

OBECNÝ POSTUP C-S

Stupeň A: Každá aminokyselina (150 µmol) byla navážena do 8-ml baňky a rozpuštěna v 1,5 ml 10% DMF v dichlormethanu (DCM). Do každé baňky bylo přidáno 0,8 ml (175 µmol) roztoku 5-amino-7-methyl-5,7dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on hydrochloridu (481 mg, 1,75 mmol) (z příkladu 7-A) a 670 mg (1,75 mmol) PP-HOBT (z příkladu C-AF) rozpuštěn v 7,5 ml DMF. Následně bylo do každé baňky přidáno 2 ml (přibližně 200 µmol) roztoku EDC hydrochloridu v DCM (383 mg, 2,0 mmol v 20 ml DCM). Po kývání baňkami při pokojové teplotě po dobu 14 hodin, bylo přidáno do každé baňky přibližně 100-125 mg polystyren-piperidinové pryskyřice (přibližně 3,6 mmol/g, 350 µmol, 2,33 ekvivalentů) a v kývání se pokračovalo 15 minut. Do každé baňky byl přidán methanol (2,5 ml) a takto získaný materiál byl nanesen na 1 g SCX kolony (Varian) předem vyrovnané promytím 5 ml MeOH a 5 ml 10% směsí MeOH/chloroform. Po zpracování produktu na koloně pod dusíkem byla kolona promyta 5 ml 10% směsí MeOH/chloroform. Spojené výluhy (v 25 ml baňce s kulatým dnem) byly odpařeny za sníženého tlaku na horké vodní lázni při 30-35 °C a pak dále odpařovány pod vákuem v sušárně při 40-45°C. Pokud byla netto hmotnost zbytků pod 100 mg, bylo přidáno 5 ml dioxanu a, pokud to bylo nutné, 1 ml MeOH k rozpuštění zbytku a rozpouštědlo bylo opět odstraněno na rotační odparce a pod vákuem. Po sušení v vakuové sušárně přes noc byl každý produkt analyzován pomocí HPLC. HPLC primárně prokázala přítomnost žádaného produktu, přičemž asi 15 % produktu bylo přítomno s odstraněnou blokovací skupinou (t.j. bez skupiny BOC).

Stupeň B: Do každé baňky s kulatým dnem bylo přidáno 5 ml 4N HCl v dioxanu. Baňky byly umístěny při pokojové teplotě po dobu

2-3 hodin byla provedena HPLC analýza obsahu každé baňky, z obsahu každé baňky bylo odstraněno rozpouštědlo na rotační odparce (teplota lázně 30-35°C) a produkty byly dosušeny ve vakuové sušárně přes noc (při zhruba 40°C). HPLC t-butyl-threoninového adičního produktu potvrdila neúplné odstranění t-butylové skupiny. Proto bylo k reakční směsi přidáno 5 ml 4N HCl v dioxanu a směs (při pokojové teplotě) byla monitorována HPLC v intervalech 4 hodin, celkem zhruba 20 hodin. Úplné odstranění t-butylové skupiny bylo pozorováno po 20 hodinách. Všechny produkty byly podle HPLC čisté, neboť vykazovaly pouze jeden pík nebo resolvované diastereomerní píky, s výjimkou několika stopových nečistot v případě methioninu. Výtěžky se pohybovaly od 80 do 100%. Každá baňka s kulatým dnem obsahovala přibližně 150 µmolů aminokyseliny navázané na 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on.

Stupeň C: Byl připraven zásobní roztok 567 mg (1,48 mmol) PP-HOBT v 8,5 ml v DMF (přibližně 0,175 M PP-HOBT v DMF) a 0,81 g (0,86 ml, 150 µmol) tohoto PP-HOBT roztoku bylo přidáno do každé z devíti baněk s kulatým dnem, obsahujících produkty ze stupně B. Ve všech případech vznikly čiré roztoky, s výjimkou případu, kdy byla navázanou aminokyselinou kyselina alfa aminoisomáselná. V tomto případě byl použit k dobrému rozpuštění přídavek 0,86 ml DMF, avšak směs stále zůstávala heterogenní. Obsah každé baňky "n" (kde n = 1 až 9) byl rozdělen na čtyři stejné podíly (každý podíl přibližně 37 µmolů) a jednotlivé podíly byly umístěny do baněk. Poté byly připraveny zásobní roztoky (0,1 M) karboxylových kyselin v 10% DMF/DCM. Do každé baňky bylo pak přidáno odměřené množství (0,3 ml, 30 µmol) příslušného zásobního roztoku. Byl připraven 0,1 M zásobního roztoku (20 ml) EDC hydrochloridu v DMF. Tento zásobní roztok (0,4 ml, 40 µmol) byl pak přidán do každé baňky. Baňky byly

uzavřeny a umístěny na rotačním zařízení 12 hodin. Obvyklé zpracování SCX a odpaření rozpouštědla poskytlo produkty jako bílé tuhé látky nebo byly produkty vyčištěny na světle karamelové pryskyřice. Každý z těchto produktů byl rozpuštěn ve směsi metanol/chloroform a rozdělen do tří zvážených ampulek plus do jedné baňky pro analýzu MS a HPLC. Po odpaření rozpouštědla byly stanoveny hmotnosti baněk. Identita produktů byla ověřena iontovou hmotnostní spektrografií a čistota byla posouzena reverzní fázovou HPLC.

Příklad C-AF

Příprava PP-HOBT

Do míchaného roztoku 7,68g (30 mmol) sulfonyl chloridu v 120 ml dichlormethanu bylo po kapkách přidáno, v intervalu delším než 10 minut, 5,04g (30 mmol) 4-piperidino-piperidinu (Aldrich, 90%) a 3,6 g (36 mmol) triethylaminu v 30 ml dichlormethanu. Byla zjištěna mírně exothermní reakce. Po míchání 2 hodiny při pokojové teplotě, byl oranžový roztok zředěn 100 ml dichlormethanu a promyt 10% hydrogenuhličitanem sodným (2 x 100 ml) a solankou (1 x 100 ml). Po sušení nad síranem sodným bylo odstraněno rozpouštědlo za sníženého tlaku a tím bylo získáno 10,7 g surového produktu v lehce nahnědlé pevné formě (Rf = 0,5, silika, 10% MeOH/chloroform).

K takto získanému surovému materiálu bylo přidáno 200 ml 95 % EtOH/5 % MeOH a následně 60 ml hydrazin hydrát. Směs byla refluxována po dobu 3 hodin. V průběhu první 0,5 hodiny se původně oranžový roztok změnil na výrazně rudooranžový a pak opět na oranžový. Po refluxování po dobu 3 hodin byla odstraněna většina rozpouštědla, voda a hydrazin za sníženého tlaku. Ke zbytku bylo přidáno 50 ml EtOH a rozpouštědlo bylo

odstraněno za sníženého tlaku. Tento postup byl 2 krát nebo vícekrát opakován, což poskytlo nahnědlou tuhou látku, která byla dále sušena pod vákuem v sušárně na konstantní hmotnost 13,5 g. Do baňky obsahující tuto tuhou látku bylo přidáno 250 ml vody. Téměř všechna tuhá látka přešla do roztoku a pak se vytvořila mírně žlutá sraženina. Po míchání byl roztok chlazen v ledové lázni dvě hodiny a pevná látka byla oddělena vakuovou filtrací přes spékaný skleněný filtr, přičemž bylo použito promytí 20 ml studené vody. Sušení ve vakuové sušárně při 40°C přes noc poskytlo 7,3 g (63 % výtěžek) titulní sloučeniny (PP-HOBT) ve formě špinavě bílého drceného prášku, t.t. 195-200°C (dec).

Pomocí naznačených postupů byly připraveny sloučeniny uvedené v tabulce C-5. Jako výchozí složky 2 byly při těchto syntézách použity materiály, připravené podle popisů v obecném postupu C-S.

Tabulka C-5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-221	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-methioninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	524,3
7C-222	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-fenylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	526,5
7C-223	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-leucinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	506,3
7C-224	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-cyklohexylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	532,3
7C-225	5-{N'-(3,5'-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-threoninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6Eli-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-5	494,5

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-226	5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alfa-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alfa-(2-thienyl)glycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	532,2
7C-227	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-methioninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	494,3
7C-228	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-fenylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	496,2
7C-229	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-leucinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	476,2
7C-230	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-cyklohexylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6I-I-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	502,2
7C-231	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-threoninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	464,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-232	5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-alfa-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	2-thiofenoctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alfa-(2-thienyl)glycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	502,1
7C-233	5-{N'-(isovaleryl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-methioninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	454,2
7C-234	5-{N'-(isovaleryl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-fenylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	456,4
7C-235	5-{N'-(isovaleryl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-leucinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	436,4
7C-236	5-{N'-(isovaleryl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-cyklohexylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz(b,d]azepin-6-on	C-S	462,6
7C-237	5-{N'-(isovaleryl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-threoninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	424,3

Příklad č.	Sloučenina	Výchozí složka 1	Výchozí složka 2	Obecný postup	MS
7C-238	5-{N'-(isovaleryl)-L-alfa-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	isovalerová kyselina (Aldrich)	5-(L-alfa-(2-thienyl)glycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz(b,d]azepin-6-on	C-S	462,3
7C-239	5-{N'-(fenylacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-methioninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	488,5
7C-240	5-{N'-(fenylacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-fenylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	490,6
7C-241	5-{N'-(fenylacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-leucinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	470,4
7C-242	5-{N'-(fenylacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-2-cyklohexylglycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	496,3
7C-243	5-{N'-(fenylacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz(b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-threoninyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	458,5
7C-244	5-{N'-(fenylacetyl)-L-alfa-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	fenyloctová kyselina (Aldrich)	5-(L-alfa-(2-thienyl)glycinyl)-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on	C-S	496,2

Dále uvedenými postupy lze získat různé estery karboxylových kyselin, které mohou být hydrolyzovány s použitím dále uvedeného Obecného postupu AC nebo BD, čímž se získá odpovídající karboxylová kyselina. Reakcí této karboxylové kyseliny s aminy, využitými dříve s použitím již uvedených Obecných postupů lze získat v rámci rozsahu tohoto vynálezu další sloučeniny.

Obecný postup AA

Redukční aminace

K roztoku arylaminu v ethanolu v hydrogenační nádobě byl přidán 1 ekvivalent esteru kyseliny 2-oxokarboxylové (např. pyruvátester, ester kyseliny pyrohroznové), a poté 10% paladium na uhlíku (25 hmotnostních procet vztaženo k arylaminu). Reakce byla byla hydrogenována při 138 kPa H_2 v Parrově třepačce až byla dokončení reakce indikováno TLC (30 minut až 16 hodin). Reakční směs byla potom filtrována přes filtr Celite 545 (dostupný od Aldrich Chemical Company, Inc.) rozpouštědlo bylo odstripováno na rotační odparce. Surový produkt byl potom dále vyčištěn chromatografií.

Obecný postup AB

První transesterifikační metoda

Roztok 1-5 ekvivalentů požadovaného alkohol byl přidán do 1 ekvivalentu hydridu sodného v toluenu. Poté, co zmizelo uvolňování plynu, byla přidána sloučenina, která měla být transesterifikována, rozpuštěná v toluenu. Po 0,5 hodině, byla reakce buď zahřáta na 40°C a umístěna do vakua (~20 mm Hg), nebo byl roztokem zahřívaným na 90°C probubláván dusík. Reakce byla kontrolována TLC, a po jejím dokončení byl roztok ochlazen a zalit vodou nebo 1M HCl, a u měnšího množství

reakcí byla reakce zředěna ethylacetátem. Organická fáze byla extrahována nasyceným vodným $NaHCO_3$, promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce , a surový produkt byla potom dále vyčištěn chromatografií. Reakční směs byla případně zpracována odpařením rozpouštědel přímou chromatografií surové směsi.

Tento postup je zvláště vhodný v případě drahých alkoholů nebo alkoholů s vysokým bodem varu.

Obecný postup AC

Druhá transesterifikační metoda

Sloučenina, která má být transesterifikována, byla umístěna do velkého přebytku požadovaného alkoholu. Bylo přidáno katalytické množství suchého NaH a reakce byla sledována TLC až do doby, kdy nebyla prokazatelná přítomnost výchozího materiálu. Reakce by ochlazena několika mililitry 1 N HCl, a po několika minutách míchání byl přidán nasycený vodný $NaHCO_3$. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo na rotační odparce odstripováno rozpouštědlo, surový produkt byl potom dále vyčištěn chromatografií .

Obecný postup AD

Třetí transesterifikační metoda

Sloučenina, která má být transesterifikována, umístěna do velkého přebytku požadovaného alkoholu. Bylo přidáno katalytické množství suchého NaH a reakce byla sledována TLC až do doby, kdy nebyla prokazatelná přítomnost výchozího

materiálu. Reakce byla ochlazena několika mililitry 1 N HCl, a po několika minutách míchání byl přidán nasycený vodný $NaHCO_3$. Objem reakční směsi byl snížen na rotační odparce až do odstranění přebytku alkoholu a potom byl zbytek převeden do ethylacetátu a byla přidána další voda. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce a surový produkt byla potom dále vyčištěn chromatografií .

Tentop postup je využíván v případě použití levných alkoholů s nízkým bodem varu, mísitelných s vodou.

Obecný postup AE

O-alkylační metoda

Do sloučeniny karboxylové kyseliny (připravené například reduktivní aminací podle Obecného postupu AA, čímž byl získán ester N-arylaminokyseliny, a poté následující hydrolýzou podle postupu AF) v DMF byl přidán 1,5 ekvivalent K_2CO_3, a potom 1 ekvivalent alkylačního činidla (např. terc.-butylbromacetátu). Reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, potom ochlazena vodou a extrahována do ethylacetátu. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným $NaHCO_3$, vodou , a nasyceným vodným NaCl, a potom byla vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce, čímž byl získán surový produkt .

Obecný postup AF

Hydrolýza esterů na volnou kyselinu

Do sloučeniny esteru karboxylové kyseliny (připravené například reduktivní amination podle Obecného postupu AA, čímž

byl získán ester N-arylaminokyseliny) v 1:1 směsi CH_3OH/H_2O bylo přidáno 2-5 ekvivalentů K_2CO_3. Směs byla zahřívána na 50°C po dobu 0,5 až 1,5 hodin až bylo TLC prokázáno ukončení reakce. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti a methanol byl odstraněn na rotační odparce. pH zbylého vodného roztoku bylo upraveno na ~2, a pro extrakci produktu byl přidán ethylacetát.Organická fáze byla potom promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena MgSO. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce, čímž byl získán surový produkt.

Obecný postup AG

N-heteroarylace alaninu

Roztok 1,1 ekvivalentu L-alaninu a 2 ekvivalentů NaOH v DMSO byl míchán při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, potom byl přidán 1 ekvivalent 2-chlorbenzothiazolu. Směs byla zahřívána na 100°C po dobu 4 hodin, potom byla ochlazena na teplotu místnosti a nalita na led, pH výsledného vodného roztoku bylo upraveno ~2, a vzniklá sraženina pevné látky byla odstraněna filtrací. Tato pevná látka byla potom rozpuštěna v 1N NaOH a vzniklý roztok byl zfiltrován přes filtr Celite 545. pH filtrátu bylo bylo upraveno na ~2 a bílá sraženina byla odstraněna filtrací a promyta vodou, čímž byl azískán surový produkt .

Obecný postup AH

Syntézní metoda EDC

Do 1:1 směsi požadované kyseliny a alkoholu v CH_2Cl_2 při 0°C bylo přidáno 1,5 ekvivalentů triethylaminu, a potom 2,0 ekvivalentů hydroxybenzotriazol monohydrátu, potom 1,25 ekvivalentů ethyl-3-(3-dimethylamino)-propylkarbodiimid-HCl

(EDC). Reakce byla míchána přes noc při teplotě místnosti, potom byla převedena do dělicí nálevky a promyta vodou, nasyceným vodným $NaHCO_3$, 1N HCl, a nasyceným vodným NaCl a potom byla vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce, čímž byl získán surový produkt

.

Obecný postup AI

Syntézní metoda pro aminy a oximy

Trichlorfenylester (1 ekv.) karboxylové kyseliny byl míchán v DMF nebo THF. Byl přidán oxim nebo amin (1,2 ekv.) a směs byla míchána při teplotě okolí 1-4 hodin. V případě, že byl použit amin v formě hydrochloridové soli, byla použita také vhodná báze, jako je N,N-diisopropylethylamin (1,2 ekv.). Vzniklá směs byla koncentrována za sníženého tlaku, za vzniku surového produktu, který byl použit bez čištění nebo byl vyčištěn chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací.

Obecný postup AJ

Alkylace

Amin (1 ekv.), α-bromester (1,1 ekv.) a vhodná báze (jako je triethylamin) (2 ekv.) byly míchány v chlorformu. Vzniklý roztok byl zahříván pod refluxem 4-12 hodin. Po ochlazení byla směs zředěna chlorformem a promyta vodou. Organický podíl byl vysušen (síran sodný) a koncentrován za sníženého tlaku . Surový produkt byl vyčištěn chromatografií na silikagelu.

Obecný postup AK

Spojování oximu s alkoholem

Karboxylová kyselina (1 ekv.) byla míchána ve vhodném rozpouštědle (jako je THF, dioxan nebo DMF). Byl přidán alkohol nebo oxim (1-5 ekv.). Dále byl přidán EDC hydrochlorid (1,2 ekv.) a hydroxybenzotriazol hydrát (1 ekv.) vhodná báze (jako je 4-methylmorfolin nebo triethylamin) (0-1 ekv.). Byl atké přidáno katalytické množství (0,1 ekv.) 4-dimethylaminopyridinu. Směs byla míchána při teplotě okolí a v atmosféře suchého dusíku. Po 20 hodinách byla směs koncentrována za sníženého tlaku. Vzniklý koncentrát rozdělen mezi ethylacetát a vodu . Organický podíl byl separován a promyt vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Organický podíl byl vysušen (síran sodný) a koncentrován za sníženého tlaku. Surový produkt byl použit bez čištění nebo byl vyčištěn chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací.

Obecný postup AL

EDC syntéza

Karboxylová kyselina byla rozpuštěna v methylenchloridu. Postupně byla přidána aminokyselina (1 ekv.), N-methylmorfolin (5 ekv.) a hydroxybenzotriazolmonohydrát (1,2 ekv.). Nádoba s kulatým dnem byla umístěna do chladicí lázně, až do doby, kdy teplota roztoku dosáhla 0°C. V tom okamžiku bylo přidáno 1,2 ekv. 1-(3dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (EDC). Roztok byl přes noc míchán a ponechán pod dusíkem, takže postupně dosáhl teploty místnosti. Reakční směs byla dále upravena promytím organické fáze nasyceným vodným uhličitanem sodným, 0,1 M kyselinou citrónovou a solankou a poté byla vysušena síranem sodným. Rozpouštědla byla potom odstraněna, čímž byl získán surový produkt. Čisté produkty byly získány mžikovou chromatografií v odpovídajícím rozpouštědle.

01.12.99

Obecný postup AM

Nahrazení triflatu

Do 0°C roztoku iso-butyl R-(+)-laktátu v CH_2Cl_2 bylo přidáno 1,1 ekvivalentů trifluormethansulfonanhydridu. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 20 min, bylo přidáno 1,1 ekvivalentů 2,6-lutidinu a míchání pokračovalo 10 min. Tento roztok byl potom převeden do láhve obsahující 1 ekvivalent arylaminu a 1 ekvivalent N,N-diisopropylethylaminu v CH_2Cl_2 nebo CH_3NO_2 při 0°C. Reakce byla udržována přes noc při teplotě místnosti a potom bylo rozpouštědlo odstripováno na rotační odparce. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt 5% kyselinou citonovou , poté nasyceným vodným NaCl, vysušen síranem hořečnatým nebo síranem sodným a potom bylo z roztoku odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce, čímž byl získán surový produkt, který byl potom vyčištěn chromatografií.

Obecný postup AN

Odstranění chránící skupiny BOC

Do sloučeniny chráněné BOC byla přidána 1:1 směs CH_2Cl_2 a kyseliny trifluoroctové, a byla míchána až TLC indikovala úplnou konverzi, obvykle 2h. Roztok byl potom stripován do sucha a zbytek byl převeden do ethylacetátu a extrahován zředěnou HCl. Kyselá reakce byla neutralizována a byla provedena extrakce ethylacetátem . Organická fáze byla promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce, čímž byl získán produkt.

Obecný postup AO

Syntéza esterů kyseliny pyrohroznové (pyruvátesterů)

Do směsi kyseliny pyrohroznové (8,8 g, 0,1 mol) (Aldrich) v 100 ml benzenu byl přidán iso-butanol (14,82 g, 0,2 mol) a katalytické množství p-toluensulfonové kyseliny. Směs byla potom refluxována použitím přístroje Dean Starkova . Po 4 hodinách se reakce jevila jako kompletní s isolací 1,8 g (0,1 mol) vody. Benzen a iso-butanolbyly odstraněny na rotační odparce. Zbytek (14 g, 0. 1 mol), což byl především iso-butylester kyseliny pyrohroznové (pyruvát iso-butylesterú, podle NMR [^{1}H NMR ($CDCl_3$): α = 4,0 (d, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,0 (d, 6H)], byl použit bez dalšího čištění. Zaměníme-li iso-butanol jinými alkoholy (např. ethanol, isopropanol, n-butanol, benzylalkohol a podobně), můžeme podobným způsobem vpřipravit další estery kyseliny pyrohroznové.

Obecný postup AP

Aromatická nukleofilní substituce fluorbenzenů

Směs 1,82 g (10 mmol) hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu, fluorbenzenu (10 mmol) a 3 g bezvodého uhličitanu draselného v 10 ml DMSO byla míchána při 120°C 2-5 hodinách. Reakční směs byla potom ochlazena na teplotu místnosti a zředěna 100 ml ethylacetátu. Ethylacetátový extrakt byl promyt vodou (3x), vysušen $MgSO_4$ a odpařen do sucha, čímž byl získán surový produkt, který byl dále vyčištěn kolonovou chromatografií

Obecný postup AQ

Čtvrtá transesterifikační metoda

Ester, který má být transesterifikován, byl rozpuštěn ve velkém přebytku alkoholu a potom bylo přidáno 0,3

ekvivalentů of isopropoxidu titaničitého (Aldrich). Reakce byla sledována TLC a potom byly těkavé látky odstraněny za sníženého tlaku. Vzniklý surový materiál byl potom chromatografován, čímž byl získán požadovaný produkt.

Obecný postup AR

Syntéza na N-BOC chráněných anilinech

Do roztoku anilin v THF byl přidán po kapkách 1 ekvivalent of diterc.-butyldiuhličitanu (Aldrich) v THF a potom 1,5 ekvivalentů 10N vodného hydroxidu sodného v 0°C. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, nebo pokud je to nutné se zahříváním při 80°C po dobu 3 hodin, byla reakční směs zředěna etherem a promyta $NaHCO_3$ a solankou, vysušena síranem sodným a uhličitanem draselným, koncentrována za sníženého tlaku a chromatografována, čímž byl získán N-BOC anilin.

Obecný postup AS

Vytvoření Oximesteru

Trichlorfenylester (1 ekv.) byl míchán v DMF nebo THF. Byl přidán oxim (1,2 ekv.) a směs byla míchána při teplotě okolí 1 až 4 hodiny . Vzniklá směs byla koncentrována za sníženého tlaku a zybtek byl vyčištěn chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací .

Příklad AA

Syntéza hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu

Směs 35,64 g (0,4 mol) D,L-alaninu (Aldrich), 44 ml (0,6 mol) thionylchloridu (Aldrich) a 200 ml of iso-butanolu refluxována 1,5 hodin. Těkavé látky byly odstraněny za

sníženého tlaku 90°C, čímž byla získána uvedená sloučenina jako olej , který byl použit bez dalšího čištění.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,72 (br s, 3H), 4,27 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H)2 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 170,0, 72,2. 49,2, 27,5, 18,9, 16,1,

Příklad AB

Syntéza N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

S použitím postupu stanovených v patentu USA č. 3,598,8592, které jsou zde uvedeny jako odkaz, byl připraven N-(3,4-dichlorfenyl)alanin. V tomto případě byla do roztoku 3,4-dichloranilin (1 ekvivalent) (Aldrich) v isopropanolu (asi 500 ml na mol 3,4-dichloranilinu) přidána voda (asi 0,06 ml na ml isopropanolu) a 2-chlorpropionová kyselina (2 ekvivalenty) (Aldrich). Směs byla ohřáta na 40°C a v postupných dávkách byl přidán hydrogenuhličitan sodný (0,25 ekvivalentů), poté byla směs zahřívána pod refluxem 4-5 dní. Po ochlazení byla reakční směs nalita do vody a nezreagovaný 3,4-dichloranilin byl odstraněn filtrací. Filtrát byl okyselen na pH 3-4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá sraženina byla zfiltrována, promyta a vysušena, čímž byla získána uvedená sloučenina, b.t. = 148-149°C.

Případně byla uvedená sloučenina připravena podle dříve uvedeného Obecného postupu AF a s použitím N-(3,4-dichlorfenyl)alaninethylesteru (z níže uvedeného Příkladu A 1).

Příklad AC

Syntéza N-(3,5-difluorfenyl)alaninu

S použitím postupu podle patentu USA č. 3,598,859, byl připraven N-(3,5difluorfenyl)alanin s použitím 3,5-difluoranilin (Aldrich) a 2-chlorpropionová kyselina (Aldrich).

Příklad AD

Syntéza iso-butyl 2-brompropionátu

Do směsi iso-butanolu a 1,0 ekvivalent pyridinu v suchém diethyletheru bylo přidáno po kapkách 1,3 ekvivalentů 2-brompropionylbromidu při 0°C. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin byla reakce zředěna diethyletherem, promyta 1N HCl, vodou, vodným $NaHCO_3$, solankou a vysušena síranem hořečnatým nebo síranem sodným. Odstraněním rozpouštědel za sníženého tlaku byla získána uvedená sloučenina jako čistý olej .

Příklad AE

Syntéza 2,4,5-trichlorfenylester N-(2-naftyl) alaninu

Methylester N-(2-naftyl)alaninu (5,0 g, 20,6 mmol) (z níže uvedeného Příkladu A 44) byl rozpuštěn v dioxanu (100 ml). Byl přidán NaOH (30 ml, 1N) a vzniklý roztok byl míchán po dobu 1 hod. Reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna ve vodě a vodná směs byla promyta etherem. U vodného podílu bylo upraveno pH na hodnotu 3 pomocí 1N HCl a byla porvedena extrakce ethylacetátem. Organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým nebo síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, čímž byla získána bílá pevná látka (4,35 g, 98 %).

Vzniklá pevná látka (4,35 g, 20 mmol) byla rozpuštěna ve dichlormethanu (300 ml). Poté byl přidán 2,4,5-trichlorfenol (4,9 g, 25 mmol) (Aldrich), po něm následoval

dicyklohexylkarbodiimid (25 ml, 1 M v dichlormethan) (Aldrich). Po míchání po dobu 18 hodin, byla směs zfiltrována a koncentrována, čímž byl získán olej, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu s použitím chlorformu jako eluentu (Rf = 0,6). Uvedená sloučenina byla získána jako lehký olej který zvolna krystalizoval.

Příklad A 1

Syntéza ethylester N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilinu (Aldrich) a ethylpyruvátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (d, 1H): 6,7 (d, 1H,); 6,4 (dd, 1H); 4,30 (bs. 1H); 4,2 (q, 2H); 4,1 (q, 1H); 1,5 (d, 3H); 1,3 (t, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175; 146,7: 133; 131; 121: 1 14,9; 1 12,6; 72,0; 52,4; 28,3; 19,5.

$C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 262,14).

Příklad A2

Syntéza ethylesteru N-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 4-chlor-3(trifluormethyl)anilinu (Aldrich) a ethylpyruvátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina.

Analýza: Vypočteno: C, 48,74; H, 4,43; N, 4,74.

Nalezeno: C, 48,48; H, 4,54; N, 4,94.

$C_{12}H_{13}F_3ClNO_2$ (molekulová hmotnost = 295,69);

01.12.99

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 295.

Příklad A3

Syntéza ethylesteru N-(3,5-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,5-dichloranilinu (Aldrich) a ethylpyruvátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina.

Analýza: Vypočteno:C, 50,40; H, 5,00; N, 5,34.

Nalezeno: C, 50,50; H, 5,06; N, 5,25

$C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 262,14);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) NA.

Příklad A4

Syntéza ethylesteru N-(3,4-difluorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-difluoranilin (Aldrich) a ethylpyruvátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v 25% EtOAc/hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,5 (m, 1H), 4,30 (bs. 1H), 4,2 (q, 2H), 4,1 (q, 1H). 1,5 (d. 3H), 1,3 (t, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175, 146,7. 135, 132, 125, 116, 113, 72, 52, 28, 19.

$C_{11}H_{13}F_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 229,23);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 230.

Příklad A5

Syntéza benzylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilin (Aldrich) a benzylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím benzylalkoholu namísto iso-butanoluu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 1H); 7,0 (m, 5H); 6,6 (d, $1H_2$); 6,4 (dd, 1H); 5,1 (s, 2H); 4,30 (bs, 1H); 4,08 (q, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,47 (d, 3H); 0,91 (d, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5; 146,7; 133,5; 131,3; 121,3; 120,1; 114,9; 113,6; 72,0; 60,1; 52,4; 28,3; 19,5; 19,3.

$C_{16}H_{15}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 324,31);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 325.

Příklad A6

Syntéza iso-butylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilin (Aldrich) a iso-butylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,55 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J=2,7 Hz), 6,4; (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 4,30 (bs. 1H), 4,08 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 1,94 (sept, 1H. J = 6,7 Hz), 1,47 (d. 3H, J = 6,9 Hz), 0,91 (d, 6H,
J = 6,6 Hz)

01.12.99

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5, 14b.7, 133,5. 131,3. 121,3, 114,9, 113,6, 72,0, 52,4, 28,3. 19,5, 19,3.

$C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 290,19);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 290.

Příklad A7

Syntéza iso-propylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilinu (Aldrich) a isopropylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím isopropanolu namísto iso-butanoluu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 1H); 6,66 (d, 1H,); 6,43 (dd, 1H); 4,30 (bs, 1H); 4,08 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1 .47 (d, 3 H); 0,91 (d, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5; 146,7; 133,5; 131,3; 121,3; 114,9; 113,6; 72,0; 52,4; 19,5.

$C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 276,16);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 277.

Příklad A8

Syntéza n-butylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilin (Aldrich) a n-butylpyruvátu (připraven podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím n-butanolu namísto iso-butanoluu), byla připravena uvedená

sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,7 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 1H); 6,66 (d, 1H,); 6,43 (dd, 1H); 4,30 (bs. 1H); 4,2 (m, 2H); 4,08 (q, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,47 (m, 4H); 0,91 (t, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5; 146,7; 133,5; 131,3; 121,3; 1 14,9; 113,6; 72,0: 52,4; 28,3; 20,2; 19,5.

$C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 290,19);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 291.

Příklad A9

Syntéza methylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (R,S isomery)

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilinu (Aldrich) a methylpyruvátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,55 v 25% EtOAcT hexan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,75 Hz, 1H)2 6,43 (dd, J = 8,73 Hz, 2,80 Hz, 1H), 4,25 (bd, J = 8,25 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,90 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,35, 145,96, 132,87, 130,70, 120,76, 114,38, 112,90, 52,43, 51,70, 18,67.

$C_{10}H_{11}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 24$.11);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH') 247.

01.12.98

Příklad A 10

Syntéza cyklopentylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle AB dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a cyklopentanolu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,66 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d, 1H, 1 = 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H. J = 2,7 Hz), 6,43 (dd, 1H. J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 5,22 (m, 1H), 4,27 (d, 1H,J = 8,1Hz). 4,02 (quint, 1H, J = 7,5 Hz), 1,74 (m, 8H), 1,43 (d, $3H_2$ 1 = 6,9 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,3, 146,7. 133,4, 131,2, 121,2, 114,9. 113,7, 78,9, 52,5, 33,2, 24,2, 24,1, 19,1.

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 302,20);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 301.

Příklad A 11

Syntéza n-propylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilin (Aldrich) a n-propylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím n-propanolu namísto iso-butanolu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = O.5 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (d, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,4 (dd, 1H); 4,30 (bs, 1H); 4,2 (q, 2H); 4,08 (q, 1H); 1,94 (m, 2H); 1 .5 (d, 3H); 0,95 (t, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 178; 144,7; 130,2; 120,62; 11 5. 1 1; 71,82; 52,90. $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 276,16);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 277.

Příklad A 12

Syntéza allylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu AB a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a allylalkoholu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,62 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAcl hexan jako eluentu).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d. 1H, J = 8,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,44 (dd, 1H. J = 8,7 Hz, J=2,8 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,26 (m, 1H, 4,10 (m, 1H), 1,48 (d, 3H, J = 6,9 Hz).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,1, 146,6, 133,5, 132,1. 131,3, 121,4, 119,6. 1 15,0, 113,6, 66,52 52,4, 19,3.
$C_{12}H,3Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 274,15);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 273.

Příklad A 13

Syntéza 4-methylpentylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle AB dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin

01.12.99

methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a 4-methylpentanolu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,70 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAcT hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ = 7,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 4,28 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 1,55 (m, 6H), 1,19 (m, 2H), 0,87 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,6, 146,7, 133,4, 131,3, 121,3, 115,0, 113,6, 66,4, 52,4, 35,4, 28,2, 27,0, 23,0, 19,3.

$C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 318,25);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 317.

Příklad A 14

Syntéza 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu AB a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanolu (solketal) (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako směs diastereomerů. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,32 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAcl hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz). 6,66 (d, 1H, 2,7 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1 = 2,7 Hz), 4,22 (m, 6H), 3,70 (m, 1H), 1,43 (m, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,34, 174,32, 146,5. 133,5, 131,3, 121,5, 115,0, 113,6, 110,52, 110,51, 73,97, 73,89, 66,6, 66,01, 65,95. 52,42, 52,37, 27,3, 25,8, 19,3.
$C_{15}H_{19}Cl_2NO_4$ (molekulová hmotnost = 348,23);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 347.

Příklad A 15

Syntéza cyklohexylmethylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu AB a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a cyklohexylmethanolu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,26 (bd, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,95 (d, 2H)2 1,70-1,55 (m, 6H)2 1,50 (d_2 3H), 1,35-0,85 (m, 5H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,58, 146,72, 133,48, 131,27, 121,34, 114,98, 113,722 71,06. 52,522 37,682 30,10, 26,83, 26,17, 19,32.
$C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 318,25);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 317.

Příklad A 16

Syntéza terc.-butyloxykarbonylmethylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AE a s použitím N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (z Příkladu AB dříve uvedeného) a terc.-butylbromacetátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka . Reakce byla monitorována

TLC na silikagelu (Rf = 0,57 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno rekrystalizací z ethanolu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,45 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,9, 166,9, 146,5, 133,5, 131,3, 115,1. 1 13,6, 83,4, 62,2, 52,2, 28,6, 19,3.

$C_{15}H_{19}Cl_2NO_4$ (molekulová hmotnost = 348.?3);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH°) 347.

Příklad A 17

Syntéza iso-butylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)leucinu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilinu (Aldrich) a iso-butyl 4-methyl-2-oxopentanoátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím 4-methyl-2-oxovalerové kyseliny (Fluka) a iso-butanolu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,6 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (d, 1H); 6,5 (d, 1H); 6,4 (dd, 1H); 4,30 (bs, 1H); 4,08 (q, 1H); 3,8(m, 2H); 1,8 (m, 3H); 0,91 (m, 12H).^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5; 146,7; 133,5; 131,3; 121,3; 114,9; 113,6; 72,0; 52; 28,3; 20,1; 19,5.

$C_{16}H_{23}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 332,27);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 333.

Příklad A18

Syntéza iso-butylesteru 2-[N-(3,4-dichlorfenyl)amino]pentanové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilin (Aldrich) a iso-butyl 2-oxopentanoátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím 2-oxovalerové kyseliny (Fluka) a iso-butanolu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,5 v 25% EtOAcT hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (d, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,4 (dd, 1H); 4,3 (d, 1H); 3,8 (m, 3H); 1,9 (m,°6H); 1,0 (t, 3H), 0,9 (m. 6H),

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 178; 144,7; 130,2; 120,62; 115,11; 71,82; 52,90; 28,30; 19,53.

$C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 318,3);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 319.

Příklad A19

Syntéza iso-butylesteru N-(4-kyanofenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AP a s použitím 4-fluorbenzonitrilu (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AA), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Produkt byl vyčištěn kolonovou chromatografií na silikagelu s použitím 1:5 EtOAc/hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, 3 = 8,8 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7

Hz, 6H), ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,4, 149,7, 133,8, 120,1, 112,7, 99,8, 71,6, 51,2, 27,7, 18,9, 18,6.
$C_{14}H_{18}N_2O_2$ molekulová hmotnost = 246,31;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 247.

Příklad A20

Syntéza iso-butylesteru N-(3-chlor-4-kyanofenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AP a s použitím 2-chlor-4-fluorbenzonitriue (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AA), byla připravena uvedená sloučenina. Produkt byl vyčištěn kolonovou chromatografií na silikagelu s použitím 1:5 EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H). 4,16 (kvintet, J = 7,1Hz, 1H). 3,96 (dd, 3 = 2,2, 6,7 Hz, 2 H), 1,97 (m, 1H), 1,5 1 (d, J = 7,0 Hz. 3 H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz_2 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,0, 150,4, 138,3, 134,9, 117,3, 112,8, 111,3, 100,6, 71,7, 51,1, 27,7, 18,9, 18,4.
$C_{13}H_{17}N_2O_2Cl$ molekulová hmotnost = 280,76;
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 281.

Příklad A21

Syntéza iso-butylesteru N-(3,4-dichlor)alaninu (S isomer)

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AM a s použitím 3,4-dichloranilinu (Aldrich) a iso-butyl R-(+)-laktátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,55 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno kolonovou chromatografií .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7. 19 (d, J = 8,73, 1H), 6,67 (d, J = 2,75, 1H), 6,45 (dd, J = 8,73. J = 2,75, 1H), 4,28 (bd, J = 8,36, 1H), 4,09 (quint, 1H), 3,94 (d, . = 6,66, 2H), 1,95 (hept, J = 6,71, 1H), 1,49 (d, J = 6,90, 3H), 0,92 (d, J = 6,04, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,57, 146,67, 133,47, 131,28, 121,29, 114,93, 113,63, 71,01, 52,43. 28,30, 19,55, 19,33.

$C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 290,19);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 290.

Příklad A22

Syntéza tetrahydrofuran-3-yl-methylesteru N-(3,4-dichlor)alaninu

Podle dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu AB a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a tetrahydro-3-furanmethanolu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,33 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,42 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 4,30 (m, 1H), 4,09 (m, 3H). 3,78 (m,3H). 3,53 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1 .94 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,46 (d, 3H, 3 = 6,9 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5, 146,6, 133,5, 131,3, 121,4, 114,9, 113,6, 70,86, 70,83. 68,2, 67,312 67,29, 52,4, 38,7, 29,36, 29,33, 19,2.

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ (molekulová hmotnost = 318,20);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 318.

Příklad A 23

Syntéza n-propylesteru N-(3,5-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,5-dichloranilinu u (Aldrich) a n-propylpyruvátu (který může být připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím n-propanolu namísto iso-butanolu), může být připravena uvedená sloučenina.

Příklad A24

Syntéza iso-butylesteru 2-[N-(3,4-dichlorfenyl)amino]butanové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilinu (Aldrich) a iso-butyl 2-oxobutanoátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím 2-oxobutyrové kyseliny (Aldrich) a iso-butanolu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).
NMR data byla následující: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (d, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,4 (dd, 1H); 4,3 (d, 1H); 3,8 (m_2 3H); 1,9 (m, 3H); 1,0 (t, 3H); 0,9(m, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 178; 144,7; 130,2; 120,62; 115,1 1 ; 71,82; 52,90; 28,30; 20,5; 19,53.
$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 304,22);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 305.

Příklad A25

Syntéza iso-butylesteru N-(4-chlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 4-chloranilinu (Aldrich) a iso-butylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,6 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu):

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 2H), 6,66 (d, 2H)2 4,30 (bs, 1H)2 4,08 (q, 1H), 1,94 (sept, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

^{13}C NMR-($CDCl_3$): δ =174,5, 146,7, 133,5, 131,3, 121,3, 114,9, 113,6, 72,0, 52,4, 28,3, 19,5, 19,3.

$C_{13}H_{18}ClNO_2$ (molekulová hmotnost = 255,75);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 256.

Příklad A26

Syntéza iso-butylesteru N-(3,5-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,5-dichloranilinu (Aldrich) a iso-butylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAcl hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (d, 2H), 6,66 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,08 (q, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175; 146,7; 133; 131; 121; 114,9; 112,6; 72,0; 52,4; 28,3: 19,5.

$C_{13}H_{17}Cl_2N_{02}$ (molekulová hmotnost = 290,2);

01.12.99

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 291.

Příklad A27

Syntéza methylesteru N-(4-ethylfenyl)alaninu

Roztok 0,68 g (5 mmol) of 4'-aminoacetofenonu (Aldrich), 0,60 ml 90% methylpyruvátu (Aldrich) a 0,05 g (0,25 mmol) p-toluensulfonové kyseliny v ethanolu byl hydrogenován v přítomnosti katalytického množství 10% Pd/C při 207 až 103,5 kPa vodíku po dobu 16 hodin. Katalyzátor byl odstraněn filterací reakční směsi přes filtr Celite a pak bylo odpařeno rozpouštědlo, čímž byl získán surový produkt. Produkt byl vyčištěn kolonovou chromatografií (silikagel s použitím 1:9 EtOAc/ hexan jako eluentu), byla získána uvedená sloučenina .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,54 (q, 1 = 7,6 Hz, 2H)2 3,74 (s, 3H), 4,04 (bs, 1H), 4,13 (m, 1H), 6,57 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 15,8, 18,0, 27,9, 52,17, 52,19, 1 13,5; 128,6, 134,1, 144,4, 175,3.

$C_{12}H_{17}NO_2$ molekulová hmotnost = 207,27;

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 208.

Příklad A28

Syntéza methylesteru N-(4-(1-ethoxy)ethylfenyl)alaninu

Podle postupu z dříve uvedeného Příkladu A_{27} byla izolována uvedená sloučenina jako další reakční produkt kolonovou chromatografií (silikagel, s použitím směsi 1:9 EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 6,1Hz, 3H), 3,31 (q, J = 5,1Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 4,29 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz_2 2H)2 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 15,4, 19,0, 23,9, 51,9, 52.?, 63,4, 77,3, 113,1, 127,3, 133,6, 145,8, 175,1.

$C_{14}H_{21}NO_3$ molekulová hmotnost = 251,33;

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 251.

Příklad A29

Syntéza 2,2-dimethylpropylesteru N-(3,4-dichlor)alaninu (R,S isomery)

Podle dříve uvedeného transesterifikačního Obecného postupu AQ a s použitím N-(3,4dichlorfenyl)alanin methylesteru (z dříve uvedeného Příkladu A_9) a neopentylalkoholu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,72 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 4,29 (m, 1H), 4. I 1 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,93 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,6, 146,7, 133,5, 131,3, 121,3, 114,9, 113,7, 75,22 52,4, 32,0, 26,9, 19,4.

$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 304,22);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 303.

Příklad A30

Syntéza iso-butylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)glycinu

Na 3,4-dichloranilin (Aldrich) bylo působeno di-terc.-butylhydrogenuhličitanem (Aldrich) s použitím běžných metod za vzniku N-BOC anilinu. Na tento N-BOC anilin bylo působeno hydridem sodným v THF a potom iso-butyl 2-bromacetátem (z dříve uvedeného Příkladu AD) za vzniku N-BOC iso-butylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)glycinu. BOC skupina byla potom odstraněna s použitím dříve uvedeného Obecného postupu AN, byla získána uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,78 v 50% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 50% EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,19 (dd. J=4,1, 4,7, 3,4, 1H); 6,65 (d, J=2,7, 1H); 6,44 (dd, J=2,7, 4,5, 4.?, 1H): 4,4 (m, 1H): 3,97 (dd, J=3,6, 3,0. 2,3. 2H); 3,87 (s. 2H); 1 .9 (m, 1H); 0,93 (d, J=6,7, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171,2, 147,0. 133,5. 131,3, 121,2. 114,5, 113,3, 72,2. 46,0, 28,2, 19,6.

$C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 276);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 277.

Příklad A31

Syntéza 2-ethylbutylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 3,4-dichloranilin (Aldrich) a 2-ethylbutylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO s použitím 2-ethylbutanolu (Aldrich) namísto iso-butanolu), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,6 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2 (d, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,4 (dd, 1H); 4,2 (t, 2H); 4,1 (q, 1H); 1,5 (d, 3H); 1,4 (m, 4H); 1,0 (m, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 178; 144,7; 130,2; 120,62; 115,11; 70,7; 51,90; 26,3; 19,53, 18,5.
$C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 318,25); hmotová 0
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH') 319.

Příklad A32

Syntéza iso-butylesteru N-(3-chlor-4-jodofenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AR a s použitím 3-chlor-4-jodoanilinu (Aldrich), byl připraven N-BOC-3-chlor-4-jodoanilin. Do míchaného kalu z 5,0 ekvivalentů hydridu sodného v DMF byl přidán 1,0 ekvivalent N-BOC 3-chlor-4-jodoanilin a potom byly pomalu přidány 1,1 ekvivalenty iso-butyl 2-brompropionátu (z dříve uvedeného Příkladu AD). Reakce byla zahřívána na 100°C po dobu 10 hodin, ochlazena, uředěna dichlormethanem a promyta studenou 1N HCl, vodou a solankou. Rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a zbytek byl chromatografován, čímž byl získán iso-butylester N-BOC-N-(3-chlor-4-jodfenyl)alaninu jako čistý olej. Podle dříve uvedeného Obecného postupu AN, byla z iso-butylesteru N-BOC-N-(3-chlor-4-jodfenyl)alaninu odstraněna BOC skupina, čímž byla získána uvedená sloučenina. Reakce při odstranění BOC byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,58v 30% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 30% EtOAc/ hexan jako eluentu). Sloučenina byla dále vyčištěna chromatografií na HPLC chirální koloně (Chiralcel OD).
NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,52 (d, J=8,7, 1H); 6,72 (d, J=2,7, 1H); 6,25 (dd, J=2,7, 5,9, 2,7, 1H); 4,35 (d, 3=6,6, 1H): 4,08 (kvintex, J=7,2, 6,7, 1H); 3,93 (d, J=6,7, 2H): 1,94 (m, 1H); 1,47 (d, J=6,9, 3H); 0,92 (d, J=6,9, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5, 148,3, 140,7, 139,5, 1 14,4, 1 14,3, 82,62 72,0, 52,2, 28,3, 19,6, 19,3.
$C_{13}H_{17}ClINO$, (molekulová hmotnost = 381,5);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 382.

Příklad A33

Syntéza iso-butylesteru N-(4-azidofenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 4-azidoanilinu (Aldrich) a iso-butylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 4,30 (bs, 1H), 4,08 (q, 1H), 1,94 (sept, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5. 148,7, 131,5, 130,3. 121,3, 114,9, 113,6, 72,0, 52,4, 28,3, 19,5, 19,3.
$C_{13}H_{18}N_4O_2$ (molekulová hmotnost = 262,31);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 263.

Příklad A34

Syntéza iso-butylesteru N-[(4-fenylkarbonyl)fenyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 4'-aminobenzofenonu (Aldrich) a iso-butylpyruvátu

(připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v 25% EtOAc/ hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAcT hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,7 (d, 2H), 7,1 (m, 5H), 6,9 (d_2 2H), 4,30 (bs, 1H), 4,08 (q, 1H), 1,94 (sept, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 199, 178,5, 149,7, 131,5, 130,3, 126, 121,3, 1 14,9, 113,6, 72,0. 52,4, 28,3, 19,5, 19,3.

$C_{20}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 325,41);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 326.

Příklad A35

Syntéza iso-butylesteru N-(3,5-difluorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AH a s použitím N-(3,5-difluorfenyl)alanin (z dříve uvedeného Příkladu AC) a iso-butanolu byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,9 in 3% methanol/methylenchlorid) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 3% methanol/methylenchlorid jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6. 1 (m, 3H), 4,5 (bs, 1H), 4,1 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,5 (d, J = 7 Hz, 3H). 0,95(d, J = 6 Hz, 6H).^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,44, 166,40, 166,19, 163,16, 162,95, 149,432 96,73, 96,60. 96,48, 96,35, 94,06, 93,72, 93,37, 72,03, 52,30, 28,29, 19,47, 19,23.

$C_{13}H_{17}F_2NO_2$ (molekulová hmotnost = 290.?);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 291.

Příklad A36

Syntéza O-acylacetamidoximesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AK a s použitím N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (z Příkladu AB dříve uvedeného) a acetamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Urg. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako semipevná látka . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v ethylacetátu) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím ethylacetát jako eluentu). NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7,27 (d, 1H), 6,81 (s, 1H) 6,4 (široký s_2 2H), 6,62 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,40 (d, 3H).

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 290,15);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 291.

Příklad A37

Syntéza pyrrolylamidu N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AL a s použitím N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AB) a pyrrolu (Aldrich)2 byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,28 v 10% směsi ethylacetát/hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 10% směsi ethylacetát/hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,36 (d, J=2,2, 2H); 7,20 (d, J=8,7, 1H); 6,71 (d, J=2,7, 1H); 6,5 (m, 1H); 6,38 (t, 3=2,4, 2H); 4,8 (m, 1H); 4,57 (d, 3=8,7, 1H); 1,59 (d, 1=6,8, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171,9, 146,1, 133,6, 131,5, 121,9, 119,6, 115,4, 114,7, 113,8. 51,8, 20,2.
$C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$ (molekulová hmotnost = 283);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 284.

Příklad A38

Syntéza O-acylbutyramidoximesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu Al a s použitím 2,4,6-trichlorfenylesteru N-(3,4dichlorfenyl)alaninu (připraven z methylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (z Příkladu A_9) s použitím v podstatě stejného postupu, který byl popsán v dříve uvedeném Příkladu AE) a butyramidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako polotuhá látka . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,25 v 50% ethylacetát i hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 50% ethylacetát/hexan jako eluentu).
NMR data byla následující:
^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 7,27 (d, 1H)2 6,83 (s, 1H) 6,38 (broad s, 2H), 6,61 (d, 1H)2 6,46 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,02 (t, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).
$C_{13}H_{17}C_{12}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 318,20);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 319.

Příklad A39

Syntéza ethylesteru 2-[N-(naft-2-yl)amino]butanové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AJ a s použitím 2-aminonaftalenu (Aldrich) a ethyl 2-brombutyrátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka , b.t. 81-83°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,5 v $CHCl_3$). Čištění bylo provedeno chromatografií (silikagel s použitím chlorformu jako eluentu).

NMR data byla následující:

^1H NMR (d_6-DMSO): δ = 7,63 (m. 2H), 7,54 (d, 1H), 7,3 1 (t, 1H), 7. I_2 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 4. 1 5 (m, 3H), 1,42 (d, 3H), 1,19 (t, 3H).

$C_{16}H_{19}NO_2$ (molekulová hmotnost = 257,34);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 258.

Příklad A40

Syntéza iso-butylesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 2-aminonaftalenu (Aldrich) a iso-butylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,65 (m, 3H)2 7,38 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 7,23 (t_2 $1H_2$ J = 6,9 Hz), 6,93 (rim, 1H)2 6,81 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,31 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,95 J = 6,7 Hz, J = 1,6 Hz), 1,96 ($sept_2$ 1H, J = 6,7 Hz), 1,57 (d, 3 H, J = 6,9 Hz), 0,93 (dd, 6H, J = 6,7 Hz, J = 1,6 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,6, 144,2, 134,9. 129,1, 127,8, 127,6, 126,3, 126,0, 122,3, 118,1, 105,3. 71,2, 52,0, 27,7, 18,9. 18,8.

Příklad A41

Syntéza iso-butylesteru N-(2-methylchinolin-6-yl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AA a s použitím 6-amino-2methylchinolinu (Lancaster) a iso-butylpyruvátu (připraven Podle dříve uvedeného Obecného postupu AO), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,44 v 50% EtOAc/hexan). Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií (silikagel s použitím 50% EtOAci hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,90 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,66 (d. 1H. J = 2,6), 4,50 (bd, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,64 (s, 3H), 1,91 (sept, 1H, 3 = 6,7 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,87 (d, 6H, J = 6,7 Hz).^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175,0, 155,4, 144,6, 143,4, 134,9, 130,2, 128,4, 122,8, 121,8, 104,9. 71,8, 52,7, 28,3, 25,4, 19,5, 19,4.

$C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_2$ (molekulová hmotnost = 286,38);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 287.

Příklad A42

Syntéza iso-butylesteru N-(3,4-methylendioxyfenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu reduktivní aminace AA a s použitím 3,4-methylendioxyanilinu (Aldrich) a methylpyruvátu (Aldrich), byl připraven methylester N-(3,4 methylendioxyfenyl)alaninu. Methylester byl potom transesterifikován dříve uvedeným Obecným postupem AQ a s použitím isobutanolu, čímž byla získána uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,61 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce se silikagelem s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,63 (d, 1H, 8,3 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,04 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,3 Hz), 5,83 (s, 2H), 3,96 (m, 4H), 1,92 (sept. 1H, J = - 6,7 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,90 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175,4, 148,9, 142,9, 140,8, 109,2, 105,8, 101,2, 97,4, 71,6, 53,6, 28,3, 19,6, 19,5.

$C_{14}H_{19}NO_4$ (molekulová hmotnost = 265,31);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 265.

Příklad A43

Syntéza iso-butylesteru N-(3,4-ethylendioxyfenyl)alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu reduktivní aminace AA a s použitím 1,4-benzodioxa-6-aminu (Aldrich) a methylpyruvátu (Aldrich), byl připraven methylester N-(3,4ethylendioxyfenyl)alaninu. Methylester byl potom transesterifikován dříve uvedeným Obecným postupem AQ s použitím iso-butanuolu, čímž byla získána uvedená sloučenina. Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce.

NMR data byla následující:

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,91 (d, J = 7Hz, 6H), 1,42 (d, J = 7Hz_2 3 H), 1,8-2,0 (m, 1H), 3,8-3,95 (m, 3H), 4,0-4,1 (m, 1H), 4,1 5-4,25 (m, 4H), 6,12-6,2 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19,55, 19,56, 19,67. 28,3, 53,4, 64,7, 65,3, 71,7, 103,1, 108,0, 118,3, 142,1, 144,6, 175,4.

$C_{15}H_{21}NO_4$ (molekulová hmotnost = 279,34):

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 280.

Příklad A44

Syntéza methylesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu reduktivní aminace AA a s použitím 2-aminonaftalenu (Aldrich) a methylpyruvátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,50 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií se silikagelem s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,65 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175,66, 144,78. 135,55, 139,78, 128,47, 128,22, 126,96, 126,67, 123,01, 118,66, 105,88, 52,95, 52,5 1 , 19,45.

$C_{14}H_{15}NO_2$ (molekulová hmotnost = 229,28);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH-) 229.

Příklad A45

Syntéza ethylesteru N-(benzothiazol-6-yl)alaninu

K roztoku 6-aminobenzothiazolu (Lancaster) v dichlormethanu byl přidán 1,2 ekvivalentů pyridinu, následovalo 1,5 ekvivalentů anhydridu kyseliny trifluoroctové. Reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom promyta 5% kyselinou citronovou, vysušena $MgSO_4$, a rozpouštědlo bylo odstripováno na rotační odparce, čímž byl získán 6-trifluoracetamidothiazol. Tento materiál byl rozpuštěn v THF a potom přidán do suspenze KH v THF při 0°C. Bylo přidáno katalytické množství 18-crown-6, a poté ethyl 2-brompropionát (Aldrich). Reakce byla udržována při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a potom byla zahřívána pod refluxem po dobu 24 hodin, pak byla ochlazena na teplotu místnosti. Z reakční směs bylo na rotační odparce odstripováno rozpouštědlo a vzniklý zbytek byl

rozpuštěn v etheru. Tento roztok byl promyt vodou, nasyceným vodným NaCl, a vysušen $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce a uvedená sloučenina byla získána chromatografií zbytku s použitím 5% methanol/dichlormethan (Rf = 0,59) jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,69 (s, 1H), 7. 90 (d. 1H, J = 8,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,84 (dd, 1H. J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 4,41 (bd, 1H, J = 7,5 Hz), 4,20 (m, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,27 (t, $3H_2$ J = 7,1Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,9, 150,22 147,1, 145,6, 136,3, 124,6, 115,7, 103,5, 61,9, 52,9, 19,4, 14,8.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (molekulová hmotnost = 250,32);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 251.

Příklad A46

Syntéza iso-butylesteru N-(indol-5-yl)alaninu (S isomer)

Podle Obecného postupu AM a s použitím 5-aminoindolu (Aldrich) a iso-butyl R-(+)-laktátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej .

Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,46 v 33% EtOAc/hexan). Čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce se silikagelem s použitím 33% EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,11 (bs, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,61 (m_2 1H), 6,32 (m, 1H), 4,18 (q, J=6,9 Hz, 1H), 3,95 (bs, 1H). 3,87 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,89 (hept, J=6,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J=6,96 Hz. 3H), 0,86 (dd, J=6,7 Hz, J=1,6 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 176,15, 141,06, 131,28, 129,242 125,34, 113,34, 112,53, 104,21, 102,17, 71,65, 54,282 28,36, 19,87, 19,62.

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (molekulová hmotnost = 260,34);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 261.

Příklad A47

Syntéza O-acylacetamidoximesteru N-(naft-2-yl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu AI s použitím 2,4,6-trichlorfenylester N-(naft-2-yl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AE) a acetamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako semipevná látka . Reakce byla monitorována by TLC na silikagelu (Rf = 0,4 v ethylacetátu) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím ethylacetát jako eluentu).

NMR data byla následující:

1H NMR (d_6-HMSO): δ= 7,64 (t, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,78 (s, 1H) 6,42 (broad s, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,46 (d. 3H).

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 271,32);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno:: 271.

Příklad A48

Syntéza ethylesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu reduktivní aminace AA a s použitím 2-aminonaftalenu (Aldrich) a ethylpyruvátu (Aldrich)2 byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 52-56°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,50 v 25% EtOAc/ hexan). Čištění bylo

provedeno mžikovou chromatografií se silikagelem s použitím 25% směsi EtOAc/hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,65 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,79 (m_2 1H), 4,31 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 175,66, 144,78, 135,55, 129,78, 128,47, 128,22, 126,96, 126,67, 123,01, 118,66, 105,88, 52,95, 52,51. 19,45.

$C_{14}H_{15}NO_2$ (molekulová hmotnost = 229,28);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH') 229.

Příklad A49

Syntéza O-acylpropionamidoximesteru N-(3,4-dichforofenyl)alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu A_1 s použitím 2,4,6-trichlorfenylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (připraven z methylesteru N-(3,4-dichlorfenyl)alaninu (z Příkladu A_9) s použitím v podstatě stejného postupu, který byl popsán v dříve uvedeném Příkladu AE) a propionamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem. , 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako semipevná látka . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,2 v 50% směsi ethylacetát/hexan) a čištění bylo provedeno preparativní chromatografií na desce (silikagel s použitím 50% směsi ethylacetát/hexan jako eluentu).

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 7,27 (d, 1H), 6,83 (s_2 1H), 6,64 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,38 (široký s, 2H), 4,24 (m, 1H), 2,07 (q, 2H), 1,41 (d, 3H). $C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 304,17);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 305.

Příklad A50

Syntéza iso-butylesteru N-(4-ethoxykarbonylfenyl)alaninu (S isomer)

Podle Obecného postupu AM a s použitím ethyl 4-aminobenzoátu (Aldrich) a iso-butyl R-(+)-laktátu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,21 v 10% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií na desce s použitím 25% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,82 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 7,82 Hz_2 1H), 4,25 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 4,1 5 (kvint, J = 7,40 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 1,87 (sept, J = 6,70 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,14 Hz, 3H). 0,84 (d, J = 6,71Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,5, 167,3, 1 5 1,0, 132,0, 119,9, 112,5, 71,9, 60,8, 51,9, 28,2, 19,5, 19,2, 15,0.
$C_{16}H_{23}NO_4$ (molekulová hmotnost = 293,37);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 294.

Příklad A51

Syntéza iso-butylesteru N-[3,5-di(trifluormethyl)fenyl]alaninu (S isomer)

Podle Obecného postupu AM a s použitím 3,5-di(trifluormethyl)anilinu (Aldrich) a iso-butyl R-(+)-laktátu (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,38 v 10% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou

01.12.99

chromatografií na desce s použitím 10% EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7. 1 3 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,97 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 1,93 (sept, J = 6,71Hz, 1H), 1 .49 (d, J = 7,02 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,59 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 174,4, 147,9, 133,6, 133,2, 132,7, 132,3, 129,4, 125,8, 122,2, 118,6, 112,81, 112,76, 111,42, 111,37, 111,32, 111,27, 111,22, 72,2, 52,0, 32,1, 28,24, 28,17, 23,2, 19,5, 19,3, 19,2, 18,9, 14,6.

$C_{15}H_{17}F_6NO_2$ (molekulová hmotnost = 357,30);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 358.

Příklad A52

Syntéza iso-butylesteru N-(3,5-dimethoxyfenyl)alaninu

Na N-(3,5-dimethoxyfenyl)alanin (surový, 454 mg) (připraven podle postupu popsaného v US patentu č. 3,598,859 s použitím 3,5-dimethoxyanilinu (Aldrich) a 2-chlorpropionové kyseliny (Aldrich)) bylo působeno v suchém dry iso-butanolu (10 ml) 0,1 ml chlortrimethylsilanem a reakční směs byla refluxována přes noc. Přebytek alkoholu byl odstraněn za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok ethylacetátu byl promyt nasyceným vodným $NaHCO_3$, vysušen Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno, čímž byla získána uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 20% EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno preparativní tenkovrstvou chromatografií s použitím 20% směsi EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,9 (d, J = 7, 6H), 1,47 (d, J = 7, 3H), 1,9-2,0 (m, 1H), 3,7 (s, 6H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,3 (brs, 1H), 5,8 (s, 2H), 5,9 (s, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19,49, 19,52, 19,54, 28,3, 52,5, 55,6, 71,7, 91,1, 92,7, 149,2, 162,3, 175,2.
$C_{15}H_{23}NO_4$ (molekulová hmotnost = 281,35).

Příklad A53

Syntéza O-acylpropionamidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylesteru N-(2-naftyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AE) a propionamidoximu (připraven podle postupů popsaných v ,I. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,5 v EtOAc). Čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 1:1 EtOAc/ hexan jako eluentu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,03 (t, 3H), 1,45 (d, 3H).
$C_{16}H_{19}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 285,35);
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+) 285.

Příklad A54

Syntéza O-acylbutyramidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylesteru N-(2-naftyl)alanin (z dříve uvedeného Příkladu AE) a butyramidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,6 v EtOAc). Čištění bylo provedeno chromatografií na

01.12.99

silikagelu s použitím směsi 1:1 EtOAc/ hexan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 0,86 (t_2 3H), 1,46 (d, 3H). C"H_2,N_3O_2 (molekulová hmotnost = 299,37);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 299.

Příklad A55

Syntéza O-acylisovaleramidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylesteru N-(2-naftyl)alanin (z dříve uvedeného Příkladu AE) a isovaleramidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953, 1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 1:1 EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 1:1 EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 0,86 (t, 3H), 1,45 (d, 3H).

$C_{18}H_{23}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 313,40);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 313.

Příklad A56

Syntéza O-acylbenzamidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylester N-(2-naftyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AE) a benzamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem. , 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována by TLC na silikagelu (Rf = 0,3 in 1:1 EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno

chromatografií na silikagelu s použitím 1:1 EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 4,42 (m, 1H), 1,53 (d, 3H).

$C_{20}H_{19}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 333,39);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 333.

Příklad A57

Syntéza O-acylcyklopropankarboxamidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylesteru N-(2-naftyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AE) a cyklopropankarboxamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 1:1 EtOAc/ hexan). Čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 1:1 EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 0,85 (m, 4H), 1,43 (d, 3H).

$C_{18}H_{19}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 297,36);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 297.

Příklad A58

Syntéza O-acylcyklopropylacetamidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylesteru N-(2-naftyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AE) a cyklopropylacetamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla

01.12.99

připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 1:1 EtOAc/hexan). Čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 1:1 EtOAc/ hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,43 (d, 3H), 1,91 (d, 2H). $C_{18}H_{,,}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 311,39);

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 311.

Příklad A59

Syntéza O-acylcyklopentankarboxamidoximesteru N-(2-naftyl)alaninu

Podle Obecného postupu AS a s použitím 2,4,5-trichlorfenylesteru N-(2-naftyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu AE) a cyklopentankarboxamidoximu (připraven podle postupů popsaných v J. Org. Chem., 46, 3953 (1981)), byla připravena uvedená sloučenina jako olej. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,3 v 1:1 EtOAc/hexan). Čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím 1:1 EtOAc/hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 1,43 (d, 3H), 2,43 (m, 1H).

$C_{17}H_{19}N_3O_2$ (molekulová hmotnost = 297,36).

Obecný postup BA

Spojování $R_1C(X')(X'')C(O)Cl$ s $H_2NCH(R_2)C(O)XR_3$

Do míchaného roztoku hydrochloridu iso-butylesteru (D,L)-alaninu (z dále uvedeného Příkladu BB) (4,6 mmol) v 5 ml pyridinu bylo přidáno 4,6 mmol chloridu kyseliny. Okamžitě se objevila sraženina. Směs byla míchána ppo dobu 3,5 h, tředěna

100 ml diethyletheru, promyta třikrát 10% HCl, jednou solankou, jednou 20% uhličitanem draselným a jednou solankou. Roztok byl vysušen síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán produkt. Tímto postupem lze získat i další estery aminokyselin.

Obecný postup BB

Spojování $R_1C(X')(X'')C(O)OH$ s $H_2NCH(R_2)C(O)XR_3$

Roztok kyseliny (3,3 mmol) a CDI ve 20 ml THF byl míchán po dobu 2 h. Byl přidán hydrochlorid iso-butylesteru L-alaninu (z dále uvedeného Příkladu BB) (3,6 mmol), a poté 1,5 ml (10,8 mmol) triethylaminu. Reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla potom zředěna 100 ml diethyletheru, promyta třikrát 10% HCl, jednou solankou, 20% uhličitanem draselným jednou a jednou solankou. Roztok byl vysušen síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán produktTímto postupem lze získat i další estery aminokyselin.

Obecný postup BC

Esterifikace $R_1C(X')(X'')C(O)NHCH(R_2)C(O)OH$ s HOR_3

Do míchaného roztoku fenylacetylvalinu (1,6470 g, 7,0 mmol) v 20 ml THF byl přidán CDI (1,05 g, 6,5 mmol) a směs byla míchána 1,5 h. Do směsi byl přidán 2-methylbutanol (0,53 g, 6 mmol), poté byl přidán NaH (0,16 g, 6,5 mmol). Okamžitě se začaly vytvářet bubliny. Reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna 100 ml of diethyl ether, promyta třikrát 10% HCl, jednou solankou, 20% uhličitanem draselným jednou a jednou solankou. Roztok byl vysušen síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl

získán produkt. Tímto postupem je možno získat i další N-acylaminokyseliny a alkoholy.

Obecný postup BD

Hydrolýza esteru na volnou aminokyselinu

Hydrolýza esteru na volnou aminokyselinu se provádí bežnými postupy. Dále jsou uvedeny dva příklady takových běžných de-esterifikačních postupů.

Do esteru v 1:1 směs CH_2OH/H_2O bylo přidáno 2-5 ekvivalentů K_2CO_3. Směs byla zahřívána na asi 50°C po dobu 0,5 až 1,5 hodin, až bylo TLC prokázáno dokončení reakce. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti a methanol byl odstraněn za sníženého tlaku. pH zbylého vodného roztoku bylo upraveno na 2, a pro extrakci produktu byl přidán ethylacetát. Organická fáze byla potom promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo za sníženého tlaku odstripováno rozpouštědlo, čímž byl získán produkt.

Ester aminokyseliny byl rozpuštěn ve směsi dioxan/voda (4:1), do něhož byl přidán LiOH (cca 2 ekv.) rozpuštěný ve vodě, tak, aby rozpouštědlo po tomto přídavku byla zhruba v poměru 2:1 dioxan:voda. Reakční směs byla míchána do ukončení reakce a dioxan byl odstraněn za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn EtOAc, vrstvy byly separovány a vodná vrstva byla okyselena pH 2. Vodná vrstva byla zpětně extrahována EtOAc, spojené organické podíly byly vysušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno po filtraci za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn běžnými metodami (např. rekrystalizací).

Dále je uvedeno konkrétní provedení podle tohoto příkladu. Methylester 3-NO_2-fenylacetylalaninu 9,27 g (0,0348 molů) byl rozpuštěn v 60 ml dioxanu a 15 ml H_2O a byl přidán LiOH (3,06 g, 0,0731 mol), který byl prozpuštěn v 15 ml H_2O. Po míchání 4 hodiny, byl dioxan odstraněn za sníženého tlaku a zbytek byl zředěn EtOAc, vrstvy byly separovány a vodná vrstva byla okyselena na pH 2. Vodná vrstva byla zpětně extrahována EtOAc (4 X 100 ml), spojené organické podíly byly vysušena Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno po filtraci za sníženého tlaku. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi EtOAc/isooktan, za vzniku 7,5 g (85%) 3-nitrofenylacetyl alaninu.
$C_{11}H_{12}N_2O_5$ vypočteno C = 52,38. H = 4,80, a N = 11,11. Nalezeno C = 52,54, H = 4,85, a N = 11,08. , $[\alpha]_{23}$ = - 29,9 @ 589 nm.

Obecný postup BE

Nízkoteplotní BOP reakce kyseliny a alkoholu

Roztok methylenchlorid obsahujícího karboxylovou kyselinu (100 M%) a N-methylmorfolin (150 M%) byl ochlazen na -20°C pod dusíkem. V jedné dávce byl přidán BOP (105 M%) a reakční směs byla udržována při -20°C po dobu 15 minut. Byl přidán odpovídající alkohol (120 M%) a reakční směs byla ponechána, až se ohřála na teplotu místnosti a byla míchána po dobu 12 hodin. Reakční směs byla potom nalita do vody a extrahována ethylacetátem (3x). Spojené ethylacetátové podíly byly zpětně promyty nasycenou vodnou kyselinou citronovou (2x), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným(2x), solankou (1 x), vysušena bezvodým síranem hořečnatým nebo síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byl získán surový produkt .

Obecný postup BF

EDC spojení kyseliny a aminu

Derivát kyseliny byl rozpuštěn v methylenchloridu. Postupně byl přidán amin (1 ekv.), N-methylmorfolin (5 ekv.), a hydroxybenzotriazolmonohydrát (1,2 ekv.). Reakce byla ochlazena na asi 0°C a potom byl přidán 1,2 ekv. hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Roztok byl ponechán přes noc míchat a pod dusíkem ohřál se na teplotu místnosti. Reakční směs byla dále zpracována promytím nasyceným vodným Na_2CO_3, 0,1 M kyselinou citronovou a solankou, poté byla vysušena h Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna, čímž byl získán surový produkt. Čistý produkt byl získán mžikovou chromatografií v odpovídajícím rozpouštědle.

Obecný postup BG

EDC spojení kyseliny a aminu

Baňka s kulatým dnem byla v dusíkové atmosféře naplněna karboxylovou kyselinou (1,0 ekv.), hydroxybenzotriazolhydrátem (1,1 ekv.) a aminem (1,0 ekv.) v THF. Do dobře míchané směsi bylo přidáno odpovídající množství (1,1 ekv. pro volné aminy a 2,2 ekv. hydrochloridy aminových solí) zásady, jako je Hunigova báze. Poté byl přidán EDC (1,1 ekv.). Po míchání od 4 do 1 7 hodin při teplotě místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku a zbytek byl převeden do směsi EtOAc (nebo podobného rozpouštědla)/vody. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, 1N HCl, solankou a vysušena bezvodým síranem sodným. V některých případech byl isolovaný produkt již v tomto kroku analyticky čistý, v jiných případech bylo

před biologickým použitím potřebné čištění chromatografií a/nebo rekrystalizací.

Obecný postup BH

Spojování $R_1C(X')(X'')C(O)Cl$ s $H_2NCH(R_2)C(O)XR_3$

Do derivátu kyseliny byl přidán oxalylchlorid v dichlormethanu spolu s jednou kapkou DMF. Vzniklá směs byla míchána po dobu asi 2 hodin nebo do doby, než zmizelo tvoření bublin. Rozpouštědlo byla potom odstraněno za sníženého tlaku a zbytek byl znovu zředěn suchým methylenchloridem. Do vzniklého roztoku bylo přidáno asi 1,1 ekv. odpovídajícího esteru aminokyseliny a triethylamin (1,1 ekv. v methylenchloridu). System byl míchán při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a potom bylo rozpouštědlo odstraněn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt 1N HCl a potom 1N NaOH. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byla získána uvedená sloučenina.

Obecný postup BI

Syntéza P-EPC

Syntéza P-EPC využívá esteru aminokyseliny a substituovaných sloučenin kyseliny octové. Deriváty kyseliny octové jsou odbře známy ve známém stavu techniky a jsou dobře komerčně dostupné. Ester aminokyseliny byl připraven běžnými postupy ze známých a komečně dostupných N-BOC aminokyselin, jak je popsáno v dále uvedeném Obecném postupu BJ.

Konkrétně byl odpovídající ester aminové volné báze (0,0346 mmolů) a substituovaná fenyloctová kyselina (0,069

mmolů) byly rozpuštěna v 2,0 ml $CHCl_3$ (bez EtOH), na roztok bylo působeno 150 mg P-EPC (0,87 mekv./g) a reakce byla míchána po 4 dny při 23°C. Reakce byla zfiltrována přes vrstvu bavlny, promyta 2,0 ml $CHCl_3$ a filtrát byl odpařen pod proudem dusíku. Čistota každého vzorku byla stanovena ^1H NMR a pohybovala se od 50 % do > 95 % . Z každé reakce bylo získáno mezi 8,0 až 15,0 mg finálního produktu a ten byl testován bez dalšího čištění.

Obecný postup BJ

Syntéza esterů aminokyseliny z odpovídající N-BOC aminokyseliny.

A. Esterifikace kyseliny:

N-BOC aminokyselina byla rozpuštěna v dioxanu a bylo na ni působeno přebytkem alkoholu (cca 1,5 ekv.) a katalytickým DMAP (100 mg) při 0°C. Míchání pokračovalo až do dokončení reakce, kdy byl produkt byl běžnými metodami přeměněn.

B. Odstranění skupiny N-BOC:

Aminokyselina chráněná N-BOC byla rozpuštěna v methylenchloridu (0,05M) a bylo na ni působeno 10 ekv. TFA při teplotě místnosti pod dusíkem. Reakce byla monitorována TLC dokud nebyl vstupní materiál spotřebován, obvykle po 1-5 hodinách. Pokud byl vstupní materiál ještě po 5 hodinách přítomen, bylo přidáno dalších 10 ekv. TFA. Reakce byla opatrně neutralizována Na_2CO_3, separovaná organická vrstva byla promyta solankou a vysušena bezvodým Na_2SO_4. Surový amin byl potom použit bez čištění .

Specifické provedení těchto postupů je následující:

1. Racemická kyselina (+/-)-N-BOC-α-aminobutyrová (Aldrich) (9,29 g, 0,0457 mol) byla rozpuštěna ve 100 ml dioxanu a bylo na ni působeno iso-butylalkoholem (6,26 ml , 0,0686 mol), EDC (8,72 g, 0,0457) a katalytickým katalytickým DMAP (100 mg) při 0°C. Po míchání po dobu 17 hodin, byly organické látky odpařeny za sníženého tlaku, zbytek byl zředěn EtOAc, promyta $NaHCO_3$, solankou a vysušen Na_2SO_4. Odpařením bylo získáno 8,42 g (71 %a) oleje.

$C_{13}H_{25}NO_4$ vypočetno: C = 60,21, H = 9,72. a N = 5,40.

Nalezeno: C = 59,91, H=9,89,a N=5,67.

Dříve uvedený ester N-BOC aminokyseliny (8,00 g, 0,032 mol) byl zbaven ochrany jak bylo uvedeno dříve, bylo získáno 3,12 g (61 %) volné báze ve formě bezbarvého oleje, který stáním ztuhnul na pevnou látku.

2. L-N-BOC-alanin (Aldrich) (8,97 g, 0,047 mol) byl rozpuštěn ve 100 ml CH_2Cl_2, iso-butylalkoholu (21,9 ml 2 0,238 mol) a bylo na ni působeno DMAP (100 mg) a EDC (10,0 g, 0,52 mol) při 0°C. Směs byla míchána po dobu 17 hodin, zředěna H_2O, promyta 1,0 N HCl, $NaHCO_3$, potom solankou a organické podíly byly vysušeny Na_2SO_4. Filtrací a odpařením bylo získáno 11,8 g (kvantitativně) iso-butylesteru L-N-BOC-alaninu, který byl kontaminován malým množstvím rozpouštědla. Vzorek byl vakuově vysušen analytickou analýzu.

$C_{12}H_{23}NO_4$ vypočteno: C = 58,79, H = 9,38, a N = 5,71.

Nalezeno: C = 58,73, H = 9,55, a N = 5,96.

Nahoře uvedený N-BOC ester aminokyseliny (11,8 g, 0,0481 mol) byl zbaven ochrany dříve uvedeným postupem. Volná báze byla převedena na odpovídající sůl HCl s použitím nasycené HCl (g)/EtOAc, čímž vznikl hydrochlorid iso-butylesteru L-N-alaninu.

Bylo získáno 4,2 g (48%) bezbarvé pevné látky. $C_7H_{15}NO_2$. HCl vypočteno:
C = 46,28, H = 8,88, a N = 7,71.
Nalezeno: C = 46,01, H = 8,85, a N = 7,68.

Obecný postup BK

Vytvoření methylesteru z aminokyselin

Aminokyselina (aminokyselina nebo hydrochlorid aminokyseliny) byla suspendována v methanolu a ochlazena na 0°C. Přes tento roztok byl probubláván 5 minut plynný HCl. Reakce byla ponechána, aby se ohřála na teplotu místnosti, potom byla míchána 4 hodiny. Potom byla odstraněna za sníženého tlaku rozpouštědla, čímž byl získán požadovaný hydrochlorid methylesteru aminokyseliny. Tento produkt byl obvykle použit bez dalšího čištění .

Příklad BA

Syntéza volného a polymerně vázaného PEPC

N-ethyl-N'-3-(1-pyrrolidinyl)propylmočovina

K roztoku 27,7 g (0,39 mol) ethylisokyanátu v 250 ml chlorformu bylo přidáno po kapkách a s chlazením 50 g (0,39 mol) 3-(1-pyrrolidinyl)propylaminu. Když bylo toto přidávání skončeno, byla odstraněna chladicí lázeň a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla potom koncentrován za sníženého tlaku za vzniku 74,5 g (96,4%) uvedené močoviny ve formě čistého oleje.

1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimid (P-EPC)

K roztoku 31,0 g (0,156 mol) N-ethyl-N'-3-(1-pyrrolidinyl)propylmočoviny v 500 ml dichlormethanu bylo přidáno 62,6 g (0,62 mol) triethylaminu a roztok byl ochlazen na 0°C. Do tohoto roztoku bylo potom přidáno po kapkách 59,17 g (0,31 mol) 4-toluensulfonylchloridu v 400 ml dichlormethanu, a to takovou rychlostí, aby byla reakce udržena na teplotě 0-5°C. Po dokončení přidávání byla reakční směs ohřáta na teplotu místnosti a potom zahřívána pod refluxem 4 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti byla reakční směs promyta nasyceným vodným uhličitanem draselným (3 x 150 ml). Vodné fáze byly spojeny a extrahovány dichlormethanem. Všechny organické fáze byly spojeny a koncentrovány za sníženého tlaku. Vzniklý oranžový kal byl suspendován v 250 ml diethyletheru a z roztok byla dekantována pevná látka. Proces vzniku kalu a jeho dekantace byl opakován třikrát. Etherové roztoky byly spojeny a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku 18,9 g (67%) požadovaného produktu ve formě surového oranžového oleje. Část oleje byla destilována ve vakuu, čímž byl získán bezbarvý oleje, který destiloval při 78-82°C (0,4 mm Hg).

Příprava polymerně podporované formy of 1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimidu (P-EPC)

Suspenze 8,75 g (48,3 mmol) 1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimidu a 24,17 g (24,17 mmol) Merrifieldovy pryskyřice (2 % zesíťování, 200-400 mesh, chlormethylovaný styren/divinylbenzenová kopolymer, 1 mekv. Cl/g) v dimethylformamidu byla zahřívána při 100°C po dobu 2 dny. Reakce byla ochlazen a zfiltrována a vzniklá pryskyřice byla postupně promyta 1l DMF, 1l THF a 1l diethyletheru. Zbylá pryskyřice byla potom vysušena pod vakuem po dobu 18 hodin.

Příklad BB

Příprava hydrochloridu iso-butylesteru alaninu

Směs 35,64 g (0,4 mol) (D,L)-alaninu (Aldrich) (neb L-alaninu (Aldrich)), 44 ml (0,6 mol) thionylchloridu (Aldrich) a 200 ml isobutanolu byla refluxována 1,5 hodin a těkavé látky byly zcela odstraněny na rotační odparce při 90°C za sníženého tlaku, byl tak získán hydrochlorid iso-butylesteru (D,L) alaninu (nebo hydrochlorid iso-butylesteru L-alaninu), který byl dostečně čistý pro použití v dalších transformacích.

Příklad BC

Příprava 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny

K roztoku 3,5 g 3,5-dichlorbenzylalkoholu (Aldrich) v 75 ml dichlormethanu při 0°C bylo přidáno 1,8 ml methansulfonylchloridu a poté po kapkách 3,5 ml triethylaminu. Po 2 hodinách byl roztok zředěn na 150 ml dichlormethanem, promyt 3N HCl, nasyceným vodným $NaHCO_3$, vysušen Na_2SO_4 a byla odstraněna rozpouštědla, čímž byl získán požadovaný 3,5-dichlorbenzylmethansulfonát jako yellow olej, který byl použit bez čištění .

Surový sulfonát byl rozpuštěn v 50 ml DMF při 0°C a potom byly přidány 3 g KCN. Po 2 hodinách bylo přidáno dalších 50 ml DMF a roztok byl míchán po dobu 16 hodin. Červený roztok byl zředěn 1 l H_2O a okyselen na pH 3 pomocí 3N HCl. Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem. TSpojené organické podíly byly promyty 3N HCl, vysušeny Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku, čímž byl získán surový 3,5-dichlorfenylacetonitril, který byl použit bez čištění.

Do směsi 40 ml koncentrované kyseliny sírové a 50 ml H_2O byl přidán nitril a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 48 hodin, potom byla ochlazena na teplotu místnosti a míchána 48 hodin. Reakce byla nalita do 1 l rozdrceného ledu, poté ohřáta na teplotu místnosti a extrahována 2 x 200 ml dichlormethanu a 2 x 200 ml ethylacetátu. Oba organické podíly byly spojeny a promyty nasyceným vodným $NaHCO_3$. Frakce $NaHCO_3$ byly spojeny a okyseleny na pH 1 pomocí 3N HCl. Vzniklá bílá pevná látka byla příliš jemná pro filtraci a byla proto vyextrahována 2 x 200 ml dichlormethanu. Spojené organické podíly byly vysušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byla získána surová 3,5-dichlorfenyloctová kyselina jako bílá pevná látka. Tato pevná látka byla rozmíchána s hexanem a zfiltrována, tím bylo získáno 1,758 g bílé pevné látky.
^1H NMR ($CDCl_3$): (v ppm) 3,61 (s, 2H), 7,19 (s,1H), 7,30 (s, 1H)

Příklad BD

Syntéza N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu

Uvedená sloučenina byla připravena s použitím L-alaninu (Nova Biochem) a kyseliny 3-chlorfenyloctové (Aldrich) podle Obecných postupů BF nebo BG, po nichž následovala hydrolýza s použitím Obecného postupu BD.

Příklad B 1

Syntéza iso-butylesteru N-(fenylacetyl)-D,L-alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BA a s použitím fenylacetylchloridu (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC

na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí s Et_2O s následným promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,23-7,36 (m_2 5H), 6,18 (d, 1H)2 4,58 (t, J = 7,3 Hz, - 1H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 172,7, 170,3, 134,5, 129,2, 128,8, 127,2, 71,3, 48,1, 43,4, 27,5, 18,8, 18,3.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (molekulová hmotnost = 263,34;

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ = 264))

Příklad B2

Syntéza iso-butylesteru N-(3-fenylpropionyl)-D,L-alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BA a s použitím 3-fenylpropionylchloridu (Aldrich) a hydrochlorid iso-butylesteru D,L-alaninu (dříve uvedeného z Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání od 51 ° do 54°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,25 (m_2 2H), 7,19 (m, 3H), 6,28 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 4,58 (kvint.2 J = 7,2 Hz. 1H), 3,89 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H). 1,92 (m. 1H), 1 .33 (d, J = 7,1Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,0, 171,5, 140,6, 128,3, 128,1, 126,0, 71,2, 47,8, 37,9. 31,4, 27,5. 18,79. 18,77, 18,3.

C_1bH,3NO_3 (molekulová hmotnost = 277,37,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 278))

Příklad B3

Syntéza iso-butylesteru N-(3-methylpentanoyl)-L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím 3-methylpentanové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.
NMR data byla následující:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,62 (quint., J = 7,3 Hz, 1H)2 3,92 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,84-2,00 (m_2 3H)2 1,40 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,85-0,96 (m, 12H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,3, 172,1, 71,4, 47,9, 43,9, 32,3, 29,38, 29,35, 27,6. 19,10, 19,06, 18,93, 18,91, 18,72, 18,67, 11,3.
$C_{13}H_{25}NO_3$ (molekulová hmotnost = 243,35,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 244))

Příklad B4

Syntéza iso-butylesteru N-[(4-chlorfenyl)acetyl]-L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím 4-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochlorid iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 111°-113°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.
NMR data byla následující:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 5,5 Hz. 1H), 4,57 (quint., J = 7,2 Hz, 1H),

3,88 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,91 (m. 1H), 1,36 (d, J = 7,1Hz. 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 172,8. 169,8. 133,1, 133,0, 130,6, 128,9, 71,4, 48,2, 42,6. 27,6, 18,85, 18,82, 18,4.

$C_{15}H_2ONO_3Cl$ (molekulová hmotnost = 297,78.

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 298))

Příklad B5

Syntéza iso-butylesteru N-[(3,4-dichlorfenyl)acetyl)-L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 81°-83°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,1Hz, 3H),1 .91 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,57 (quint., J = 7,1Hz, 1H), 6,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H),7,12 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,8, 18,9, 27,6, 42,2, 48,3, 71,5, 128,6, 130,6, 131,2, 131,3. 132,6, 134,7, 169,2, 172,8.

$C_{15}H_{19}NO_3Cl_2$ (molekulová hmotnost = 332,23,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 332))

Příklad B6

Syntéza iso-butylesteru N-[(4-methylfenyl)acetyl]-D,L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím 4-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla

připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 102°-104°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf =0,6 v 33% ethylacetát / hexan) a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,90 (d, J = 6,7 Hz. 6H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz. 3H), 1,91 (m_2 1H). 2,34 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,58 (m. 1H), 6,05 (bd, 1H), 7,16 (s, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ= 18,5, 18,85, 18,87, 21,0, 27,6, 43,1, 48,1, 71,3, 129,2, 129,6, 131,3, 136,9, 170,6, 172,8.

$C_{16}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 277,37,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 278))

Příklad B7

Syntéza iso-butylesteru N-[(3-pyridyl)acetyl]-D,L-alaninu

Podle Obecného postupu BF a s použitím hydrochloridu 3-pyridyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru D,L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 62°-64°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,48, 10% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno silikagelovou chromatografií .

NMR data byla následující:

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,40 (d, J = 2,8, 2H); 7,6 (m, 1H): 7,16 (m, 2H); 4,5 (kvint., J = 7,22 7,22 1H); 3,8 (m, 2H); 3,48 (s_2 2H); 1,8 (m, 1H); 1,30 (d, J = 7,2, 3H); 0,81 (d, J = 6,7, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,4, 170,1, 150,6, 148,8, 137,4, 131,4, 124,1, 71,9, 48,9. 40,6, 28,1, 19,5, 19,4, 18,6.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (molekulová hmotnost = 2642,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 265))

Příklad B8

Syntéza iso-butylesteru N-[(1-naftyl)acetyl]-L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím 1-naftylocotvé kyselina (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 69°-73°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,83 (m, 6H), 1,25 (d, J = 7,1Hz, 3H), 1,81 (m, 1H), 3,79 (m_2 2H), 4,04 (2s, 2H), 4,57 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,1Hz. 1H), 7,44 (m. 2H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (m, 2H)2 7,98 (m_2 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,2. 18,81, 18,83, 27,5, 41,5, 48,2, 71,3, 123,7, 125,6, 126,1, 126,6. 128,2, 128,5, 128,7, 130,7, 132,0, 133,9. 170,3, 172,5.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 313,40,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 314))

Příklad B9

Syntéza iso-butylesteru N-[(2-naftyl)acetyl]-L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím 2-naftyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 128°-129°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,86 (m, 6H), 1,35 (d, J= 7,1Hz, 3H), 1,78 (m, 1H), 3,76 (s_2 2H), 3,87 (m, 2H), 4,62 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,82, 18,85, 27,6, 43,7, 48,2, 71,4. 125,9, 126,32 127,2, 127,6. 127,7, 128,2, 128,7, 132,0, 132,5, 133,5, 170,3, 172,8.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 313,40,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 314)).

Příklad B 10

Syntéza iso-butylesteru N-(4-fenylbutanoyl)-L-alanin

Podle Obecného postupu BB a s použitím 4-fenylbutanové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,1Hz, 3H), 1,96 (m. 3H), 2,21 (t, J = 7,1Hz. 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,59 (quint.. J = 7.? Hz. 1H), 6,31 (d, 1H), 7,16 (m. 3H), 7,24 (m. 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,3, 18,75. 18,78. 26,8, 27,5, 34,9, 35,3, 47,8, 71,2, 125,7, 128,2, 128,3, 141,3, 172,1, 173,0.

$C_{17}H_{25}NO_3$ (molekulová hmotnost = 291,39.

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 292)).

Příklad B 11

Syntéza iso-butylesteru N-(5-fenylpentanoyl)-L-alanin

01.12.99

Podle Obecného postupu BB a s použitím 5-fenylpentanové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,23 (m, 2H)2 7,17 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 4,59 (kvint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,61 (t_2 J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, 3 = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,1, 172,3, 142,0. 128,2, 128,1, 125,6, 71,2, 47,8, 36,1, 35,5, 30,8, 27,5, 25,0, 18,80, 18,77, 18,4.

$C_{18}H_{27}NO_3$ (molekulová hmotnost = 305,39,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 306)).

Příklad B12

Syntéza iso-butylesteru N-[(4-pyridyl)acetyl]-D,L-alaninu

Podle Obecného postupu BF a s použitím hydrochloridu 4-pyridyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butylesteru hydrochlorid (D,L)-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 64°-66°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,43 10% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno silikagel chromatografií .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,51 (dd, J = 1,6, 2,8, 1,6, 2H); 7,23 (dd, J = 4,3, 1,6, 4,4, 2H); 6,71 (d, J = 6,8, 1H); 4,56 (quint., J = 7,3, 7,2, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,53 (s, 2H); 1,89 (m, 1H); 1,36 (d, J = 7,2, 3H); 0,88 (d, J = 6,7, 6H).^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,5,

169,32 150,5, 144,4, 125,1, 72,1, 48,9, 43,0, 28,2, 19,5, 19,52 18,9.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (molekulová hmotnost = 264,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 265))

Příklad B 13

Syntéza iso-butylesteru N-(fenylacetyl)-L-alaninu

Podle Obecného postupu BB a s použitím fenylacetylchloridu (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 45°-47°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,24-7,39 (m, 5H), 6,14 (d, 1H), 4,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (m. 2H), 3,58 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,35 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 172,8, 170,4, 134,5, 129,3, 128,9, 127,2, 71,3, 48,1, 43,5, 27,5, 18,9, 18,8, 18,4.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (molekulová hmotnost = 263,34,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 264)).

Příklad B 14

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3,4-dichlorfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven podle dříve uvedeného Obecného postupu BJ) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,36 (m. 3H), 6,03 (bd, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1 .93 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,88 (d, 6H), 0,80 (t, 3H).

Příklad B 15

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3-methoxyfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 3-methoxyfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,75 (m, 4H), 5,93 (bd_2 1H)2 4,51 (m, 1H), 3,83 (m, 2H)2 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1 .82 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,84 (d, 6H), 0,74 (t, 3H).

$C_{17}H_{25}NO_4$ (molekulová hmotnost = 307,39,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 309)).

Příklad B 16

Syntéza iso-butylesteru 2-[(4-nitrofenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 4-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraveného dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
1H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,16 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 6,04 (bd, 1H), 4,55 (m,1H), 3,86 (m. 2H), 3,66 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1 .67 (m, 1H), 0,85 (d, 6H), 0,81 ;t. 3H).
$C_{16}H_{22}N_2O_5$ (molekulová hmotnost = 322,36,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 323)).

Příklad B 17

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3,4-methylendioxyfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 3,4-(methylendioxy)fenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,72 (m, 3H), 5,92 (bd, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 0,89 (d, 6H), 0,79 (t, 3H).

Příklad B 18

Syntéza iso-butylesteru 2-[(thien-3-yl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 3-thiofenoctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,05 (bd,1H), 4,57 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,86 (t, 3H).

Příklad B 19

Syntéza iso-butylesteru 2-[(4-chlorfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 4-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraveného dříve uvedeným Obecným postupem B_3), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,22 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,44 (m,1H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (s, 2H). 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 0,83 (d, 6H) 0,7 i (t, 3H).

Příklad B20

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3-nitrofenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 3-nitrofenyloctové kyseliny
(Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,1 5 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), i .75 (m, 1H), 0,98 (d, 6H) 0,71 (t. 3H).

Příklad B21

Syntéza iso-butylesteru 2-[(2-hydroxyfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 2-hydroxyfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,14 (m_2 iH), 7,01 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (m,1H). 6,46 (m, i H), 4,51 (m, 1H)2 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,89 (d_2 6H), 0,85 (t, 3H).

Příklad B22

Syntéza iso-butylesteru 2-[(2-naftyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu Bl a s použitím 2-naftyloctové kyselina (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:

01.12.99

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,83 (m, 7H)2 5,95 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).
$C_2OH_{25}NO_3$ (molekulová hmotnost = 327,42,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH- 328)).

Příklad B23

Syntéza iso-butylesteru 2-[(2,4-dichlorfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 2,4-dichlorfenylocotvé kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,49 (m, 1H), 7.?2 (m, 2H) 5,98 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1 .84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,80 (t. 3H).

Příklad B24

Syntéza iso-butylesteru 2-[(4-bromfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 4-bromfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,43 (d, 2H), 7,19 (d, 2H) 5,85 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), .81 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 1H) 0,84 (d, 6H), 0,76 (t,H).
$C_{16}H_{22}NO_3Br$ (molekulová hmotnost = 356,26,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 358)).

Příklad B25

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3-chlorfenyl)acetamido])butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 3-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraveného dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou o obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,25 (m, 3H), 7,12 (m, 1H) 5,80 (m, 1H), 4,52 (m, H), 3,86 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H) 0,88 (d, 6H), 0,77 t, 3H).
$C_{16}H_{22}NO_3Cl$ (molekulová hmotnost = 311,81
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 313)).

Příklad B26

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3-fluorfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 3-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraveného dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou o obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,31 (m_2 1H), 7,01 (m, 3H) 5,95 (m, 1H), 4,54 (m, H), 3,84 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,81 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3F$ (molekulová hmotnost = 295,35

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 296)).

Příklad B27

Syntéza iso-butylesteru 2-[(benzothiazol-4-yl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 4-benzothiazol-4-yl octové kyseliny (Chemservice) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připravené podle Obecného postupu BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou o obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,82 (m, 1H), 7,51-7,21 (m, 4H) 5,84 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 1H) 0,80 (d, 6H),).66 (t, 3H).

Příklad B28

Syntéza iso-butylesteru 2-[(2-methylfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 2-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,18 (m, 4H), 5,79 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,85 (m, ZH), 3,59 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,59 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,77 (t, 3H).
$C_{17}H_{25}NO_3$ (molekulová hmotnost = 291,39
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+ 291)).

Příklad B29

Syntéza iso-butylesteru 2-[(2-fluorfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 2-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,28 (m, 1H), 7,09 (m, 3H) 6,03 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 1H) 0,88 (d, 6H), 0,80 (t, 3H).

Příklad B30

Syntéza iso-butylesteru 2-[(4-fluorfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1 a s použitím 4-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,20 (m, 2H), 6,97 (m, 2H) 5,87 (m, 1H), 4,492 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,60 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,78 (t, 3H).
$C_{16}H_{22}NO_3F$ (molekulová hmotnost = 295,35
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 296)).

Příklad B31

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3-bromfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 3-bromfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,45 (m. 2H), 7.?3 (m, 2H) 5,95 (m, 1H). 4,55 (m, 1H) 3,84 (m, 2H) 3,55 (s, 2H), 1,89 (m, ?H). 1,68 (m, 1H) 0,91 (d. 6H), 0,81 (t, 3H).
$C_{16}H_{22}NO_3Br$ (molekulová hmotnost = 356,26
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+ 357)).

Příklad B32

Syntéza iso-butylesteru 2-[(3-trifluormethylfenyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 3-trifluormethylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl

2-aminobutyrátu (připraveného podle Obecného postupu BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čistění bylo provedeno filtrací jak je popsáno v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 2H) 6,01 (m, 1H), 4,56 (m,1H), 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,80 (t_2 3H).

$C_{17}H_{22}NO_3F_3$ (molekulová hmotnost = 345,36

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 345)).

Příklad B33

Syntéza 2-[(2 iso-butylesteru -thienyl)acetamido]butyrové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 2-thiofenoctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,89 (m, 3H), 6,07 (bd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,7l (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1 .62 (m, 1H), 0,81 (d, 6H), 0,75 (t, 3H).

$C_{14}H_{21}NO_3S$ (molekulová hmotnost = 283,39,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 284)).

Příklad B34

Syntéza iso-butylesteru 2-(fenylacetamido)butyrové kyseliny Podle dříve uvedeného Obecného postupu BH a s použitím fenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl 2-aminobutyrátu

01.12.99

(připravené podle Obecného postupu BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění byl provedeno chromatografií na silikagelu s použitím směsi 9:1 toluen:EtOAc jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,17-7,28 (m, 5H), 6,23 (bd, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1 .87 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 0,87 (d, 6H), 0,78 (t, 3H).

$C_{16}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 277,36,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 277)).

Příklad B35

Syntéza 2-methylbutylesteru N-(fenylacetyl)valinu

Krok A. Příprava N-(fenylacetyl)valinu

Do míchaného roztoku 5,15 g (44 mmol) of valinu (Bachem) v 50 ml (100 mmol) 2N NaOH ochlazeného na 0°C bylo přidáno po kapkách 5,3 ml (40 mmol) fenylacetylchloridu (Aldrich). Vysrážel se bezbarvý olej. Reakční směs byla ponechána, až se ohřála na teplotu místnosti a byla míchána 18 hodin, pak byla promyta 50 ml diethyletheru, okyselena na pH 2-3 vodnou HCl. Vytvořená bílá sraženina byla odfiltrována, dobře promyta vodou, a potom diethyletherem, bylo získáno 7,1 g (30 mmol, 69% výtěžek) uvedené sloučeniny.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 12,63 (s, 1H), 8,25 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,56 (d, J = 1 3,8 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,8, Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ = 173,2, 170,4, 136,6, 129,0, 128,2, 126,3, 57,1, 4 1 .9, 30,0. 1 9,2, 1 8,0

$C_{13}H_{17}NO_3$ (molekulová hmotnost=235,29;

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ = 236))

Krok B. Syntéza 2-methylbutylesteru N-(fenylacetyl)valinu

Podle Obecného postupu BC a s použitím N-(fenylacetyl)valinu připraveného v dříve uvedeném Kroku A a 2-methylbutan-1-olu (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako diastereomerická směs. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,25-7,40 (m_2 5H), 5,95 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,844,00 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m_2 1H), 1,15 (m 1H), 0,82-0,94 (m, 9H), 0,76 (d, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171,84, 171,81, 170,7, 134,6, 129,312 129,27, 128,9, 127,3, 69,8, 57,0, 43,7, 33,9, 31,3, 25,9, 25,8" 18,9, 17,4, 16,34, 16,27, 1 1,12, 11,07.

$C_{18}H_{27}NO_3$ (molekulová hmotnost = 305,42,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH 306)).

Příklad B36

Syntéza iso-butylesteru N-(fenylacetyl)-L-methioninu

L-methionin (0,129g, 0,869 mmolů) (Aldrich) byl převeden do dioxanu (5,0ml) a bylo na něj působeno nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,0 ml)a poté fenylacetylchloridu (Aldrich) (0,114 ml , 0,822 mmolů). Po míchání po dobu 17 hodin při teplotě místnosti byla směs zředěna ethylacetátem, vrstvy byly separovány a vodná vrstva byla okyselena na pH 2 pomocí 5N HCl. Surový produkt byl extrahován do ethylacetátu, vysušen síranem sodným, vakuově vysušena a použit bez dalšího čištění .

N-fenylacetyl-L-methionin (0,1285 g, 0,447 mmol) byl rozpuštěna ve 3,0 ml dioxanu a iso-butylalkoholu (0,2 ml) a bylo na něj působeno EDC (0,094 g, 0,492 mmol) a katalytickým DMAP ($0,0I_5$g). Po míchání po dobu I_7 hodin při 23°C, směs byla odpařena za sníženého tlaku na olej, zbytek byl zředěn EtOAc a promyt 0,1 N HCl a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Čistý produkt byl získán chromatografií na silikagelu s použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4-7,23 (m, 5H). 6,14 (bd. 1H), 4,70 (m, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,62 (s. 2H), 2,43 (m, 2H). 2,12 (m. 1H), 1,93 (m, 2H), 0,94 (d, 6H).

$C_{17}H_{25}NO_3S$ (molekulová hmotnost = 323,17,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M- 323)

Příklad B37

Syntéza iso-butylesteru N-(fenylacetyl)-L-leucinu

L-leucin (Aldrich) (0,114g, 0,869 mmolů) byl převeden do dioxanu (5,0 ml) a bylo na něj působeno nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,0 ml) a poté fenylacetylchloridem (Aldrich) (0,114 ml , 0,822 mmolů). Po míchání po dobu 17 hodin při teplotě místnosti byla směs zředěna ethylacetátem, vrstvy byly separovány a vodná vrstva byla okyselena na pH 2 pomocí 5N HCl. Surový produkt byl extrahován do ethylacetátu, vysušen síranem sodným, vakuově vysušena a použit bez dalšího čištění .

N-fenylacetyl-L-leucin (0,0081 g, 0,038 mmol) byl rozpuštěn ve 2,0 ml $CHCl_3$ (bez EtOH) a iso-butylalkoholu (0,055 ml) a bylo na něj působeno P-EPC (100 mg, 0,87 miliekvivalentů). Směs byla točena 4 days, zfiltrována přes vrstvu

bavlny a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku za vzniku oleje, který byl dostatečně čistý pro další testy.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,22 (m, 5H), 5,57 (d, 1H), 4,35 (m, 1H). 3,35 (m, 3H), 1,35 (m, 4H), 0,68 (m, 9H).

$C_{18}H_{27}NO_3$ (molekulová hmotnost = 305,40,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+ 305)).

Příklad B38

Syntéza 3-methylbut-2-enylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a 3-methylbut-2-en-1-olu (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 30% EtOAc/hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,39-7,16 (m, 4H). 6,06 (bd, 1H), 5,38-5.?9 (m, 1H), 4,63 (d, J = 9Hz. 2H), 3,56 (s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,39 (d, J = 9Hz, 3H).

Příklad B39

Syntéza cyklopropylmethylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a cyklopropylmethanolu (Aldrich),lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,2-7,1 (m, 4H), 6,09 {bs, 1H), 4,6 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,2 (d, J = 9Hz, 3H), 1,2-1,0 (m, 1H), 0,603-0,503 (m, 2H), 0,300-0,203 (m, 2H).

Příklad B40

Syntéza 2-thienylmethylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a 2-thiofenmethanol (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,37-6,97 (m, 7H), 5,97 (q, J = 14 Hz, 2H), 4,6 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3,76 (s. 2H), 1,38 (d, J = 9Hz$_2$ 3H).

Příklad B41

Syntéza (1-methylcyklopropyl)methylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a (1-methylcyklopropyl)methanolu (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,6 (bd. J = 9 Hz. 1H), 3,86 (q, J = 14 Hz, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,29 (q, J = 9 Hz, 1H), 1,3 (d, J = 9Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,5-0,4 (m, 2H), 0,4-0,28 (m, 2H).

Příklad B42

Syntéza 3-thienylmethylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a 3-thiofenmethanolu (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,03 (bd, J= 9 Hz, 1H), 7,56-7,5 (m, 1H), 7,47 (bs,1H), 7,4-7,17 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,3 (dq, 1H), 1 .3 (d, J = 9 Hz, 3H).

Příklad B43

Syntéza 2-methylcyklopentylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a 2-methylcyklopentanolu (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorovánaTLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,39-7,16 (m, 4H), 6,3 (bd, 1H), 4,79-4,7 (m, 1H), 4,6-4,25 (m, J= 9 Hz, 1H), 3,577 (s, 2H), ?.09-1,8 (m, 2H), 1,74-1,6 (m, 2H), 1,39 (dd, J = 9 Hz, 3H), 1,2 (dt, J = 9 Hz. 1H), 0,979 (dd, J = 9 Hz. 2H)

$C_{17}H_{22}NO_3Cl$ (molekulová hmotnost = 323,82,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH- 323).

Příklad B44

Syntéza 2-methylprop-2-enylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a 2-methylprop-2-en-1-olu (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,39-7,16 (m, 4H), 6,03 (bs, 1H), 4,77 (s_2 2H), 4,74,29 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,43 (d, J = 9 Hz, 3H)

$C_{15}H_{18}NO_3Cl$ (molekulová hmotnost = 295,76,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 295)).

Příklad B45

Syntéza cyklohex-2-enylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BD) a cyklohex-2-en-1-olu (Aldrich), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,6 (bd, J = 9 Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 4H), 6,0-5,8 (m, 1H), 5,7-5,5 (m, 1H), 5,1 (bs, 1H), 4,13-4,29 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 2. 1-1,9 (m, 2H), 1,8-1,69 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,3 (dd, J = 9 Hz, 3H)

$C_{17}H_{20}NO_3Cl$ (molekulová hmotnost = 321,8,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 321,2)).

Příklad B46

Syntéza iso-butylesteru N-[(2-fenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím 5-(2-fenylbenzoxazol)yl-octové kyseliny (CAS# 62143-69-5) a alaniniso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8:24 (m. 3H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 5H), 6,04 (m,1H), 4,58 (m, 1H), 3,85 (m, 2H). 3,68 (s, 2H), 1 .9 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 0,87 (d, 6H).

$C_{22}H_{24}N_2O_4$ (molekulová hmotnost = 380,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 381)).

Příklad B47

Syntéza iso-butyl ester N-[(3-methylthiofenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím 3-methylthiofenyloctové kyseliny (CAS# 18698-73-2) a alaniniso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,35 (d, 3H) 0,85 (d, 6H).

$C_{16}H_{23}NO_3S$ (molekulová hmotnost = 309,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 310)).

Příklad B48

Syntéza iso-butylesteru N-4-[(2-furyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím 2-furyloctové kyseliny (CAS# 2745-26-8) a alaniniso-butylesteru (připraveného Obecným postupem B_3), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,36 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,92 (m. 1H), 1,38 (d, 3H) 0,89 (d, 6H).

$C_{13}H_{19}NO_4$ (molekulová hmotnost = 253,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+) 254.

Příklad B49

Syntéza iso-butylesteru N-[(benzofuran-2-yl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím benzofuran-2-yloctové kyseliny (Maybridge) a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,5 1 (m, 1H), 7,44 (m, 1H),7,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,77 {s. 2H), 1,88 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 0,87 (d, 6H).

$C_{17}H_{21}NO_4$ (molekulová hmotnost = 303,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH- 304)).

Příklad B50

Syntéza iso-butylesteru N-[(benzothiofen-3-yl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1, a s použitím thianaften-3-yloctové kyseliny (Lancaster) a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,89 (m_2 1H), 7,76 (m_2 1H), 7,38 (m. 3H)2 6,07 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,82 (s. 4H)2 1,84 (m, 1H), 1,32 (d, 3H) 0,85 (d, 6H).

$C_{17}H_{21}NO_3S$ (molekulová hmotnost = 319,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 320)).

Příklad B51

Syntéza iso-butylesteru N-[(2-chlor-5-thienyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím 5-chlor-2-thienyl)octové kyseliny (CAS# 13669-19-7) a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,77 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,3 1 (bm, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,39 (d, 3H) 0,89 (d, 6H).

$C_{13}H_{18}NO_3SCl$ (molekulová hmotnost = 303.

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 303).

Příklad B52

Syntéza iso-butylesteru N-[(3-methylisoxazol-5-yl)acetyl]alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu B_1, a s použitím (3-methyl-isoxazol-5-yl)octové kyseliny (CAS# 19668-85-0) a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ= 6,07 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,89 (d, 3H) 0,91 (d, 6H).

$C_{23}H_{20}N_2O_4$ (molekulová hmotnost = 268,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 269).

Příklad B53

Syntéza iso-butylesteru N-[(2-fenylthiothienyl)acetyl]alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím (2-fenylthiothienyl)octové kyseliny a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,21-7,11 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 4,56(m, 1H), 3,87 (m, 2H)2 3,72 (s, 2H)2 1,94 (m, 1H), 1,38 (d, 3H) 0,89 (d, 6H).

$C_{19}H_{23}NO_3S_2$ (molekulová hmotnost = 377,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 378)).

Příklad B54

Syntéza

isobutylesteru N-[(6-methoxybenzothiofen-2-yl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI , a s použitím (6-methoxythianaften-2-yl)octové kyseliny a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,59 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (dd,1H), 4:56 (m, 1H), 3,87(s, 3 H), 3,84 (m, 2H), 3,76 (s, 2H);1,85 (m, 1H), 1,30 (d, 3H) 0,86 (d, 6H).

$C_{18}H_{23}NO_4S$ (molekulová hmotnost = 349,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 350)).

Příklad B55

Syntéza isobutylesteru N-[(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím (3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)octové kyseliny (CAS# 90771-O_6-5) a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,47 (m, 5H), 4,66 (m, 1H)2 4,16 (s, 2H). 3,91 (m_2 2H), 1,93 (m, 1H), 1,48 (d, 3H) 0,93 (d, 6H).

$C_{17}H_{21}N_3O_3S$ (molekulová hmotnost = 347,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 348)).

Příklad B56

Syntéza iso-butylesteru N-[2-fenyloxazol-4-yl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI a s použitím (2-fenyloxazol-4-yl)octové kyseliny (CAS# 22086-89-1) a alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

Příklad B57

Syntéza iso-butylesteru N-[(3-methylfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím 3-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alanin iso-butylesteru (připraveného Obecným postupem BI dříve uvedeného), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,21 (m, 1H)2 7,07 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 3,83 (m, 'H), 3,52 (s, 2H), 2,35 (s_2 3H), 1,87 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,88 (d, 6H).

$C_{16}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 277,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 278)).

Příklad B58

Syntéza iso-butylesteru N-[(2,5-difluorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI , a s použitím 225-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alanin iso-butylesteru (připraveného Obecným postupem 3J dříve uvedeného), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla

monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací popsanou v obecném postupu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,08-6,94 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 3,91 (m. 2H), 3,56 (s, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,41 (d_2 3H) 0,91 (d, 6H).
$C_{15}H_{19}NO_3F_2$ (molekulová hmotnost = 299,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 300)).

Příklad B59

Syntéza iso-butylesteru N-[(3,5-diflurofenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alanin iso-butylesteru (připraveného Obecným postupem J dříve uvedeného), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění byl filtrací který byl popsánthe general ocedure.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,81 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,94 (m. 1H), 1,36 (d, 3H) 0,87 (d, 6H).
$C_{15}H_{19}NO_3F_2$ (molekulová hmotnost = 299,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 300)).

Příklad B60

Syntéza iso-butyl ester N-[(3-thienyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BI, a s použitím 3-thiofenoctové kyseliny (Aldrich) a alanin iso-butylesteru (připraveného podle Obecného postupu BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC

na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,33 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,09 (m, 1H)2 4,58 (m. 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,37 (d, 3H) 0,92 (d, 6H).

Optická otáčivost: $[\alpha]_{23}$ -52 (c 1 MeOH) @ 589 nm.

$C_{13}H_{19}NO_3S$ (molekulová hmotnost = 269,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 269)).

Příklad B61

Syntéza iso-butyl esteru N-[(4-methylfenyl)acetyl]-L-alaninu

Podle O dříve uvedeného becného postupu BI a s použitím 4-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alanin iso-butylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno filtrací, popsanou v obecném postupu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,11 (s, 4H), 5,93 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,89 (d, 6H).

$C_{16}H_{23}NO_3$ (molekulová hmotnost = 277,35,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 278)).

Příklad B62

Syntéza S-1-(methoxykarbonyl)-iso-butylesteru N-(fenylacetyl)-L-alaninu

Podle Obecného postupu BK a s použitím (S)-(+)-2-hydroxy-2methylbutyrové kyseliny (Aldrich) namísto

aminokyseliny, byl připraven methyl (S)-(+)-2hydroxy-2-methylbutyrát.

Methyl (S)-(+)-2-hydroxy-2-methylbutyrát potom reagoval s karbobenzyloxy-L-alaninem (Aldrich) s použitím Obecného postupu BE. čímž byl získán karbobenzyloxy-L-alanin S-1-(methoxykarbonyl)-iso-butylester.

S-1-(methoxykarbonyl)-iso-butylester karbobenzyloxy-L-alaninu (1,0 g) byl potom rozpuštěn v 20 ml methanolu a byla přidána 6N HCl (0,5 ml) a 10% paladium na uhlíku (0,1 g). Tato reakční směs byla hydrogenována při 276 kPa vodíku v Parrově přístroji po dobu 5 hodin při teplotě místnosti a potom byla zfiltrována přes filtr Celite. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku, čímž byl získán hydrochlorid S-1-(methoxykarbonyl)-iso-butylesteru L-alaninu (98% výtěžek).
Hydrochlorid S-1-(methoxykarbonyl)-iso-butylesteru L-alaninu potom reagoval s fenyloctovou kyselinou s použitím Obecného postupu BG, čímž byla získána uvedená sloučenina .
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,35 - 7,20 (m, 5H), 6,22 (bd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,65 (p, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,93 (d, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,25, 171,18, 170,22, 135,11, 129,94, 129,50, 127,88, 52,672 48,49, 43,98, 30,53, 19,21, 18,75, 17,58.

Příklad B63

Syntéza iso-butylesteru N-[(3-nitrofenyl)acetyl]-L-alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BH a s použitím 3-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla

připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno rekrystalizací z butylchloridu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,17 (m. 2H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,18 (m. 1H), 4,48 (m, 1H), 3,94 (m. 2H), 3,67 (s, 2H), 1,93 (m. 1H), 1,42 (d. 3H), 0,91 (d, 3H).

Optická Rotation: $[\alpha]_{23}$ -49 (c 5, MeOH).

Příklad B64

Syntéza ethylesteru N-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]alaninu

Podle Obecného postupu BG a s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninethylesteru (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 93°-95°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,8 v EtOAC) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím EtOAc jako eluentu s následujícím rekrystalizací z 1-chlorbutanu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,30 (d, 3H); 3,52 (s, 2H).

$C_{13}H_{15}NO_3F_2$ (molekulová hmotnost = 271,26.

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH- 271)).

Příklad B65

Syntéza ethylesteru N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methioninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BG a s použitím 3-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu methioninethylesteru (Aldrich) byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno rekrystalizací z butylchloridu .

NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, 1H) 7,66 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,12 (m, 2 H), 2,08 (s, 3H). 1,27 (t, 3H).
Optická otáčivost: $[\alpha]_{23}$ -30 (c 5, MeOH).

Příklad B66

Syntéza iso-butylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BG a s použitím 3-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninisobutylesteru (připraven dříve uvedeným Obecným postupem BJ), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu .
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,29 (m, 3H), 7,18 (m. 1H), 6,0 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,89 (m. 2H), 3,53 (s, 2H), 1 .91 (m, 1H), 1 .39 (d, 3 H), 0,91 (d, 3H).
Optická rotace: $[\alpha]_{23}$ -45 (c 52 MeOH).
$C_{15}H_{20}NO_3Cl$ (molekulová hmotnost = 297,78,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 297)).

Příklad B67

Syntéza 2-(N,N-dimethylamino)ethylesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alanin (z dříve uvedeného Příkladu BD) a 2-(N,N-dimethylamino)ethanolu (Aldrich),lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím soustavy 0,1:2:0,79 NH_4OH:EtOH:$CHCl_3$ jako eluentu.

NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,37 (s, 1H), 7,33-7,2 (m, 3H), 4,675-4,6 (m. 1H), 4,54,37 (m, IH). 4,25-4,13 (m, 1H), 3,6 (d, J = 7 Hz. 2ri), 2,86 (bs, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,23 (d, J = 9 Hz, 3H).
$C_{15}H_{21}N_2O_3Cl$ (molekulová hmotnost = 313,799,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+ 313)).

Příklad B68

Syntéza methylesteru 2-[(3,5-dichlorfenyl)acetamido]hexanové kyseliny

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BF, a s použitím 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny (z dříve uvedeného Příkladu BC) a hydrochloridu methylesteru L-norleucinu (Bachem), byla uvedená sloučenina připravena jako pevná látka s bodem tání 77~-78'C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,70 v 40% EtOAC/ hexan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatografií na silikagelu s použitím 40% EtOAc/ hexan jako eluentu.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,20 (s), 7,18 (s), 6,6 (m). 4,55 (m), 3,7 (s). 3,5 (s), 3,4 (s). 2,0 (s), 1,8 (m), 1,6 (m), 1,2 (m). 0,8 (t).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,54, 169,67. 138,43, 135,72, 128,33. 128,07, 78,04. 77,62, 77,19, 53,042 52,90. 43,14, 32,572 27,87, 22,812 14,41.

Příklad B69

Syntéza iso-butylesteru N-[(3,5-dichlorfenyl)acetyl]-L-alanin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BF, a s použitím 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny (z Příkladu BC) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného

Příkladu BB), byla připraven uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 11 5°-1 16°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,40 v 3% methanol/dichlormethan) a čištění bylo provedeno mžikovou chromatoeraphy na silikagelu s použitím 3% methanol/dichlormethan jako eluentu. NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,27 (d, J = 2 Hz, 1H). 7,19 (s, 2H), 6,22 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,59 (kvint., J = 7 Hz, 1H), 3,9 (q, J = 4 Hz, 2H), 3,5 (s, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,4 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,45, 169,37, 138,31, 135,75, 128,39, 128,11, 78,04, 77,61. 77,19, 72,19, 54,03. 48,97, 43,12, 28,24, 19,52, 19,49, 19,09.

$C_{15}H_{19}NO_3Cl_2$ (molekulová hmotnost = 331,9,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 332)).

Příklad B70

Syntéza iso-butylesteru N-(cyklohexylacetyl)-L-alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BB, a s použitím cyklohexyloctové kyseliny (Aldrich) a L-aianine iso-butylesteru hydrochlorid (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připraven uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 92°C-93°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,39 v 1:3 EtOAc:hexan) a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 (d, J = 6,7 Hz. 6H), 0,85-1,01 (m, 2H), 1,05-1,35 ;m. 3H), 1,40 (d, J= 7,1Hz, 3H), 1,60-1,85 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,06 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,08 (bd, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,7, 18,9, 26,0, 26,1, 27,6. 33,0. 35,3, 44,6, 47,9, 71,4, 171,8, 173,3.
$C_{15}H_{27}N_{03}$ (molekulová hmotnost = 269,39,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 270)).

Příklad B71

Syntéza iso-butylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BB, a s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připraven uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 62°C-64°C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,37 v 1:3 EtOAc:hexan) a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodným HCl.
NMR data byla následující:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,87 (d, J = 6,8 Hz_2 6H), 1,01-1,17 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40-1,62 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,15 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,30 (d, J = 7,1Hz, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,78, 18,80, 24,8 (velmi vysoký), 27,5, 32,27, 32,32, 36,9, 42,5, 47,7, 71,2, 172,2, 173,2.
Elementární analýza - vypočteno (%): C, 65,85; H, 9,87; N, 5,49;
Nalezeno (%): C, 66,01; H, 10,08; N, 5,49.
$C_{24}H_{25}NO_3$ (molekulová hmotnost = 255,36,
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 256)).

Příklad B72

Syntéza iso-butylesteru N-[(cyklohex-1-enyl)acetyl]-L-alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BB, a s použitím cyklohex-1-enyloctové kyseliny (Alfa) a hydrochloridu

iso-butylesteru L-alaninu (z dříve uvedeného Příkladu BB), byla připraven uvedená sloučenina jako pevná látka s bodem tání 49°C-51 °C. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,40 v 1 :3 EtOAc:hexane) a čištění bylo provedeno extrakcí Et_2O s následujícím promytím vodným K_2CO_3 a vodnou HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0,91 (d. J = 4,5 Hz. 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz. 3H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,97 (m, 3H), 2,06 (bs, 2H), 2,89 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18,7. 18,91, 18,93, 21,9, 22,7. 25,3, 27,6, 28,3, 46,1, 47,9, 71,4, 127,1, 132,5, 170,6, 173,1.

Elementární analýza - vypočteno(%): C, 67,38; H, 9,42; N. 5,24; Nalezeno (%): C, 67,34; H, 9,54; N, 5,16.

$C_{15}H_{25}N_{03}$ (molekulová hmotnost = 267,37,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 268)).

Příklad B73

Syntéza 3-methylbut-2-enyl thioesteru N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BC a s použitím N-[(3-chlorfenyl)acetyl] alanin a 3-methyl-2-butenthioesteru (TCI), lze připravit uvedenou sloučeninu. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu a čištění bylo provedeno kapalinovou chromatografií s použitím 3:7 EtOAc:Hexanu jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 5,2-5,075 (m, 1H), 4,37 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3,56 (s), 3,43 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,266 (d, J = 12 Hz, 6H) 1,3 (d, J = 9 Hz, 3H).

$C_{16}H_{20}NO_2CIS$ (molekulová hmotnost = 325,86.

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (M+ 325)).

Příklad B74

Syntéza ethylesteru N-[(2-fenyl)-2-fluoracetyl]alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BF, a s použitím a-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninethylesteru (Aldrich), byla připravena uvedená sloučenina. Reakce byla monitorována TLC na silikagelu (Rf = 0,75 v 1:1 EtOAc:hexan) a čištění bylo provedeno chromatografií na silikagelu s použitím směsi 1:2 ethylacetát/hexan jako eluentu.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 1,14 (q, 3H), 1,34 (d, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,01 (d, 1H). 7,40-7,55 (m, 5H), 8,87 (m_2 1H).

$C_{13}H_{16}NO_3F$ (molekulová hmotnost = 253,27,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 253)).

Příklad B75

Syntéza methylester N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycin

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BF, a s použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a hydrochloridu methylesteru L-fenylglycinu (Bachem), byla připravena uvedená sloučenina.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ =7,4-7,3 (m_2 5H), 6,9-6,7 (m, 3H)2 6,55 (d 1H, 7,1Hz), 5,56 (d 1H 7 Hz), 3,72 (s 3H), 3,57 (s 2H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 8 = 197,6, 177,6, 171,8, 169,3, 136,7, 129,6, 129,3, 127,8, 113,0, 112,9, 112,7, 111,4, 103,8, 103,5, 65,1, 57,2, 53,5, 45,1, 43,3, 43,3

$C_{17}H_{15}NO_3F_2$ (molekulová hmotnost = 319,31,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH +320)).

Příklad B76

Syntéza iso-butylesteru N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycin

3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich) byla zreagováína s EDC za vzniku hydrochloridu L-fenylglycinmethylesteru (Bachem) podle dříve uvedeného Obecného postupu BF.

Vzniklá sloučenina umístěna do velkého přebytku odpovídajícího alkoholu. Bylo přidáno katalytické množství suchého NaH, a reakce byla sledována TLC až do doby, kdy nebyla prokázána přítomnost výchozího materiálu. Reakce ochlazena několika mililitry 1N HCl, a po několika minutách míchání byl přidán nasycený vodný $NaHCO_3$. Objem reakční směsi byl redukován na rotační odparce až do odstranění přebytku alkoholu a potom byl zbytek byl převeden do ethylacetátu a byla přidána další voda. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným NaCl a vysušena $MgSO_4$. Z roztoku bylo odstripováno rozpouštědlo na rotační odparce , a surový produkt byla potom dále vyčištěn chromatografií .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,35-7,3 (m 5H), 6,8-6,7 (m 3H) 6,60 (d 1H, 7 Hz), 5,55 (d 1H 7,1Hz), 3,9 (m 2H), 3,60 (s 2H), 1,85 (m 1H 7 Hz), 0,8 (q 6H 7

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171,3, 169,3, 165,4, 138,5, 137,0, 129,5, 129,2, 127,6, 113,1, 113,0, 112,8, 112,7, 103,8, 103,5, 103,2, 75,5, 57,2, 43,4, 43,3, 28,2, 19,3

$C_{20}H_{21}NO_3F_2$ (molekulová hmotnost = 361,39,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 362)).

Příklad B77

Syntéza methylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BD, a s použitím cyklopentyloctové kyselina (Aldrich) a hydrochloridu methylesteru L-fenylglycinu (Bachem) byla připravena uvedená sloučenina.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,35 (s, 5H), 6,44 (bd, 1H), 5,6 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,24 (bs, 3H), 1,9-1,4 (m, 6H), 1,2-1,05 (m, 2H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 172,3, 171,7, 136,7, 129,0, 128,6, 127,3, 56,2, 52,7, 42,5, 36,9, 32,40, 32,38, 24,8

Příklad B78

Syntéza methylesteru N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BD, a s použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) hydrochloridem methylesteru L-alaninu (Sigma) byla připravena uvedená sloučenina.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,38 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (bs, 3H), 1,80-1,00 (m (včetně d při 1,30, 3H), 11H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,7, 172,5, 52,1. 47,6. 42,3, 36,8, 32,15, 32,14, 18,0

$C_{11}H_{19}NO_3$ (molekulová hmotnost = 213,28,

Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 214)).

Příklad B79

Syntéza methylesteru N-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BD, a s použitím cyklopropyloctové kyseliny (Aldrich) s hydrochloridem

methylesteru L-fenylglycinu (Bachem) byla připravena uvedená sloučenina.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7,35 (m, 5H) 6,97 (bd, J= 7,2 Hz, 1H) 5,59 (d,J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,02 (m, 2H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171,9, 1 74,6, 136,6, 129,0, 1 28,5, 127,2. 56,1, 52,7, 41,0, 6,9, 4,37, 4,33

Příklad B80

Syntéza methylesteru N-(cyklopropylacetyl)-L-alaninu

Podle dříve uvedeného Obecného postupu BD, a s použitím cyklopropyloctové kyseliny (Aldrich) s hydrochloridem methylesteru L-alaninu (Sigma), byla připravena uvedená sloučenina.

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6,60 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,58 (m, 2H) 0,15 (m, 2H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 173,7, 172,3, 52,3, 47,7, 41,0, 18,2, 6,7, 4,27, 4,22

Příklad B81

Syntéza iso-butylesteru N-[(3-nitrofenyl)acetyl]-L-methioninu

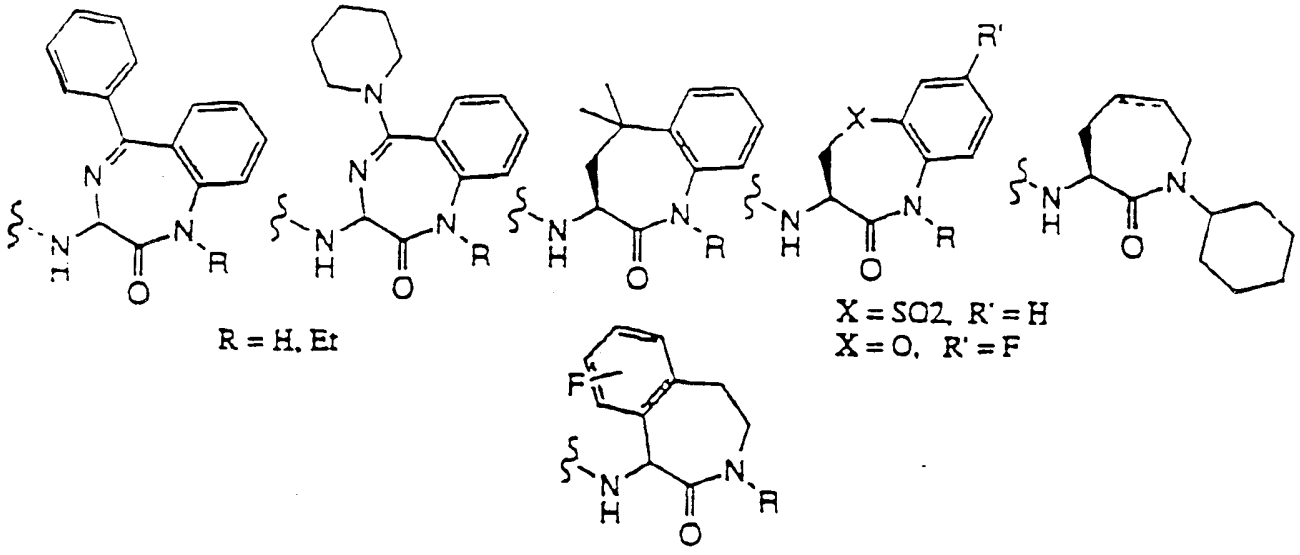
Podle dříve uvedeného Obecného postupu BH, a s použitím nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-methioninu (Aldrich), byla připraven uvedená sloučenina jako nahnědlý olej . Reakce byla monitorována TLC na silikagelu .

NMR data byla následující:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 8,16 (m,2H) 7,67 (d,1H) 7,32 (t, 1H), 6,31 (bd, 1H), 4,69 (m. 1H), 3,90 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).
$C_{17}H_{24}N_2O_5S$ (molekulová hmotnost = 368,4
Hmotnostní spektroskopií stanoveno: (MH+ 368)).

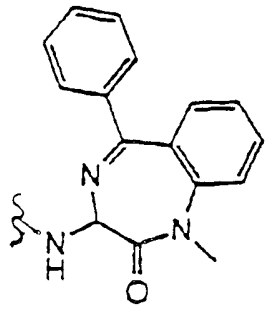
Dále byla může každá z dříve uvedených aminokyselin (nebo z karboxylových kyselin připravených hydrolýzou esterů karboxylových kyselin) reagovat s odpovídajícím α-amino-laktamem, čímž se získají sloučeniny obecného vzorce:

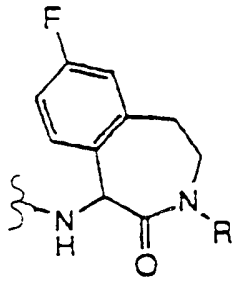
kde R^1-$[Z]_m$-NH-CHR^2-C(O)- je zbytek karboxylové kyseliny (t.j. R^1, R^2, Z a m byly definovány dříve) a W je vybrán z následujících struktur:

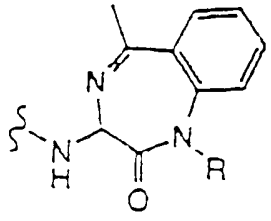


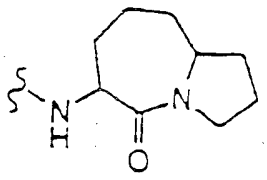
R = H, Et

X = SO2, R' = H
X = O, R' = F

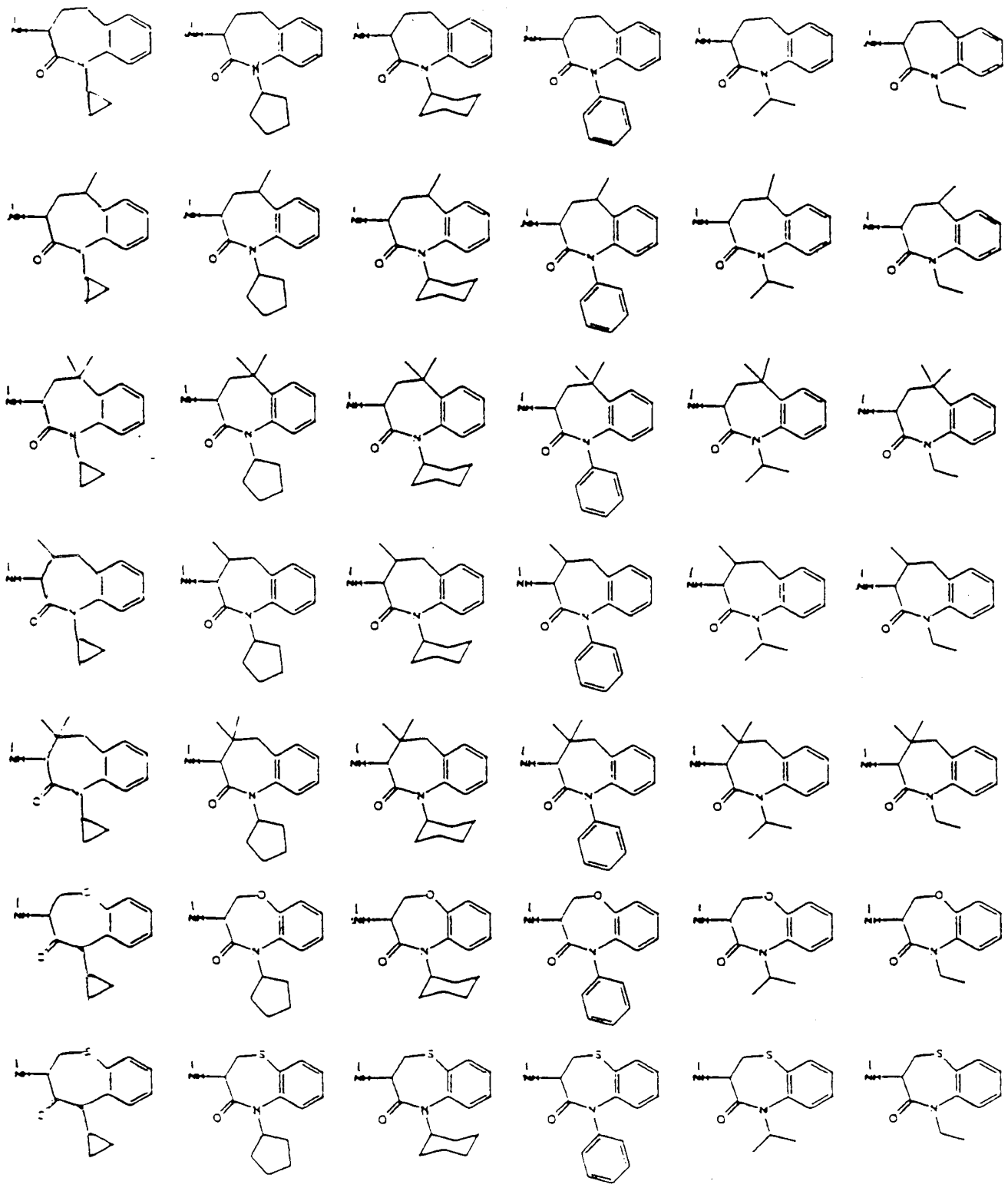


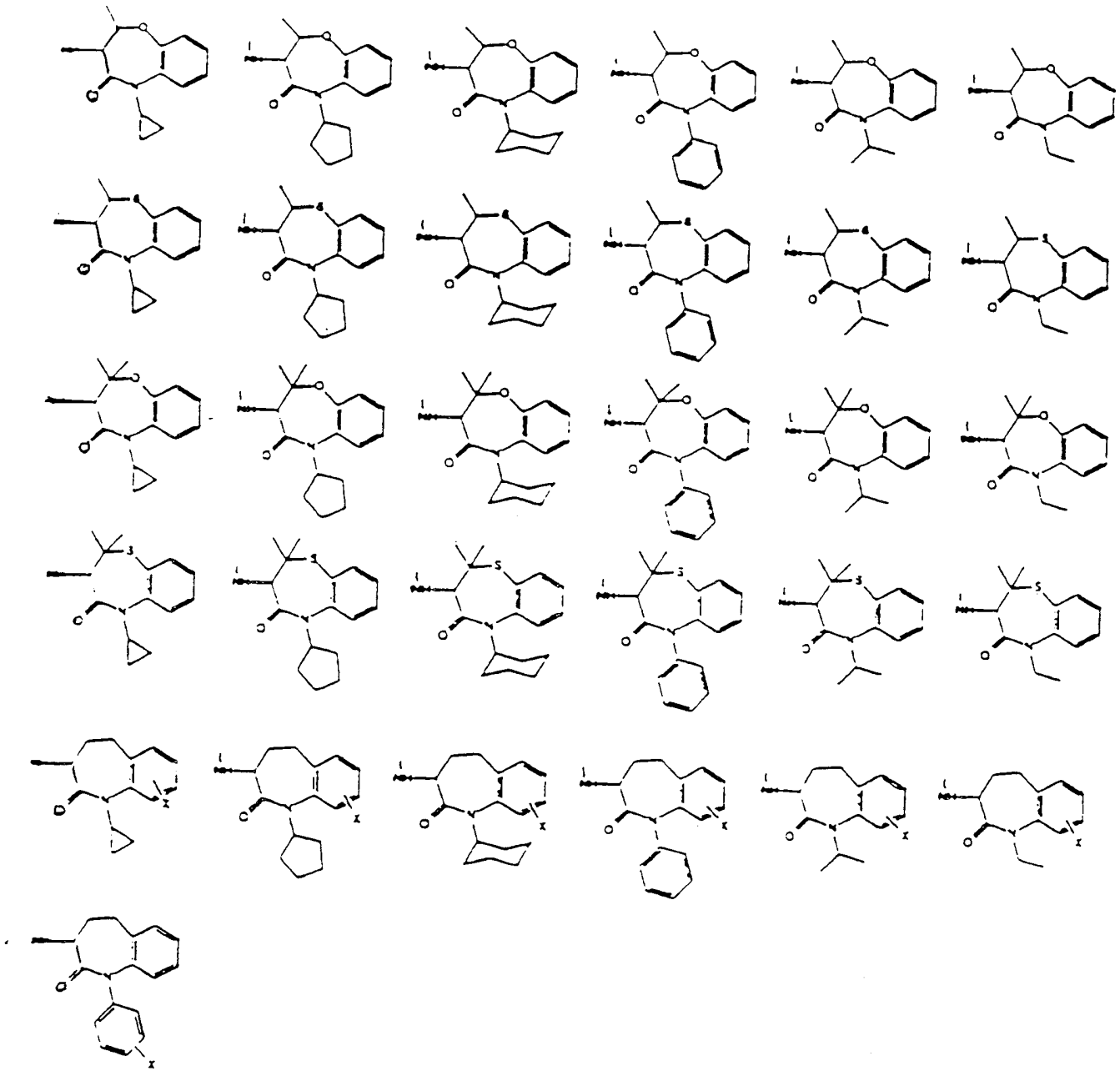




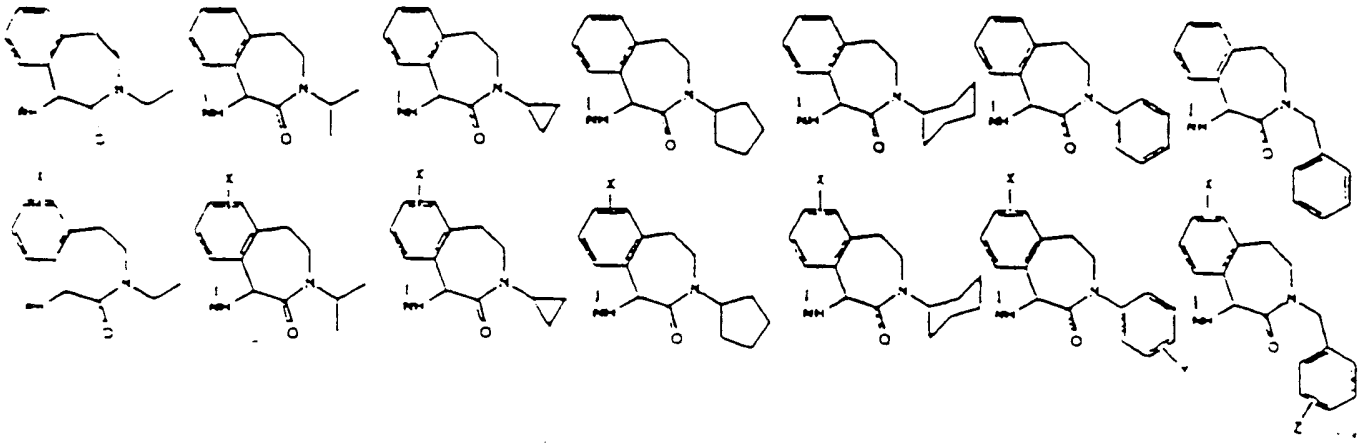


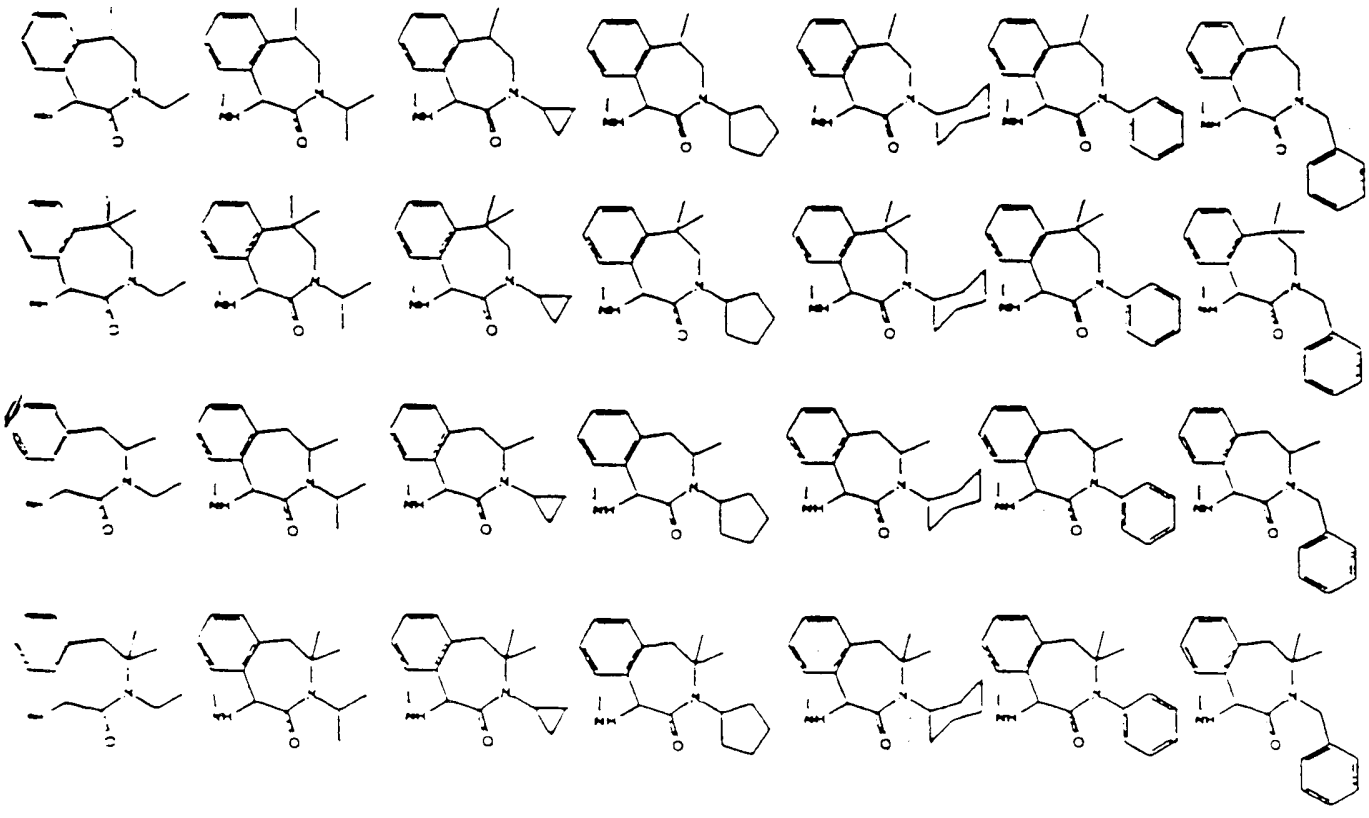
01.12.99

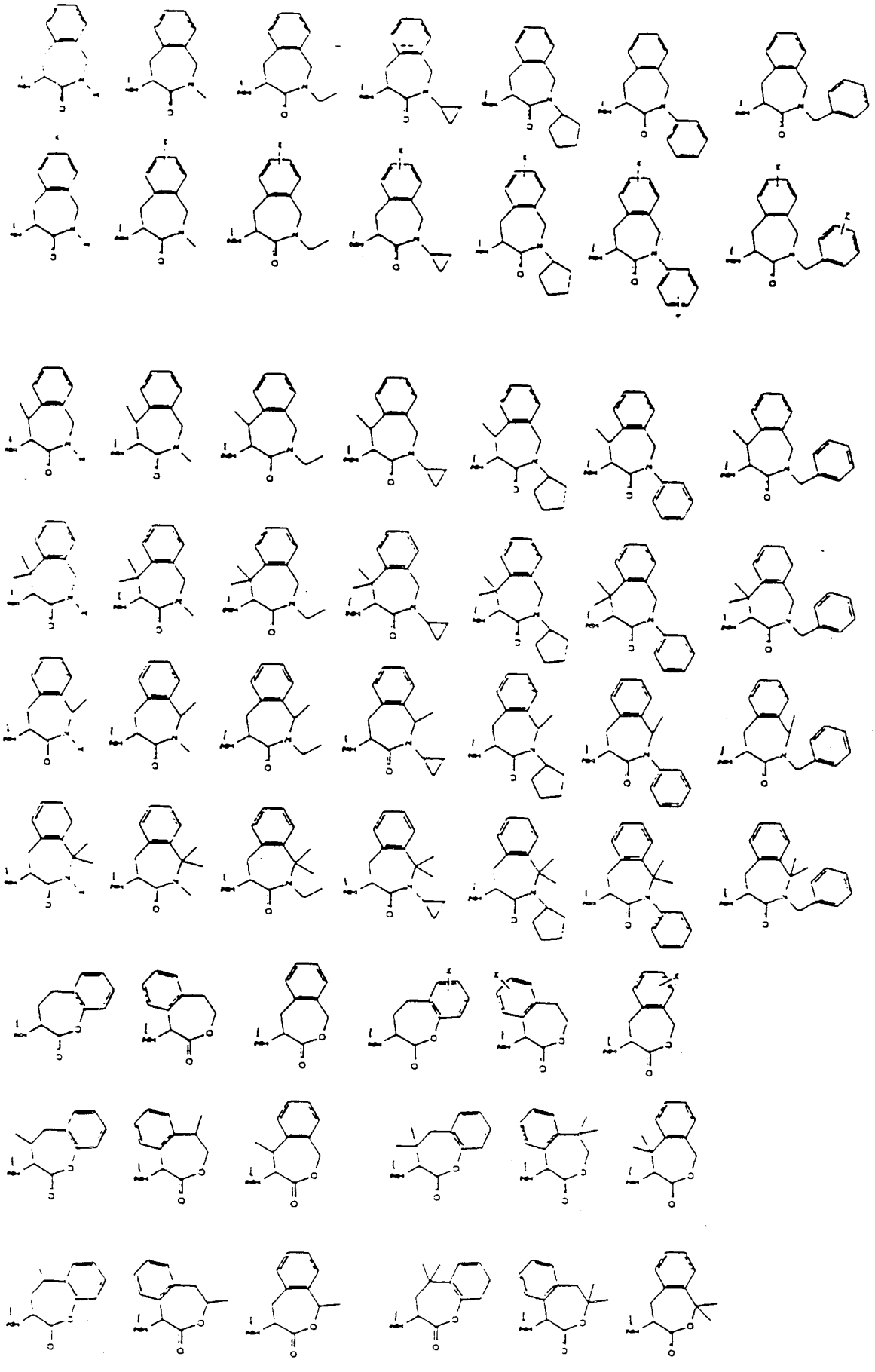




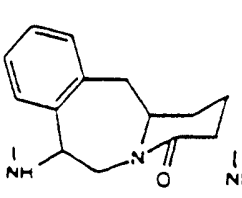
01.12.99

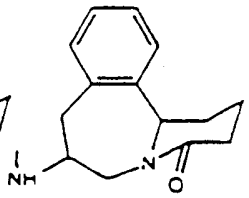


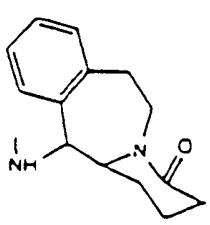


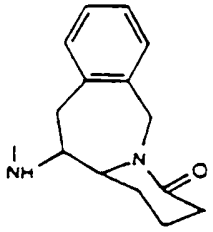


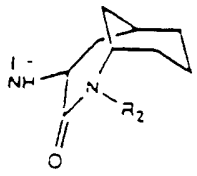
01.12.99

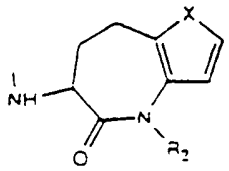




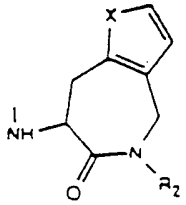




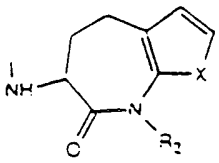




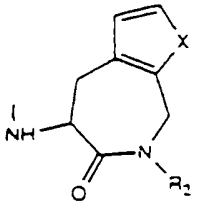
X=O.S



X=O.S



X=O.S

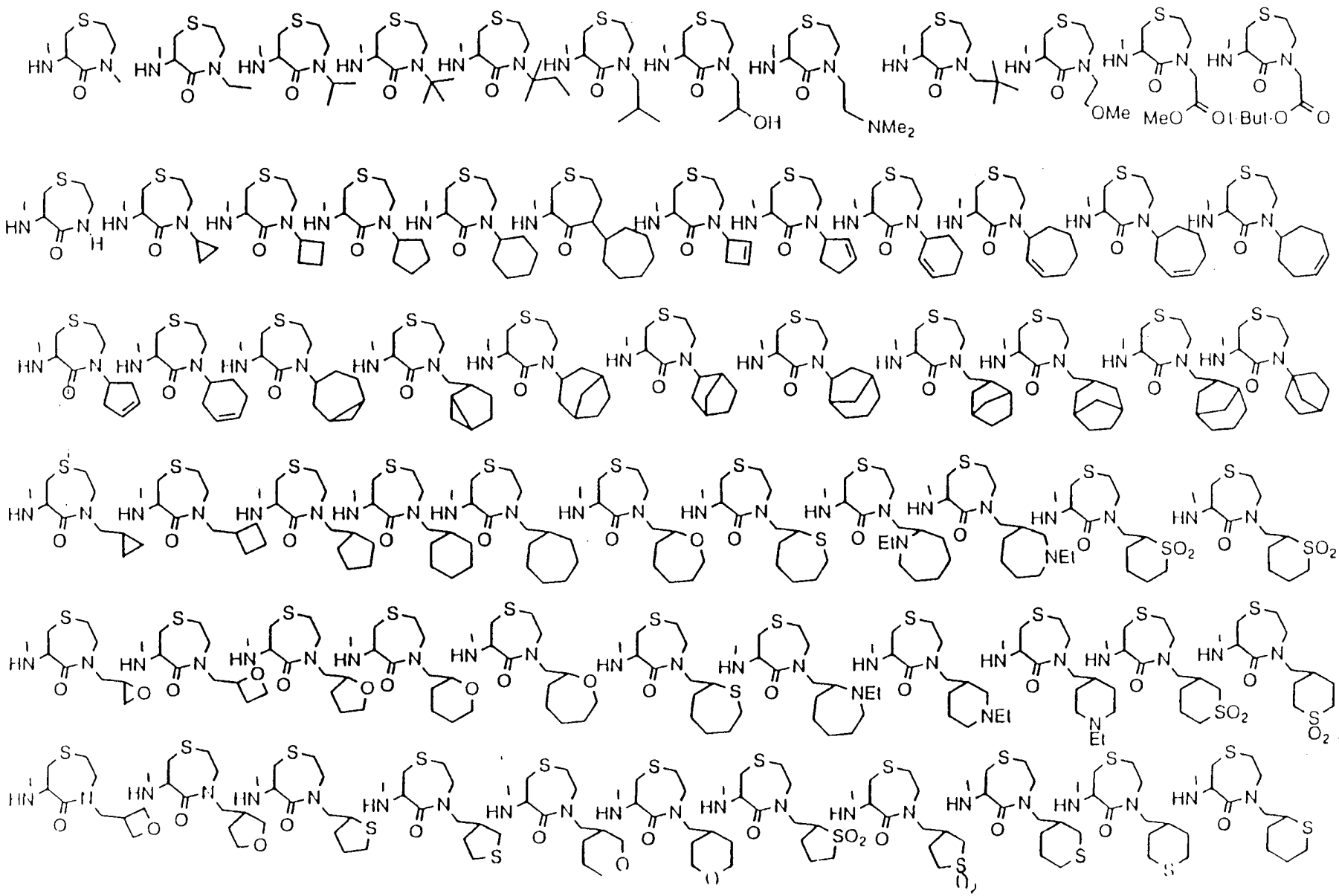


X=O.S

01.12.99

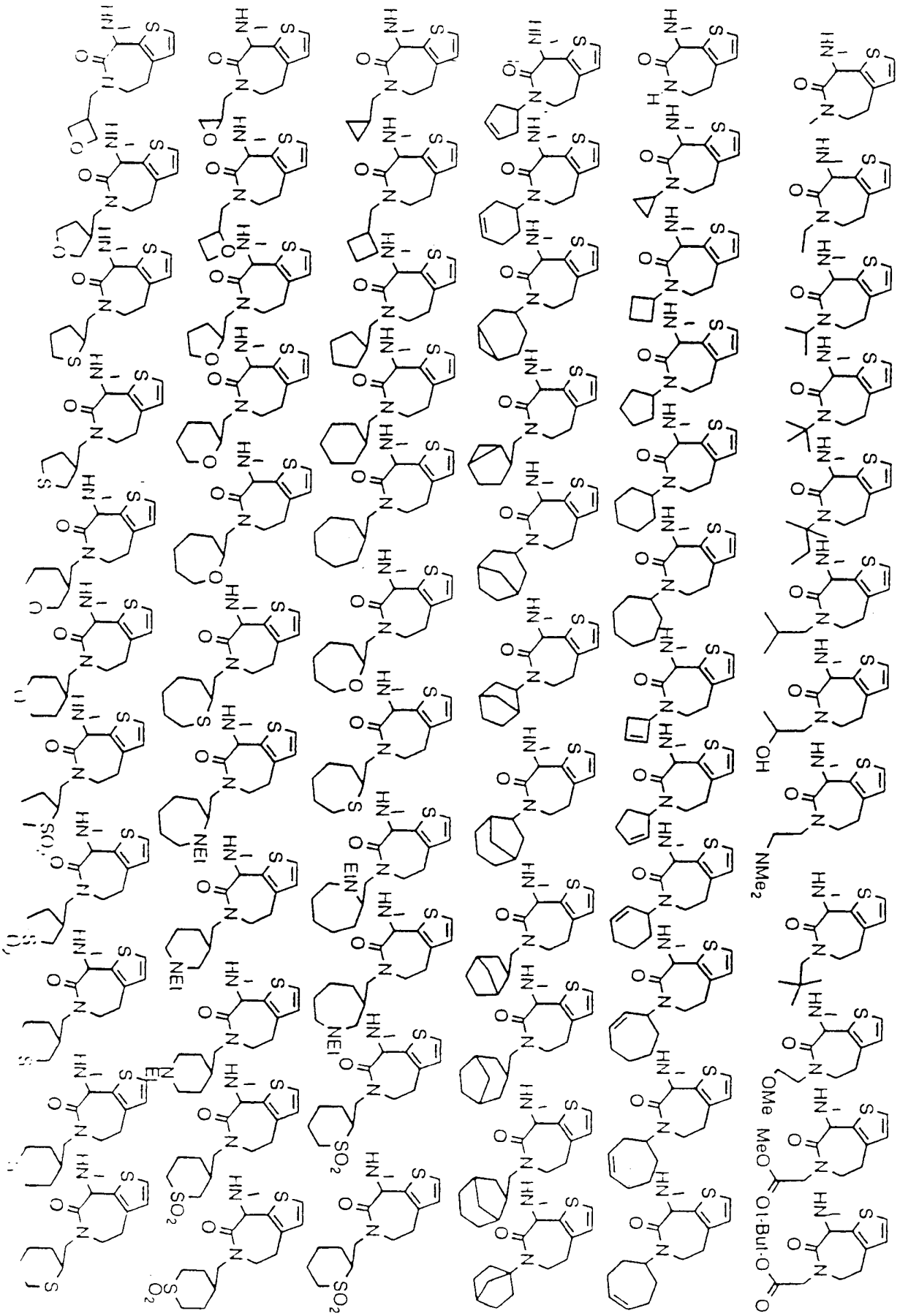
01.12.99

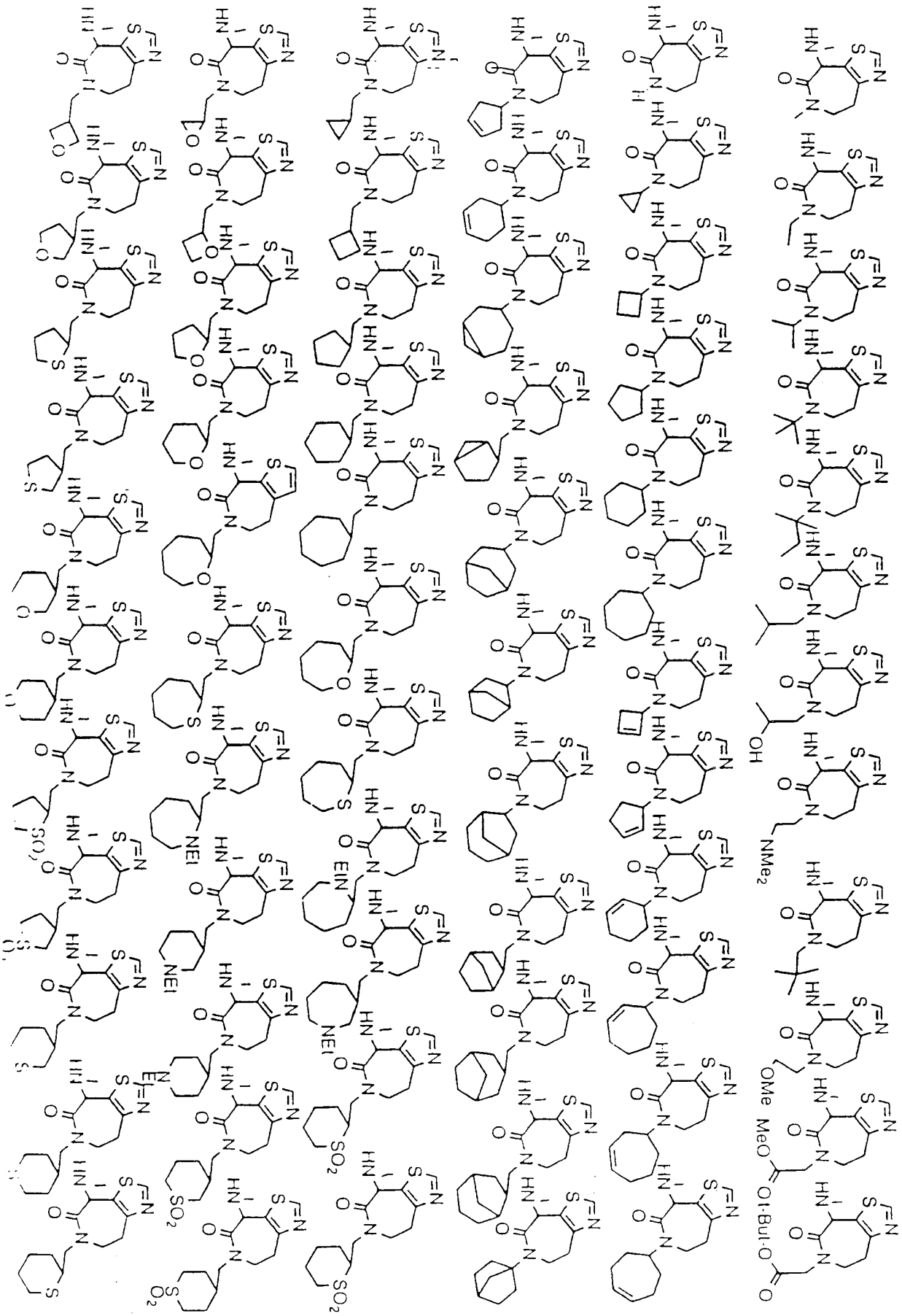
01.12.99

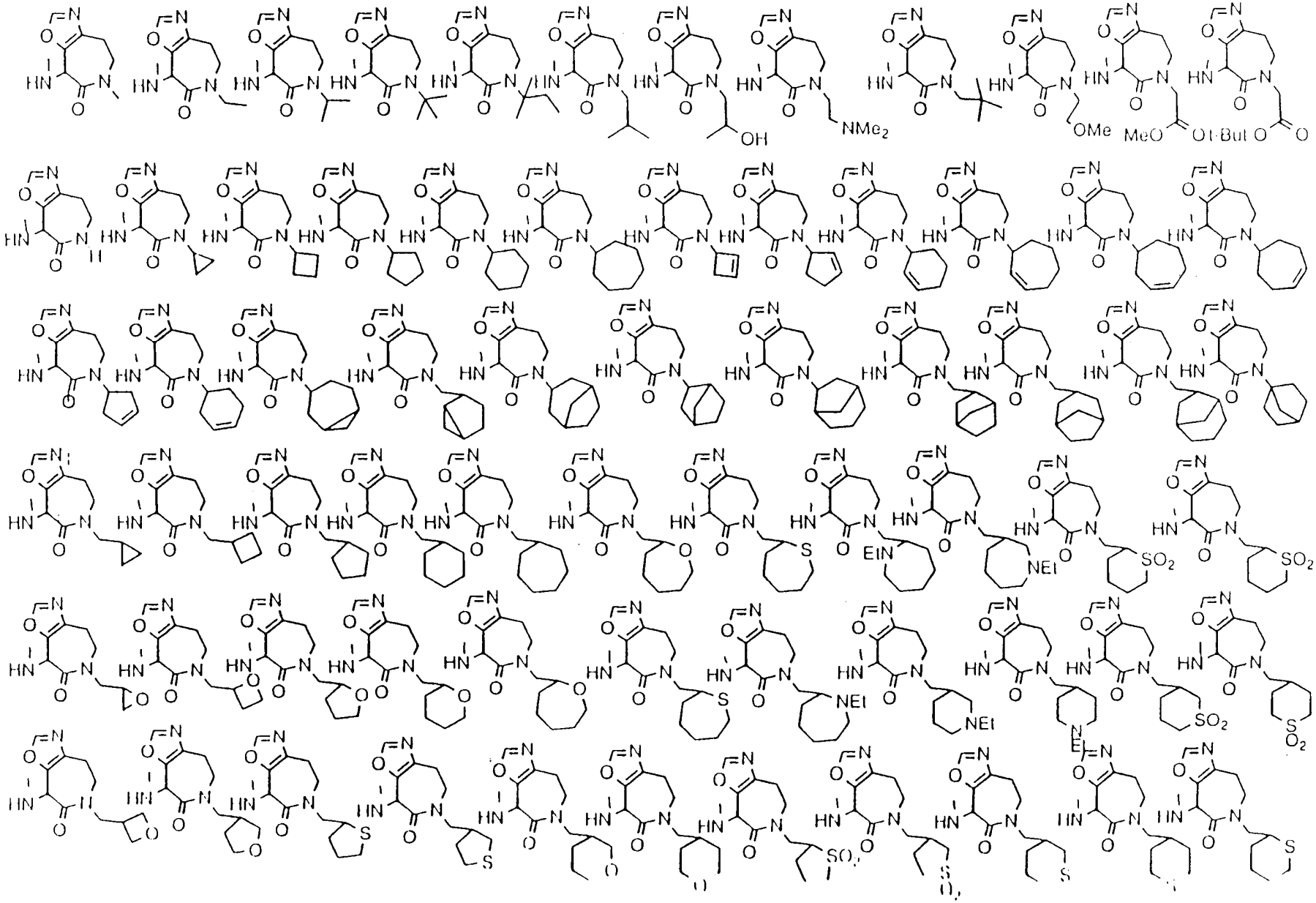


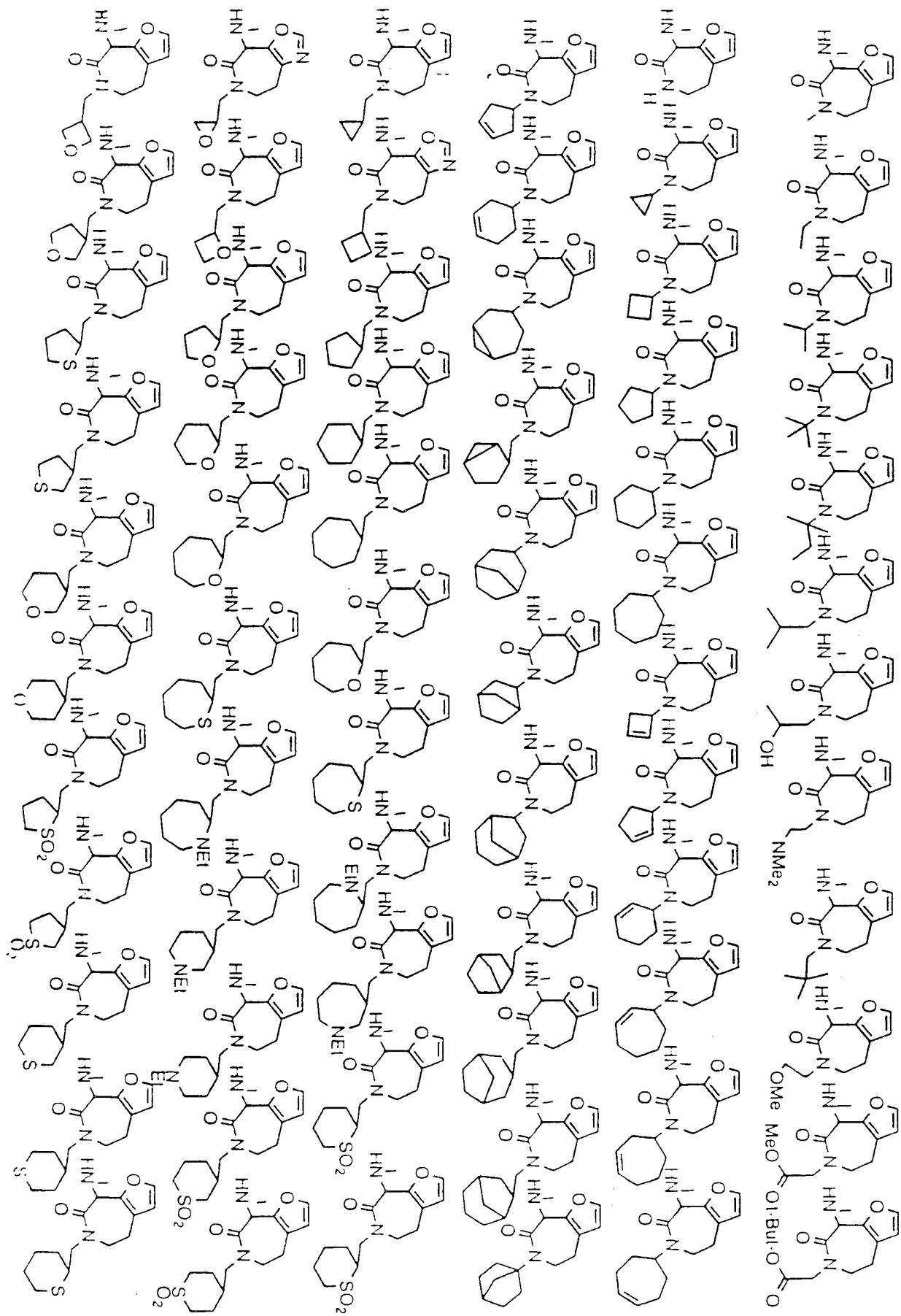
01.12.99

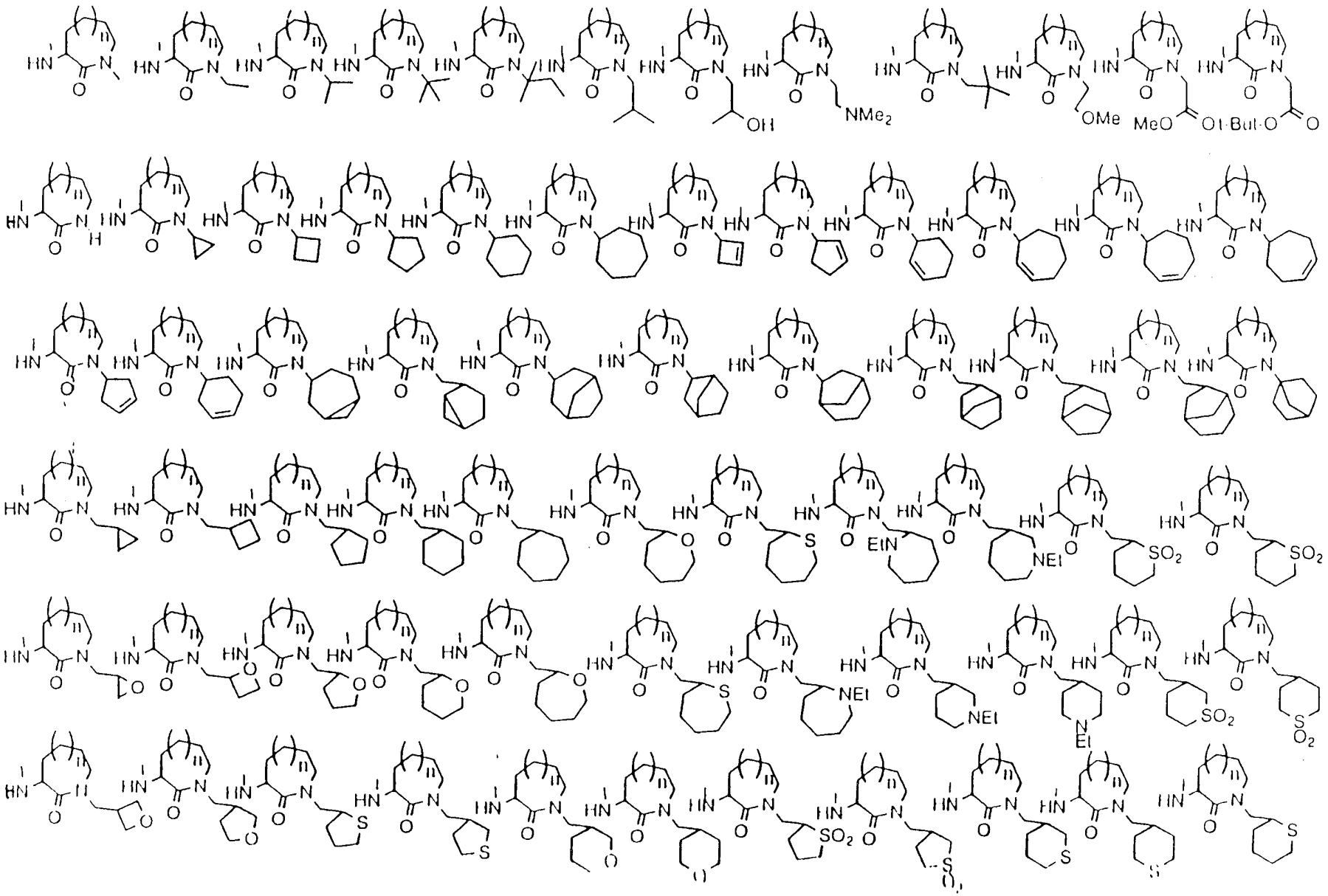
01.12.99









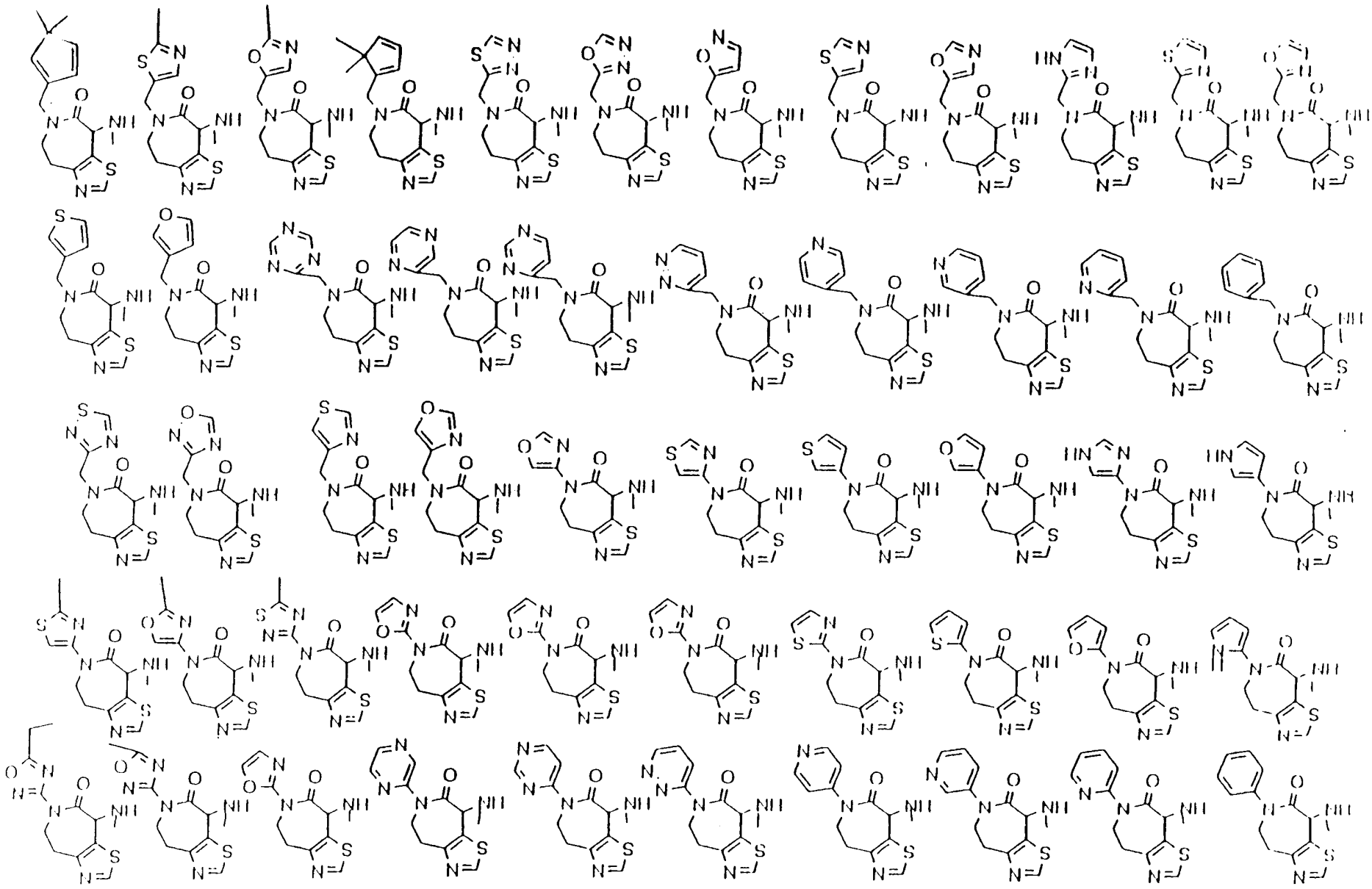


01.12.99

01.12.99

01.12.99

01.12.99



n = 0, 2, 3, 4

Příklad Bio-1

Buněčná membrána pro detekci inhibitorů β-Amyloidu

Mnoho sloučenin vzorce I shora bylo testováno na schopnost inhibovat produkci β-amyloidu v buněčné kultuře linie se švédskou mutací. Tento screeningový test používá konkrétně buněk K293 (= buněčná linie lidských ledvin) které byly trvale transfektovány genem pro amyloidový prekursor protein 751 (APP751) obsahující dvojitou mutaci $Lys_{651}Met_{652}$ na $Asn_{651}Leu_{652}$, (číslování APP751) způsobem, popsaným v mezinárodní publikované patentové přihlášce č. 94/105698 a Citron et al.[12]. Tato mutace se obecně nazývá "švédská mutace" a buňky, označované jako "293 751 SWE", byly naneseny na 96ti prohlubňové desky "Corning" v množství 2-4 x 10^4 buněk na prohlubeň v Dulbeccově minimálním živném roztoku (Sigma, St. Louis, MO) plus 10% fetální hovězí serum. Počet buněk je důležitý pro dosažení výsledků ELISA testu na β-amyloidy v lineární oblasti (~0,2 až 2,5 ng na 1 ml).

Po inkubaci přes noc při 37°C v inkubátoru s udržovanou koncentrací oxidu uhličitého 10% byl živný roztok odebrán a nahrazen roztokem s obsahem 200 µl sloučeniny vzorce I (účinná látka) v jedné prohlubni a buňky byly hodinu předběžně inkubovány za podmínek uvedených shora. Byly připraveny zásobní roztoky účinných látek ve 100% dimethyl sulfoxidu, přičemž se použilo takových množství, aby při úpravě na finální koncentrace účinných látek, které byly použity při testu, nepřesáhla koncentrace dimethylsulfoxidu 0,5% a aby byla prakticky rovna 0,1%.

Po ukončení předběžné inkubace byl živný roztok opět nahrazen roztokem s obsahem čerstvé účinné látky, jak je posáno shora, a buňky byly inkubovány další dvě hodiny. Po této inkubaci byly desky centrifugovány na centrifuze Beckman GPR při 1200 ot/min po dobu pěti minut při pokojové teplotě, aby se oddělil buněčný debris od živného roztoku. Z každé misky bylo přeneseno 100 µl upraveného media nebo jeho vhodně zředěného produktu na destičky ELISA, na které byla předem nanesena protilátka 266 [P. Seubert, Nature (1992) 359:325-327] proti aminokyselinám 13-28 β-amyloidního peptidu, jak je popsáno v mezinárodní patentové přihlášce, publikační číslo 94/105698 a uloženo při 4°C přes noc. Další den byl proveden test ELISA, který využívá značené 3D6 protilátky [P. Seubert, Nature (1992) 359:325-327] proti aminokyselinám 1-5 β-amyloidního peptidu, čímž bylo změřeno množství produkovaného β-amyloidního peptidu.

Cytotoxické účinky testovaných sloučeniny byly stanoveny modifikovanou metodou Hansena, et al[13]. K buňkám, které zbyly na destičce ve tkáňové kultuře bylo přidáno 25 µl zásobního roztoku 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromidu (MTT) (Sigma, St. Louis, MO) (koncentrace roztoku: 5 mg/ml) na finální koncentraci 1 mg/ml. Buňky byly inkubovány při 37°C jednu hodinu a buněčná aktivity byla zastavena přidáním stejného objemu MTT lyzního pufru (20% hmot./obj. dodecylsíran sodný v 50% dimethylformamidu, pH 4,7). Kompletní extrakce byla dosažena celonočním třepáním při pokojové teplotě. Pak byl změřen rozdíl mezi OD_{562nm} a OD_{650nm}, jako hodnota, vypovídající o životaschopnosti buněk. Bylo použito zařízení pro měření UV_{max} mikrodestiček.

Výsledky testu ELISA β-amyloidního peptidu byly vyneseny obvyklým způsobem do křivek, přičemž byly vyjádřeny hodnoty koncentrací β-amyloidního peptidu v jednotkách ng/ml. Za účelem posouzení a porovnání cytotoxicity byly výsledky měření vyděleny výsledky měření MTT a vyjádřeny v procentech výsledků kontrolních experimentů bez účinné látky. Všechny výsledky jsou vyjádřeny jako průměr včetně směrodatné odchylky, vypočtené nejméně z šesti opakování každého testu.

U testovaných sloučenin byla pomocí tohoto testu hodnocena inhibiční aktivita na tvorbu β-amyloidního peptidu v buňkách. Výsledky tohoto testu ukazují, že sloučeniny vzorce I inhibují tvorbu β-amyloidního peptidu nejméně o 30% ve srovnání s kontrolou.

Příklad Bio-2

Suprese uvolňování a/nebo syntézy β-amyloidu *in vivo*

Tento příklad ukazuje, jak lze testovat sloučeniny podle vynálezu na *in vivo* supresi uvolňování a/nebo syntézy β-amyloidu. Pro tyto experimenty byly použity 3 až 4 měsíce staré myši PDAPP [Games et al., (1995) Nature 373:523-527]. Podle toho, která sloučenina se testuje, použije se jejího zředění obyčejně na koncentraci mezi 1 a 10 mg/ml. Vzhledem k nízké rozpustnosti těchto sloučenin, používá se různých nosičů, jako je kukuřičný olej (Safeway, South San Francisco, CA); 10% ethanol v kukuřičném oleji; 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrin (Research Biochemicals International, Natick wIA); a karboxymethyl-celulóza (Sigma Chemical Co., St. Louis MO).

Myším se vstříkne subkutánně testovaný přípravek jehlou 26 gauge, po 3 hodinách se zvířata usmrtí pomocí narkozy

CO_2 a srdeční unkcí se odebere krev pomocí 1 ccm 25G 5/8" tuberkulinové stříkačky s jehlou upravené roztokem 0,5 M EDTA, pH 8,0. Krev se umístí v trubici Becton-Dickinson vakutaineru s obsahem EDTA a vytočí se po dobu 15 minut působením 1500 x g při 5°C. Poté se vyjmou myším mozky, z nich se vyřízne cortex a hippocampus a tyto části se umístí do ledu .

1. Mozkový test

Hipokampální a kortexová tkáň se připraví pro imunosorbentové testy na vázaný enzym (ELISA = "Emzyme-Linked Immunosorbent Assay") tak, že se každá část homogenizuje v 10 objemových dílech ledem chlazeného guanidinového pufru (5,0 M guanidin-HCl, 50 mM Tris-HCl, pH 8,0) pomocí mechanizovaného drtiče s motorem Kontes (Fisher, Pittsburgh PA). Homogenizáty se pak nechají jemně houpat na rotační podložce po dobu tří až čtyř hodin při pokojové teplotě a před kvantitativním stanovením β-amyloidu se ukládají při -20°C.

Pak se mozkové homogenizáty zředí v poměru 1:10 ledově chladným kaseinovým pufrem [0,25% kaseinový, fosfátem pufrovaný fyziologický roztok (PBS), 0,05% azidu sodného, 20 pg/ml aprotininu, 5 mM EDTA, pH = 8,0, 10 µg/ml leupeptinu], čímž se sníží finální koncentrace guanidinu na 0,5 mol/l, načež se směs odstředí, přičemž se působí 16,000 x g po dobu 20 minut při teplotě 4°C. Vzorky se pak, pokud je to nutné zředí přidáním kaseinového pufru s přidaným množstvím 0,5 M guanidin hydrochloridu, aby se dosáhlo optimálního rozmezí koncentrací pro měření pomocí testu ELISA. β-Amyloidové standardy (1-40 nebo 1-42 aminokyselin) byly připraveny tak, aby finální kompozice měla 0,5 M guanidinu za přítomnosti 0,1 % albuminu hovězího séra (BSA).

Sendvič ELISA pro test na celkový β-amyloid, používaný pro kvantifikaci β-amyloidu (aminokyseliny 1-40) a β-amyloidu (aminokyseliny 1-42) obsahuje dvě monoklonální protilátky (mAb) na β-amyloid. Zachycovací protilátka 266 [P. Seubert, Nature (1992) 359:325-327), je specifická pro aminokyseliny 13 - 28 β-amyloidu. Protilátka 3D6 [Johnson-Wood et al., *PNAS USA* (1997) 94:1550-1555], která je specifická na aminokyseliny 1 - 5 β-amyloidu, se biotinyluje, a slouží v testu jako hlásící protilátka. Biotinylace 3D6 se provádí podle návodu výrobce (Pierce, Rockford IL) protokol pro značení NHS-biotinu imunoglobulinů, jen s tou výjimkou, že se používá pufru s obsahem 100 mM hydrogenuhličitanu sodného, která má pH = 8,5. Protilátka 3D6 nerozlišuje vylučovaný prekursor amyloidového proteinu (APP) od APP s plnou délkou, tudíž se stanoví pouze druh β-amyloidu s aminoterminální kyselinou aspartovou. Tento test má nejlepší citlivost ~50 pg/ml (11 pM) a nemá žádnou rušivou reaktivitu s endogenním murinovým β-amyloidním peptidem při koncentracích do 1 ng/ml.

Konfigurace sendviče ELISA, která se používá pro kvantifikaci hladiny β-amyloidu (aminokyseliny 1-42) sestává z mAb 21F12 [Johnson-Wood et al., PNAS USA (1997) 94:1550-1555] (která rozeznává aminokyseliny 33-42 β-amyloidu) jako chytací protilátka. V tomto testu je opět biotinylovaná protilátka 3D6 hlásící protilátkou a test má nejlepší citlivost 125 pg/ml (28 pM).

Zachycovací monoklonální protilátky 266 a 21F12 se nanesou v množství 10 µg/ml do 96 miskových desek pro imunitní testy (Costar, Cambridge MA), kde se ponechají přes noc při pokojové teplotě. Desky se pak aspirují a blokují pomocí 0,25%

albuminu lidského séra v PBS pufru nejméně 1 hodinu při pokojové teplotě a pak se uchovávají v suchém prostředí při 4°C do. Desky se pak před použitím rehydratují v pufrové lázni (Tris-pufrovaný fyziologický roztok, 0,05% Tweenu 20), nanesou se vzorky a standardy a desky se inkubují přes noc při 4°C. Mezi jednotlivými stupni testu se desky vždy nejméně 3 krát opláchnou v pufrové lázni. V každé prohlubni se inkubuje i hodinu při pokojové teplotě biotinylovaná 3D6, rozpuštěná na koncentraci 0,5 µg/ml v kaseinovém inkubačním pufru (0,25% kasein, PBS, 0,05% Tweenu 20, pH = 7,4). Na 1 hodinu při pokojové teplotě se přidá do prohlubní Avidin-HRP (Vector, Burlingame CA) rozpuštěný na koncentraci 1:4000 v kaseinovém inkubačním pufru. Pak se přidá kolorimetrický substrát "Slow TMB-ELISA" (Pierce, Cambridge MA) a ponechá se 15 minut reagovat, načež se enzymatická reakce zastaví přidáním 2N H_2SO_4. Reakční produkt se kvantitativně vyhodnocuje pomocí zařízení Molecular Devices V_{max} (Molecular Devices, Menlo Park CA) měřením rozdílu mezi absorbancí při 450 nm a 650 nm.

2. Krevní test

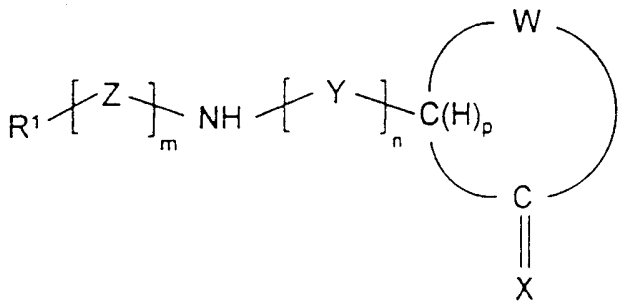
Plasma s EDTA se zředí 1:1 ve vzorku diluentu (0,2 gm/l fosforečnanu sodného·H_2O (jednosytného), 2,16 gm/l fosforečnanu sodného·$7H_2O$ (dvojsytného), 0,5 g/l thimerosalu, 8,5 gm/l chloridu sodného, 0,5 ml Tritonu X-405, 6,0 g/l albuminu hovězího séra bez globulinu a voda). Vzorky a standardy ve vzorkovém rozpouštědle se testují pomocí testu na celkový β-amyloid (266 zachycovací/3D6 hlásící), popsaném shora pro mozkové testy, pouze s tím rozdílem, že místo kaseinového pufru bylo jako ředidlo pro vzorky použito popsaných ředidel.

Pro orální a intravenózní podávání savcům se také mohou používat jiné formulace, než byly uvedeny. Pro orální podávání se může účinná sloučenina mísit buď s 100% kukuřičným olejem nebo, alternativně, se může používat v roztoku, obsahujícím 80% kukuřičného oleje, 19.5% olejové kyseliny a 0,5% labrafilu. Sloučeniny se mohou také míchat se shora uvedenými roztoky v koncentracích v rozmezí od 1 mg/ml do 10 mg/ml. Sloučeniny se v roztoku výhodně podávají savcům orálně v objemových dávkách 5 ml/kg tělesné hmotnosti. Pro IV podávání se sloučenina výhodně mísí s roztokem 3 % ethanolu, 3 % solutol HS-15 a 94 % fyziologického roztoku. Sloučenina se výhodně mísí se shora uvedeným roztokem v koncentracích v rozmrzí od 0,25 mg/ml do 5 mg/ml. Sloučenina v roztoku se výhodně podává IV v objemových dávkách 2 ml/kg tělesné hmotnosti.

Z předchozího popisu vyplývají různé modifikace a změny ve složení přípravků a ve způsobech, které může odborník v oboru seznat. Všechny takovéto modifikace spadají do rozsahu vynálezu, jak je definován přiloženými patentovými nároky, a předpokládá se, že je tyto nároky také zahrnují.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob inhibice uvolňování a/nebo vytváření β-amyloidního peptidu v buňce, při kterém se podává této buňce účinné množství sloučeniny nebo směsi sloučenin, z nichž alespoň jedna je účinným inhibitorem uvolňování a/nebo vytváření β-amyloidního peptidu v buňkách, přičemž uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem I:



I

kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

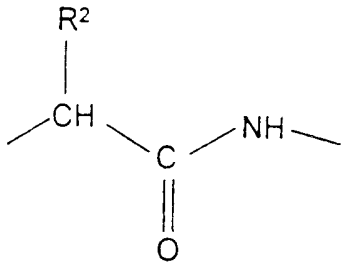
W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenyl, kde každý uvedený cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylovými substituenty je popřípadě kondenzován, takže tvoří a bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně s nejvýše 5 kondenzovanými kruhy) s jednou nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru, do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, aryl a heteroarylové substituenty přičemž, opět, každá z těchto kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy,

01.12.99

thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyano, karboxyl, karboxyl estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl N-substituovaný alkylamino, N,N-disubstituovaný alkylamino, $-NHC(O)R^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2$-R4, $-S(O)_2NHR^4$ a $-S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R^4 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je zvolen ze souboru, do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je reprezentován vzorcem:



kde každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl. cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

Z je reprezentován vzorcem -T-CX'X"C(O)- kde T je zvoleno ze souboru, do kterého patří vazba kovalentně spojující R^1 s -CX'X"-, kyslík, síra, $-NR^5$ kde R^5 je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylovými substituenty;

X' je vodík, hydroxy nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1;

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1 tak, aby když p je nula, tak kruh, definovaný W a $-C(H)_pC(=X)-$ je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y

a když p je jedna, tak kruh, je nasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y,

s následujícími podmínkami:

A. když R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2-(S)-indanol skupina;

B. když R^1 je fenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří trans-2-hydroxycyklohex-1-ylovými substituenty;

C. když R^1 je fenyl, Z je -CH:C(O)-, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří gamabutyrolaktonovou skupinu nebo a 5,5-dimethyl-gamabutyrolaktonovou skupinu;

D. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je I, n je 0, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. když R^1 je cyklopropyl, R= je $-CH_3$, Z je $-CH_2O(O)-$, m je 1, n je 1. a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu;

F. když R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$ m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C = X, netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

G. když R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

H. když R^1 je $CH_3OC(O)CH_2-$, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(t-butyl-C(O)CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

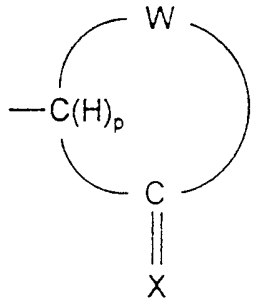
I. když R^1 je 4-ethoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2-$, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluormethyl-4fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a > C=X, netvoří 2,3-

01.12.99

dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridy$_1$)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

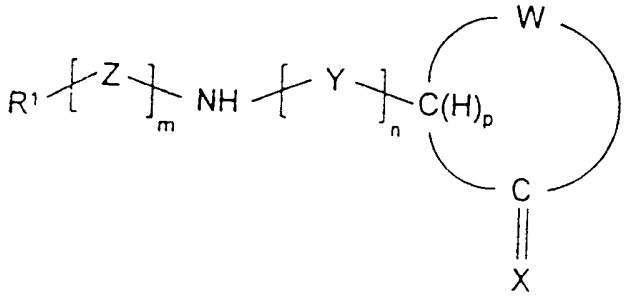
J. když R^1 je 2,6-difluorfenyl, R^2 je -CH_3, Z je -CH(OH)C(O)-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

K. když m je 1 a n je 1, pak



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými substituenty.

2. Způsob prevence onemocnění AD u lidí s rizikem vývoje AD, přičemž tento způsob zahrnuje podávání farmaceutického prostředku, zahrnujícího farmaceuticky inertní nosič a účinné množství sloučeniny nebo směsi sloučenin vzorce I:



I

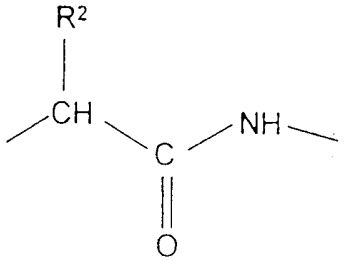
kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný

cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenyl , kde každý uvedený cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylovými substituenty je popřípadě kondenzován, takže tvoří a bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně s nejvýše 5 kondenzovanými kruhy) s jednou nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru, do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, aryl a heteroarylové substituenty přičemž, opět, každá z těchto kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyano, karboxyl, karboxyl estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl N-substituovaný alkylamino, N,N-disubstituovaný alkylamino, $-NHC(O)R^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NHR^4$ a $-S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R^4 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je zvolen ze souboru, do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je tvořen skupinou vzorce:



kde každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

Z je reprezentován vzorcem -T-CX'X"C(O)- kde T je zvoleno ze souboru, do kterého patří vazba kovalentně spojující R^1 s -CX'X"-, kyslík, síra, $-NR^5$ kde R^5 je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylovými substituenty;

X' je vodík, hydroxy nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1;

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1 tak, aby když p je nula, tak kruh, definovaný W a $-C(H)_pC(=X)-$ je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y a když p je jedna, tak kruh, je nasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y ,

s následujícími podmínkami:

A. když R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2-(S)-indanolovou skupina;

B. když R^1 je fenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří trans-2-hydroxycyklohex-1-ylovými substituenty;

C. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je I, n je 0, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří gamabutyrolaktonovou skupinu nebo a 5,5-dimethyl-gamabutyrolaktonovou skupinu;

D. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. když R^1 je cyklopropyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X. netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu;

F. když R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je -CH_3, Z je -$CH_2C(O)$- m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C =X, netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

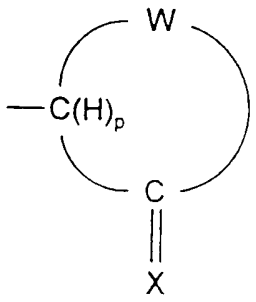
G. když R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je -CH_3, Z je -$CH_2C(O)$-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 7methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

H. když R^1 je $CH_3OC(O)CH_2$-, R^2 je -CH_3, Z je -$CH_2C(O)$-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(t-butyl-$C(O)CH_2$-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

I. když R^1 je 4-ethoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluormethyl-4fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je -CH_3, Z je -$CH_2C(O)$-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N- diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

J. když R^1 je 2,6-difluorfenyl, R^2 je -CH_3, Z je -CH(OH)C(O)-, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

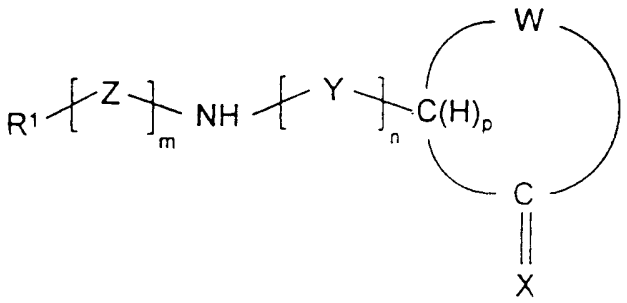
K. když m je 1 a n je 1, pak



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými substituenty.

01.12.99

3. Způsob léčení lidského pacienta, který trpí AD s cílem zpomalit další zhoršování stavu tohoto pacienta, který zahrnuje podávání farmaceutického prostředku obsahujícího farmaceuticky inertní nosič a účinné množství sloučeniny nebo směsi sloučenin vzorce I:



I

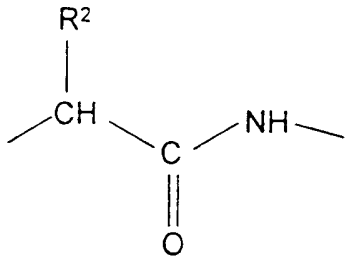
kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenyl, kde každý uvedený cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklic, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylový substituent je popřípadě kondenzován, takže tvoří a bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně s nejvýše 5 kondenzovanými kruhy) s jednou nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru, do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, aryl a heteroarylové substituenty přičemž, opět, každá z těchto kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyano, karboxyl, karboxyl estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-

dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl, N-substituovaný alkylamino, N,N-disubstituovaný alkylamino, -$NHC(O)R^4$, -$NHSO_2R^4$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^4$, -$C(O)NR^4R^4$, -$S(O)R^4$, -$S(O)_2R^4$, -$S(O)_2NHR^4$ a -$S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R^4 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je zvolen ze souboru, do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je reprezentován vzorcem:



kde každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

Z je reprezentován vzorcem -T-CX'X"C(O)- kde T je zvoleno ze souboru, do kterého patří vazba kovalentně spojující R^1 s -CX'X"-, kyslík, síra, -NR^5 kde R^5 je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylovými substituenty;

X' je vodík, hydroxy nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1;

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1 tak, aby když p je nula, tak kruh, definovaný W a -$C(H)_pC(=X)$- je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y

a když p je jedna, tak kruh, je nasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y,

s následujícími podmínkami:

01.12.99

A. když R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2-(S)-indanolovou skupinu;

B. když R^1 je fenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C=X, netvoří trans-2-hydroxycyklohex-1-ylovými substituenty;

C. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C =X, netvoří gamabutyrolaktonovou skupinu nebo a 5,5-dimethyl-gamabutyrolaktonovou skupinu;

D. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. když R^1 je cyklopropyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C=X, netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu;

F. když R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

G. když R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

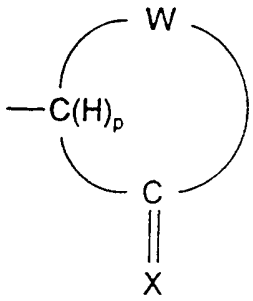
H. když R^1 je $CH_3OC(O)CH_2$-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(t-butyl-$C(O)CH_2$-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

I. když R^1 je 4-ethoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluormethyl-4fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

J, když R^1 je 2,6-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH(OH)C(O)-$, m je l, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C=X, netvoří 2,3-

dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

K, když m je 1 a n je 1, pak



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými substituenty,

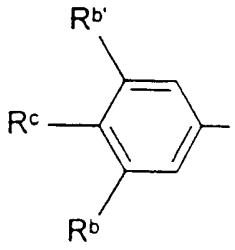
4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1, 2 nebo 3 kde, ve vzorci I, m je nula,

5. Způsob podle nároku 4 kde R^1 je aryl nebo heteroaryl,

6. Způsob podle nároku 5 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří

(a) fenyl,

(b) substituovaná fenylová skupina vzorce:



kde R^c je zvolen ze souboru, do kterého patří acyl, alkyl, alkoxy, alkylalkoxy, azido, kyano, halogen, vodík, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, a kde R^b a R^c jsou kondenzovány, takže tvoří heteroarylový nebo heterocyklický kruh s fenylovým

kruhem, kde heteroarylový nebo heterocyklický kruh obsahuje 3 až 8 atomů, ze kterých 1 až 3 jsou heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, do kterého patří kyslík, dusík a síra

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle vybrány ze souboru, do kterého patří vodík, halogen, nitro, kyano, trihalogenmethyl, alkoxy, a thioalkoxy s podmínkou, že když R^c je vodík, pak R^b a $R^{b'}$ jsou buď oba vodík nebo oba substituenty jiné než vodík,

(c) 2-naftyl,

(d) 2-naftyl substituovaný v polohách 4, 5, 6, 7 a/nebo 8 1 až 5 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří alkyl, alkoxy, halogen, kyano, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, aryl, a heteroaryl,

(e) heteroaryl, a

(f) substituovaný heteroaryl obsahující 1 až 3 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, thioaryloxy s podmínkou, že uvedené substituenty nejsou v poloze ortho vůči heteroarylovému připojení k -NH skupině.

7. Způsob podle nároku 5 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří mono-, di- a tri-substituované fenylové substituenty,

8. Způsob podle nároku 7 kde R^1 je a disubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 3,5-dichlorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-di(trifluormethyl)-fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3-(trifluormethyl)-4-chlorfenyl, 3-chlor-4-kyanfenyl, 3-chlor-4-jodfenyl, a 3,4-methylendioxyfenyl.

9. Způsob podle nároku 7 kde R^1 je a monosubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 4-azidofenyl, 4-bromfenyl, 4-chlorfenyl, 4-kyanofenyl, 4-ethylfenyl,

4-fluorfenyl, 4-jodfenyl, 4(fenylkarbonyl)-fenyl, a 4-(1-ethoxy)-ethylfenyl.

10. Způsob podle nároku 7 kde R^1 je a trisubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 3,4,5-trifluorfenyl a 3,4,5-trichlorfenyl.

11. Způsob podle nároku 5 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří 2-naftyl, chinolin-3-yl, 2-methylchinolin-6-yl, benzothiazol-6-yl, 5-indolyl a fenyl.

12. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1, 2 nebo 3 kde m je jedna.

13. Způsob podle nároku 12 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 2-chlorfenyl, 2fluorfenyl, 2-bromfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-nitrofenyl, 2-methylfenyl, 2-methoxyfenyl, 2-fenoxyfenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-fluorfenyl, 4chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-methylfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-butoxyfenyl, 4-iso-propylfenyl, 4-fenoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 3methoxyfenyl, 3-hydroxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-fenoxyfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-fluormethylfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3,5-di-(trifluormethyl)fenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 2,4,6-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,3,5-trifluorfenyl, 2,4,5-trifluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-fluor-

01.12.99

3trifluormethylfenyl, 4-fluor-2-trifluormethylfenyl, 2-fluor-4-trifluormethylfenyl, 4-benzyloxyfenyl, 2-chlor-6-fluorfenyl, 2-fluor-6-chlorfenyl, 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 4-fenylfenyl, 2-fluor-3-trifluormethylfenyl, adamantyl, benzyl, 2-fenylethyl, 3-fenyl-n-propyl, 4-fenyl-n-butyl, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, terc.butyl, n-pentyl, isovaleryl, n-hexyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklopent-1-enyl, cyklopent-2enyl, cyklohex-1-enyl, -CH_2-cyklopropyl, -CH_2-cyklobutyl, -CH_2-cyklohexyl, -CH_2-cyklopentyl, -CH_2CH_2-cyklopropyl, -CH_2CH_2-cyklobutyl, -CH_2CH_2-cyklohexyl, -CH_2CH_2-cyklopentyl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, fluorpyridyly (včetně 5-fluorpyrid-3-yl), chlorpyridyly (včetně 5chlorpyrid-3-yl), thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, thionaften-2-yl, thionaften-3-yl, thionaften-4-yl, 2-chlorthiofen-5-yl, 3-methyl-isoxazol-5-yl, 2-(thiofenyl)thien-5-yl, 6-methoxy-thio-naften-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-thioxadiazol-5-yl, 2-fenyloxazol-4-yl, indol-3-yl, 1-fenyl-tetrazol-5-yl, allyl, 2-(cyklohexyl)ethyl, $(CH_3)_2CH=CH-CH_2CH_2CH(CH_3)$-, $\Phi C(O)CH_2$-, thien-2-yl-methyl, 2-(thien-2-yl)ethyl, 3-(thien-2-yl)-n-propyl, 2-(4-nitrofenyl)ethyl, 2-(4-methoxyfenyl)ethyl, norboran-2-yl, (4-methoxyfenyl)methyl, (2-methoxyfenyl)methyl, (3-methoxyfenyl)methyl, 3-hydroxyfenyl-methyl, (4-hydroxyfenyl)methyl, (4-methoxyfenyl)methyl, (4-methylfenyl)methyl, (4-fluorfenyl)methyl, (4-fluorfenoxy)methyl, (2,4-dichlorfenoxy)ethyl, (4-chlorfenyl)methyl, (2-chlorfenyl)methyl, (1-fenyl)ethyl, (1-(p-chlorfenyl)ethyl, (1-trifluormethyl)ethyl, (4-methoxyfenyl)ethyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, benzylthiomethyl, 5-(methoxykarbonyl)-n-pentyl, 3(methoxykarbonyl)-n-propyl, indan-2-yl, (2-methylbenzofuran-3-yl), methoxymethyl, $CH_3CH=CH$-, $CH_3CH_2CH=CH$-, (4-chlorfenyl)$C(O)CH_2$-, (4-fluorfenyl)$C(O)CH_2$-, (4-methoxyfenyl)$C(O)CH_2$-, 4-(fluorfenyl)- $NHC(O)CH_2$-, 1-fenyl-n-butyl, $(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2NC(O)CH_2$-,

$(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, methylkarbonylmethyl, (2,4-dimethylfenyl)-$C(O)CH_2$-, 4-methoxyfenyl-$C(O)CH_2$-, fenyl-$C(O)CH_2$-, $CH_3C(O)N(\Phi)$-, ethenyl, methylthiomethyl, $(CH_3)_3CNHC(O)CH_2$-, 4-fluorfenyl-$C(O)CH_2$-, difenylmethyl, fenoxymethyl, 3,4-methylendioxyfenyl-CH_2-, benzo[b]thiofen-3-yl, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2$-, trans-styryl, $H_2NC(O)CH_2CH_2$-, 2-trifluormethyl-fenyl-$C(O)CH_2$, $\Phi C(O)NHCH(\Phi)CH_2$-, mesityl, $CH_3CH(=NHOH)CH_2$-, 4-CH_3-$\Phi NHC(O)CH_2CH_2$-, $\Phi C(O)CH(\Phi)CH_2$-, $(CH_3)_2CHC(O)NHCH(\Phi)$-, $CH_3CH_2OCH_2$-, $CH_3OC(O)CH(CH_3)(CH_2)_3$-, 2,2,2-trifluorethyl, 1-(trifluormethyl)ethyl, 2-CH_3-benzofuran-3-yl, 2-(2,4-dichlorfenoxy)ethyl, ΦSO_2CH_2-, 3-cyklohexyl-n-propyl, $CF_3CH_2CH_2CH_2$- a N-pyrrolidinyl,

14. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1, 2 nebo 3 kde n je jedna nebo dva , a každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl.

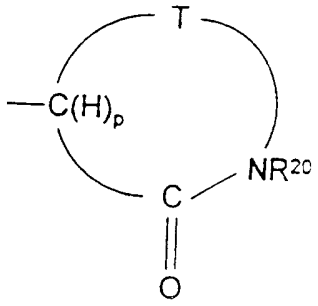
15. Způsob podle nároku 14 kde R^2 je zvolen ze souboru, do kterého patří methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, terc.butyl, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, 2-methyl-n-butyl, 6-fluor-n-hexyl, fenyl, benzyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cykloheptyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-indol-3-yl, p-(fenyl)fenyl, o-fluorfenyl, m-fluorfenyl, p-fluorfenyl, m-methoxyfenyl, p-methoxyfenyl, fenethyl, benzyl, m-hydroxybenzyl, p-hydroxybenzyl, p-nitrobenzyl, m-trifluormethylfenyl, p-$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2O$-benzyl, p-$(CH_3)_3$-$COC(O)CH_2O$-benzyl, p-$(HOOCCH_2O)$-benzyl, 2-aminopyrid-6-yl, p-(N-morfolin-CH_2CH_20)-benzyl, $-CH_2CH_2C$-$(O)NH_2$, $-CH_2$-imidazol-4-yl, $-CH_2$-(3-tetrahydrofuranyl), $-CH_2$-thiofen-2-yl, $-CH_2$(1-methyl)cyklopropyl, $-CH_2$-thiofen-3-yl, thiofen-3-yl, thiofen-2-yl,

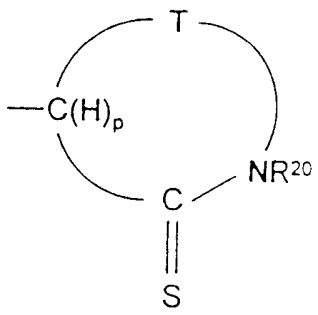
01.12.99

$-CH_2C(O)O$-t-butyl, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, 2-methylcyklopentyl, cyklohex-2-enyl, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2-CH_2N(CH_2)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2CH=CHCH_3$ (cis a trans), $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(O$-t-butyl$)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_4-NH$-Boc, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-pyridyl, pyridyl, $-CH_2$-naftyl, $-CH_2-$(N-morfolino), p-(N-morfolino-CH_2CH_2O)-benzyl, benzo[b]thiofen-2-yl, 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo-[b]thiofen-2-yl, benzo[b]thiofen-3-yl, 5-chlorbenzo[b]thiofen-3-yl, benzo-[b]thiofen-5-yl, 6-methoxynaft-2-yl, $-CH_2CH_2SCH_3$, thien-2-yl, thien-3-yl, a podobně.

16. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1, 2 nebo 3 kde cyklická skupina definovaná W a $-C(H)_pC(=X)-$ je zvolen ze souboru, do kterého patří laktony, laktamy, thiolaktony, thiolaktamy, heterocyklyl a cykloalkylovými substituenty.

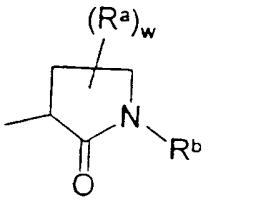
17. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W a $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří laktamový nebo thiolaktamový kruh vzorců:

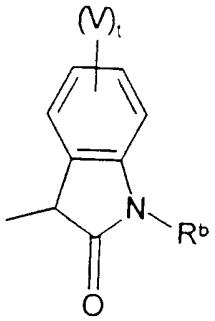


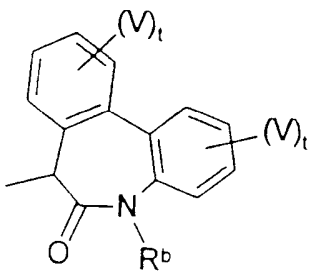


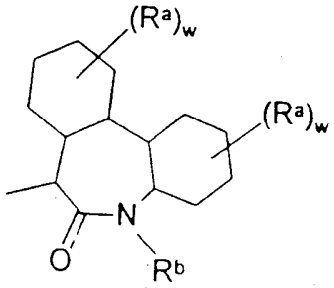
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

18. Způsob podle nároku 17, kde laktamový kruh je zvolen ze souboru, do kterého patří

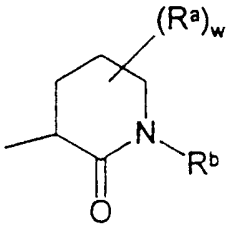


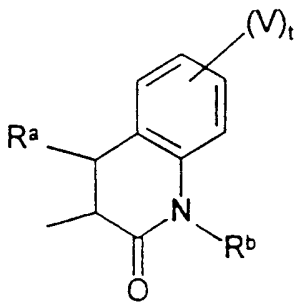


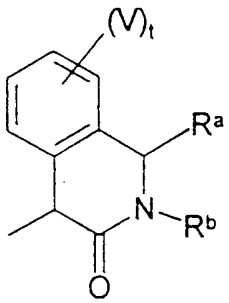


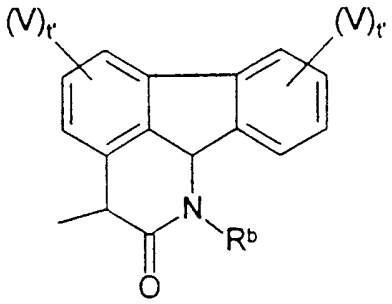


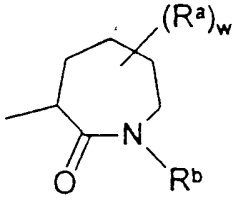
01.12.99

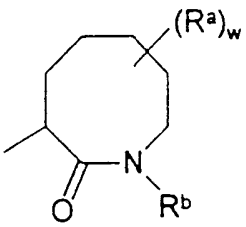


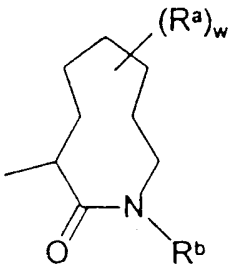


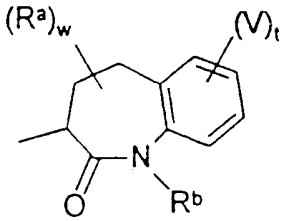


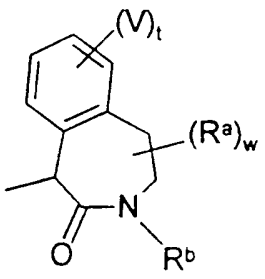


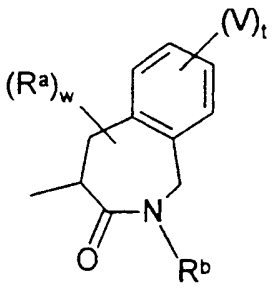


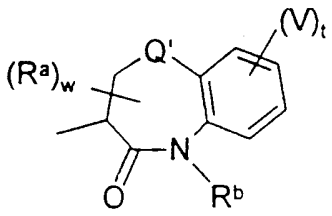


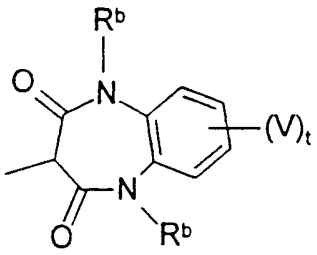


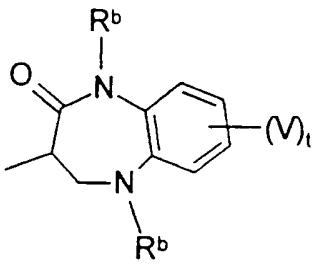


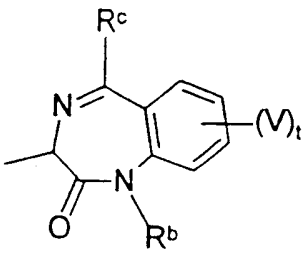


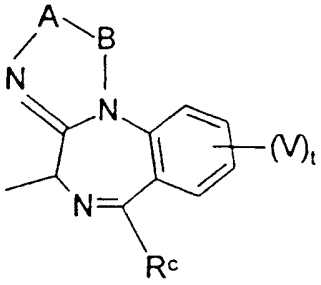


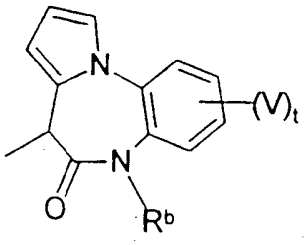








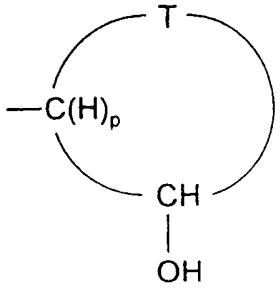


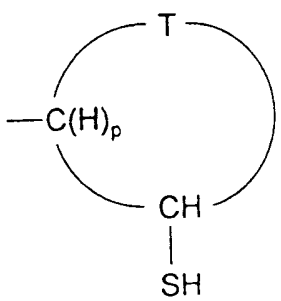


01.12.99

kde A-B je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, alkenylen, substituovaný alkylen, substituovaný alkenylen a -N=CH-; Q' je kyslík nebo síra: každé V je nezávisle vybráno ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; R^b je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, acyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, a podobně; R^c je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, cykloalkyl, a substituovaný cykloalkyl; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; t' je celé číslo o hodnotě 0 až 3; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

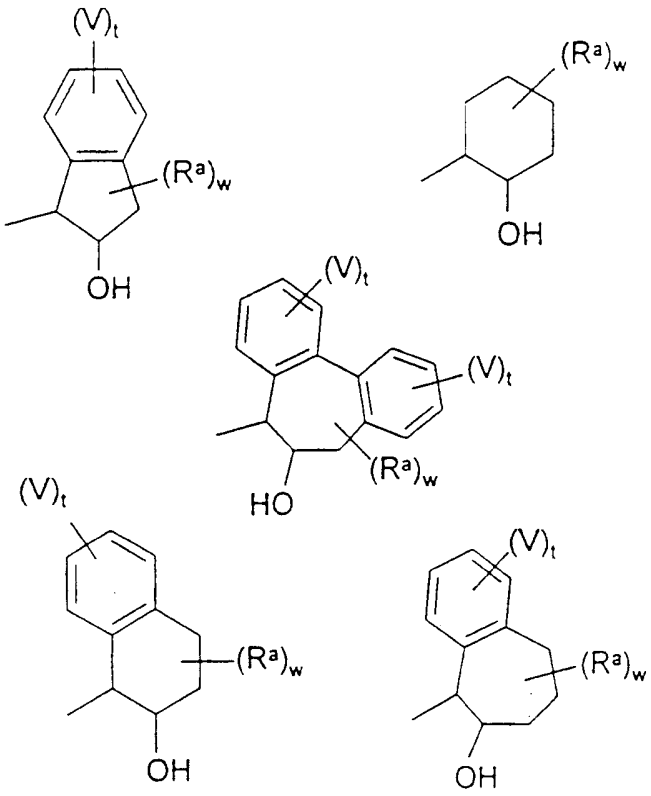
19. Způsob podle nároku 16, kde cyklická skupina definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ je kruh vzorce:





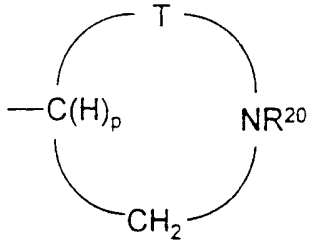
kde p je nula nebo jedna,. T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>N_20$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

20. Způsob podle nároku 19 kde alkoholově nebo thiolově substituované skupiny jsou zvoleny ze souboru, do kterého patří



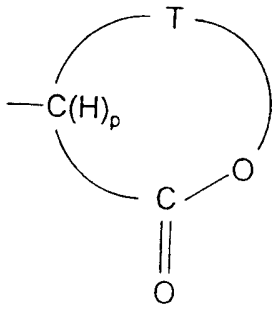
kde každé V je nezávisle vybráno ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

21. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



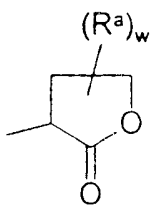
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl a každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

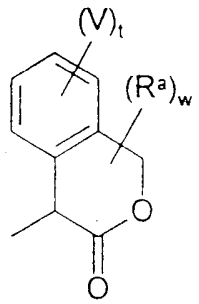
22. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl a každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3,

23. Způsob podle nároku 22 kde sloučenina vzorce I je zvolena ze souboru, do kterého patří

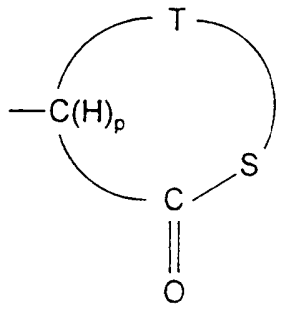




01.12.99

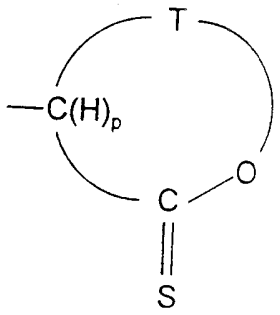
kde každý V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

24. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



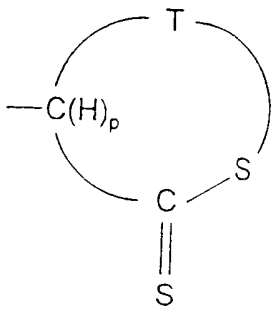
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, tak na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

25. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen,substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $-NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

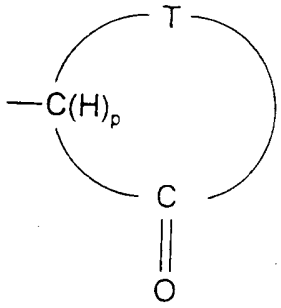
26. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



01.12.99

kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický zbytek, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3,

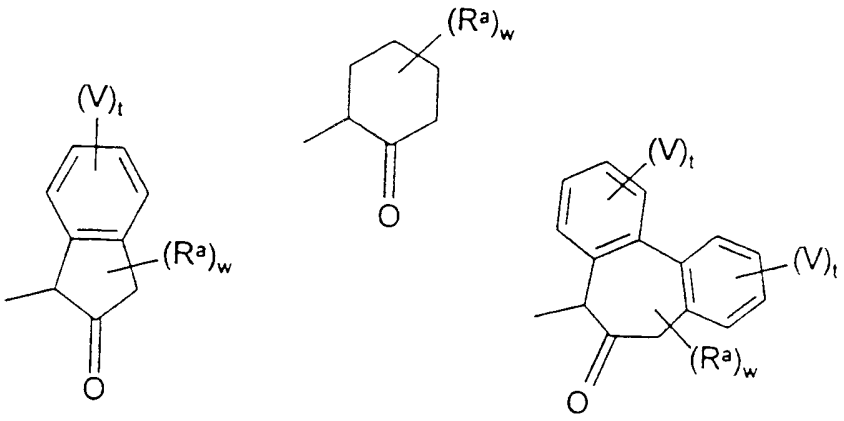
27. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



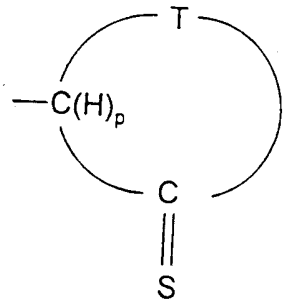
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a NR^{20}, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý $R^{2'}$ je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-,

na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu a substituovaném alkenylenu ne nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

28. Způsob podle nároku 27 kde sloučenina vzorce I je zvolena ze souboru, do kterého patří:



29. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:

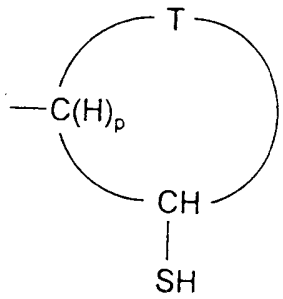


kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>N_20$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl,

01.12.99

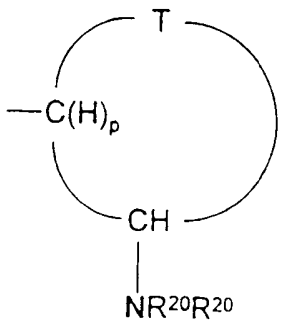
každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3,

30. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



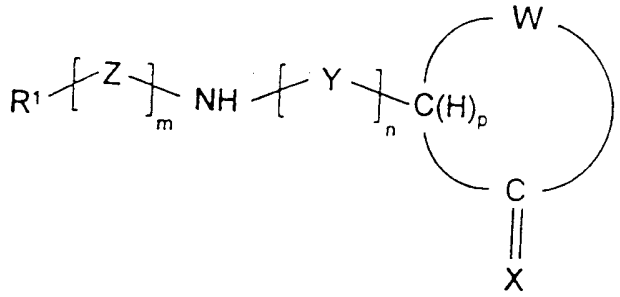
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

31. Způsob podle nároku 16 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, , že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí
-O- nebo -S-, a g je celé číslo 1 až 3.

32. Farmaceutický prostředek zahrnující farmaceuticky inertní nosič a farmaceuticky účinné množství sloučeniny vzorce I:



I

kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenyl , kde každý uvedený cykloalkyl, cykloalkenyl,

heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylovými substituenty je popřípadě kondenzován, takže tvoří a bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně s nejvýše 5 kondenzovanými kruhy) s jednou nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru, do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, aryl a heteroarylové substituenty přičemž, opět, každá z těchto kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyano, karboxyl, karboxyl estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl N-substituovaný alkylamino, N,N-disubstituovaný alkylamino, $-NHC(O)R^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NHR^4$ a $-S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R` je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je zvolen ze souboru, do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je reprezentován vzorcem:

kde každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

Z je reprezentován vzorcem -T-CX'X"C(O)- kde T je zvoleno ze souboru, do kterého patří vazba kovalentně spojující R^1 s -CX'X"-, kyslík, síra, $-NR^5$ kde R^5 je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylovými substituenty;

X' je vodík, hydroxy nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1;

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1 tak, aby když p je nula, tak kruh, definovaný W a $-C(H)_pC(=X)-$ je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y a když p je jedna, tak kruh je nasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y, s následujícími podmínkami:

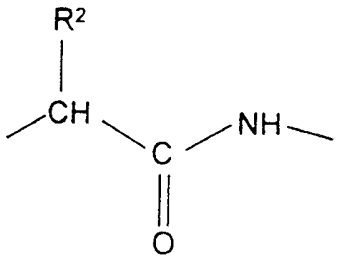
A. když R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2-(S)-indanolovou skupinu;

B. když R^1 je fenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří trans-2-hydroxycyklohex-1-ylovými substituenty;

C. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří gamabutyrolaktonovou skupinu nebo a 5,5-dimethyl-gamabutyrolaktonovou skupinu;

D. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je I, n je 0, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. když R^1 je cyklopropyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je I, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C = X, netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu;



F. když R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1 , n je 1, a p je 1 , pak W spolu s > CH a > C = X , netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

G. když R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je I, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 7methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

01.12.99

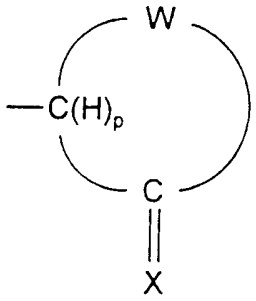
H. když R^1 je $CH_3OC(O)CH_2$- , R^2 je -CH_3, Z je -$CH_2C(O)$-, m je l, n je 1, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C =X, netvoří 2, 3-dihydro-1-(t-butyl-$C(O)CH_2$-)-5-(2-pyridyl)-1 H-1 ,4-benzodiazepin-2-on;

I. když R^1 je 4-ethoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluormethyl-4fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je -CH_3, Z je -$CH_2C(O)$-, m je 1 , n je 1 , a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,N diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on ;

J. když R^1 je 2,6-difluorfenyl, R^2 je -CH, Z je -CH(OH)C(O)-, m je 1, n je 1 , a p je 1, pak W spolu s >CH a >C = X, se nepodílí

tvoří a 2,3-dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

K. když m je 1 a n je 1, pak



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými substituenty.

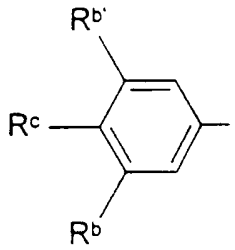
33. Farmaceutický prostředek podle nároku 32 kde, ve vzorci I, m je nula.

34. Farmaceutický prostředek podle nároku 33 kde R^1 je aryl nebo heteroaryl,

35. Farmaceutický prostředek podle nároku 34 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří

(a) fenyl,

(b) a substituovaný fenylovými substituenty vzorce:



kde R^c je zvolen ze souboru, do kterého patří acyl, alkyl, alkoxy, alkylalkoxy, azido, kyano, halogen, vodík, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, a kde R° a R` jsou kondenzovány, takže tvoří a heteroaryl nebo heterocyklyl kruh s fenylovým kruhem kde heteroaryl nebo heterocyklický kruh obsahuje 3 až 8 atomů, ze kterých 1 až 3 jsou heteroatomy, nezávisle vybrané ze souboru, do kterého patří kyslík, dusík a síra

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle vybrány ze souboru, do kterého patří vodík, halogen, nitro, kyano, trihalogenmethyl, alkoxy, a thioalkoxyskupina s podmínkou, že když R^c je vodík, pak R^b a $R^{b'}$ jsou buď oba vodík nebo oba substituenty jiné než vodík,

(c) 2-naftyl,

(d) 2-naftyl substituovaný v polohách 4, 5, 6, 7 a/nebo 8, přičemž 1 až 5 substituentů je vybraných ze souboru, do kterého patří alkyl, alkoxy, halogen, kyano, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, aryl, a heteroaryl,

(e) heteroaryl a

(f) substituovaný heteroaryl obsahující 1 až 3 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, thioaryloxy s podmínkou, že uvedené substituenty nejsou v poloze ortho vůči heteroarylovému připojení k -NH skupině.

36. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří mono-, di- a tri-substituované fenylové substituenty.

37. Farmaceutický prostředek podle nároku 36, kde R^1 je disubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 3,5-dichlorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-di(trifluormethyl)-fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3-(trifluormethyl)-4-chlorfenyl, 3-chlor-4-kyanfenyl, 3-chlor-4-jodfenyl, a 3,4-methylendioxyfenyl.

38. Farmaceutický prostředek podle nároku 36 kde R^1 je a monosubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 4-azidofenyl, 4-bromfenyl, 4-chlorfenyl, 4-kyanofenyl, 4-ethylfenyl, 4-fluorfenyl, 4-jodfenyl, 4-(fenylkarbonyl)-fenyl, a 4-(1-ethoxy)ethylfenyl,

39. Farmaceutický prostředek podle nároku 36 kde R^1 je a trisubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 3,4,5-trifluorfenyl a 3,4,5-trichlorfenyl.

40. Farmaceutický prostředek podle nároku 32 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří 2-naftyl, chinolin-3-yl, 2-methylchinolin-6-yl, benzothiazol-6-yl, 5-indolyl a fenyl.

41. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 32, přičemž m je jedna.

42. Farmaceutický prostředek podle nároku 41 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 2-chlorfenyl, 2-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-nitrofenyl, 2-methylfenyl, 2-methoxyfenyl, 2-fenoxyfenyl, 2-trifluor-methylfenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl,

4-methylfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-butoxyfenyl, 4-iso-propylfenyl, 4-fenoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-hydroxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-fenoxyfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,4dichlorfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3,5-di-(trifluormethyl)fenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 2,4,6-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,3,5-trifluorfenyl, 2,4,5-trifluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-fluor-3trifluormethylfenyl, 4-fluor-2-trifluormethylfenyl, 2-fluor-4trifluormethylfenyl, 4-benzyloxyfenyl, 2-chlor-6-fluorfenyl, 2-fluor-6chlorfenyl, 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 4-fenylfenyl, 2-fluor-3-trifluormethylfenyl, adamantyl, benzyl, 2-fenylethyl, 3-fenyl-n-propyl, 4-fenyl-n-butyl, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, terc.butyl, n-pentyl, iso-valeryl, n-hexyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklopent-1-enyl, cyklopent-2enyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklopentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2CH_2$-cyklopentyl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, fluorpyridyly, chlorpyridyly, thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazo$_1$-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, thionaften-2-yl, thionaften-3-yl, thionaften-4-yl, 2-chlorthiofen-5-yl, 3-methylisoxazol-5yl, 2-(thiofenyl)thien-5-yl, 6-methoxythionaften-2-yl, 3-fenyl-1,2,4thiooxadiazol-5-yl, 2-fenyloxazol-4-yl, indol-3-yl, 1-fenyl-tetrazol-5-yl, allyl, 2-(cyklohexyl)ethyl, $(CH_3)_2CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)$-, $\Phi C(O)CH_2$-, thien-2-ylmethyl, 2-

01.12.99

(thien-2-yl)ethyl, 3-(thien-2-yl)-n-propyl, 2-(4-nitrofenyl)ethyl, 2-(4-methoxyfenyl)ethyl, norboran-2-yl, (4-methoxyfenyl)methyl, (2-methoxyfenyl)methyl, (3-methoxyfenyl)methyl, (3-hydroxyfenyl)methyl, (4-hydroxyfenyl)methyl, (4-methoxyfenyl)methyl, (4-methylfenyl)methyl, (4-fluorfenyl)methyl, (4-fluorfenoxy)methyl, (2,4-dichlorfenoxy)ethyl, (4-chlorfenyl)methyl, (2-chlorfenyl)methyl, (1-fenyl)ethyl, (1-(p-chlorfenyl)ethyl, (1-trifluormethyl)ethyl, (4-methoxyfenyl)ethyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, benzylthiomethyl, 5-(methoxykarbonyl)-n-pentyl, 3-(methoxykarbonyl)-n-propyl, indan-2-yl, (2-methylbenzofuran-3-yl), methoxymethyl, $CH_3CH=CH$-, $CH_3CH_2CH=CH$-, (4-chlorfenyl)$C(O)CH_2$-, (4-fluorfenyl)$C(O)CH_2$-, (4-methoxyfenyl)$C(O)CH_2$-, 4-(fluorfenyl)$NHC(O)CH_2$-, 1-fenyl-n-butyl, $(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2NC(O)CH_2$-, $(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, methylkarbonylmethyl, (2,4-dimethylfenyl)$C(O)CH_2$-, 4-methoxyfenyl-$C(O)CH_2$-, fenyl-$C(O)CH_2$-, $CH_3C(O)N(\Phi)$-, ethenyl, methylthiomethyl, $(CH_3)_3CNHC(O)CH_2$-, 4-fluorfenyl-$C(O)CH_2$-, difenylmethyl, fenoxymethyl, 3,4-methylendioxyfenyl-CH_2-, benzo[b]thiofen-3-yl, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2$-
trans-styryl, $H_2NC(O)CH_2CH_2$-, 2-trifluormethylfenyl-$C(O)CH_2$, $\Phi C(O)NHCH(\Phi)CH_2$-, mesityl, $CH_3CH(=NHOH)CH_2$-, 4-CH_3-$\Phi NHC(O)CH_2CH_2$- , $\Phi C(O)CH(\Phi)CH_2$-, $(CH_3)_2CHC(O)NHCH(\Phi)$-, $CH_3CH_2OCH_2$-, $CH_3OC(O)CH(CH_3)(CH_2)_3$-, 2,2,2-trifluorethyl, 1-(trifluormethyl)ethyl, 2-CH_3-benzofuran-3-yl, 2-(2,4-dichlorfenoxy)ethyl, ΦSO_2CH_2-, 3-cyklohexyl-n-propyl, $CF_3CH_2CH_2CH_2$- a N-pyrrolidinyl.

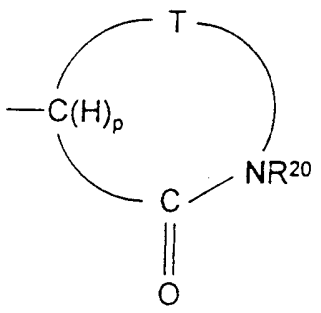
43. Farmaceutický prostředek podle nároku 32 kde n je jedna nebo dva , a každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl.

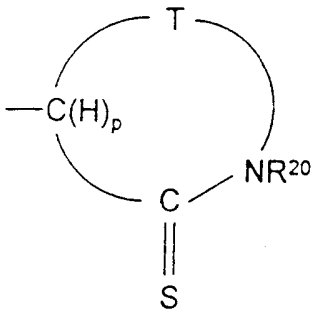
44. Farmaceutický prostředek podle nároku 43 kde R^2 je zvolen ze souboru, do kterého patří methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, terc.butyl, -$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, 2-methyl-n-butyl, 6-fluor-n-hexyl, fenyl, benzyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cykloheptyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, -CH_2-cyklopropyl, -CH_2-cyklohexyl, -CH_2CH_2-cyklopropyl, -CH_2CH_2-cyklohexyl, -CH_2-indol-3-yl, p-(fenyl)fenyl, o-fluorfenyl, m-fluorfenyl, p-fluorfenyl, m-methoxyfenyl, p-methoxyfenyl, fenethyl, benzyl, m-hydroxybenzyl, p-hydroxybenzyl, p-nitrobenzyl, m-trifluormethylfenyl, p-$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2O$-benzyl, p-$(CH_3)_3COC(O)CH_2O$-benzyl, p-(HO-$OCCH_2O$)-benzyl, 2-aminopyrid-6-yl, p-(N-morfolino-CH_2CH_2O)-benzyl, -$CH_2CH_2C(O)NH_2$, -CH_2-imidazol-4-yl, -CH_2-(3-tetra-hydrofuranyl), -CH_2-thiofen-2-yl, -CH_2(1-methyl)cyklopropyl, -CH_2-thiofen-3-yl, thiofen-3-yl, thiofen-2-yl, -CH_2-C(O)O-t-butyl, -CH_2- $C(CH_3)_3$, -$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, 2-methylcyklopentyl, cyklohex-2-enyl, -$CH[CH(CH_3)_2)COOCH_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)=CH_2$, -$CH_2CH=CHCH_3$ (cis a trans), -CH_2OH, -$CH(OH)CH_3$, -CH(O-t-butyl)CH_3, -CH_2OCH_3, -$(CH_2)_2$NH-Boc, -(CH_2),NH_2, -CH_2-pyridyl, pyridyl, -CH_2-naftyl, -CH_2-(N-morfolino), p-(N-morfolino-CH_2CH_2O)-benzyl, benzo[b]thiofen-2-yl, 5-chlorbenzo(b)thiofen-2-yl, 4,5,6,7- tetrahydrobenzo-[b]thiofen-2-yl, benzo[b)thiofen-3-yl, 5-chlor-benzo[b]thiofen-3-yl, benzo[b]thiofen-5-yl, 6-methoxynaft-2-yl, -$CH_2CH_2SCH_3$, thien-2-yl, thien-3-yl, a podobně.

45. Farmaceutický prostředek podle nároku 32 kde cyklické skupiny definovaný W a -$C(H)_pC(=X)$- je zvolen ze souboru, do kterého patří laktony, laktamy, thiolaktony, thiolaktamy, heterocyklické a cykloalkylové substituenty.

01.12.98

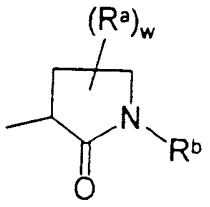
46. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W a $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří laktamový nebo thiolaktamový kruh vzorce:

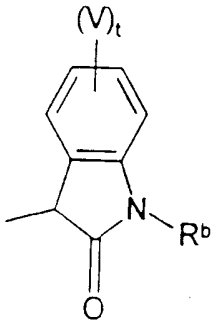


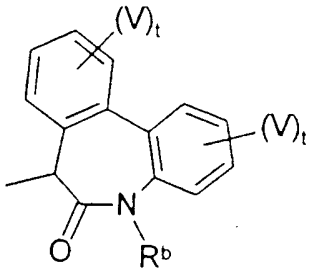


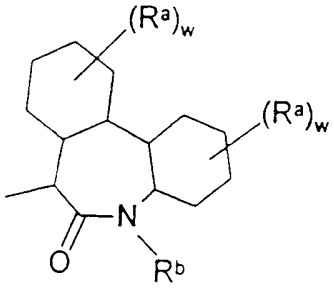
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

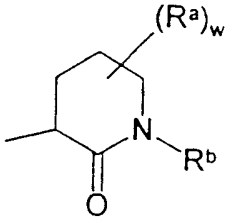
47. Způsob podle nároku 46 kde laktamový kruh je zvolen ze souboru, do kterého patří

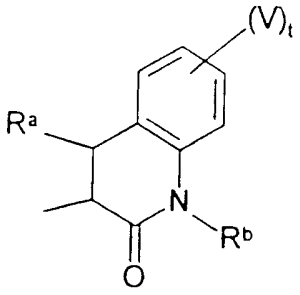


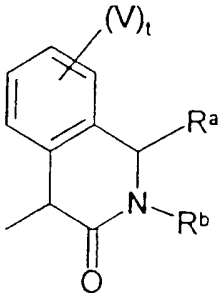


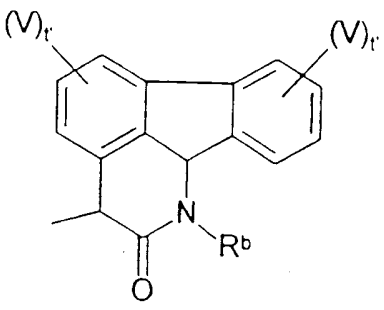




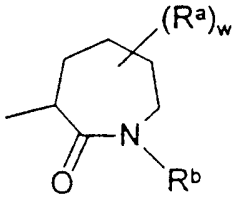


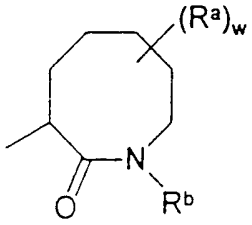


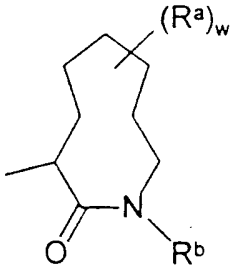


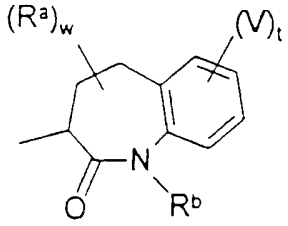


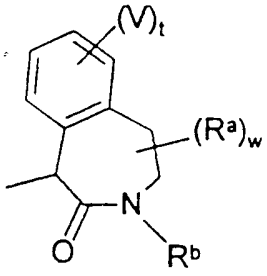
01.12.99

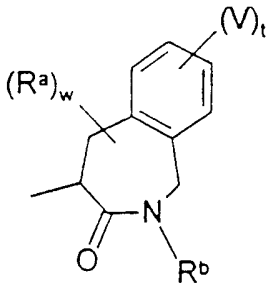


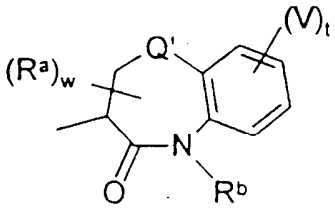


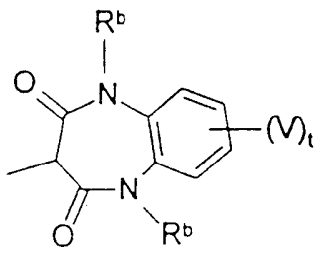


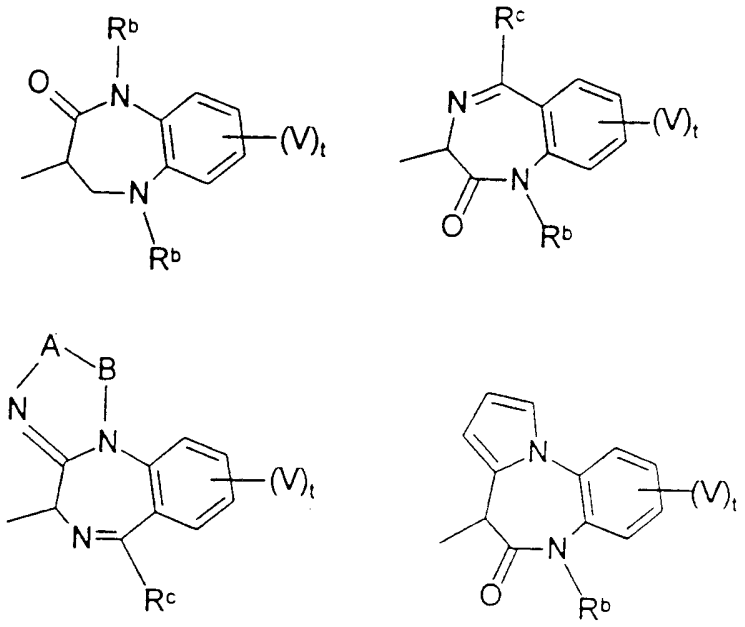










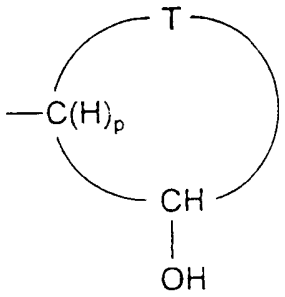


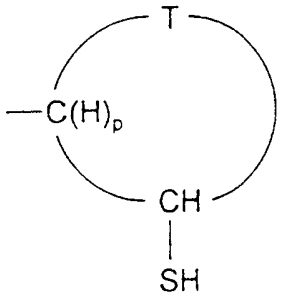
kde A-B je zvolen ze souboru, do kterého patří alkylen, alkenylen, substituovaný alkylen, substituovaný alkenylen a -N=CH-; Q' je kyslík nebo síra; každý V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; R^b je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, acyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, a podobně; R^c je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, cykloalkyl, a substituovaný

01.12.99

cykloalkyl; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; t' je celé číslo o hodnotě 0 až 3; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

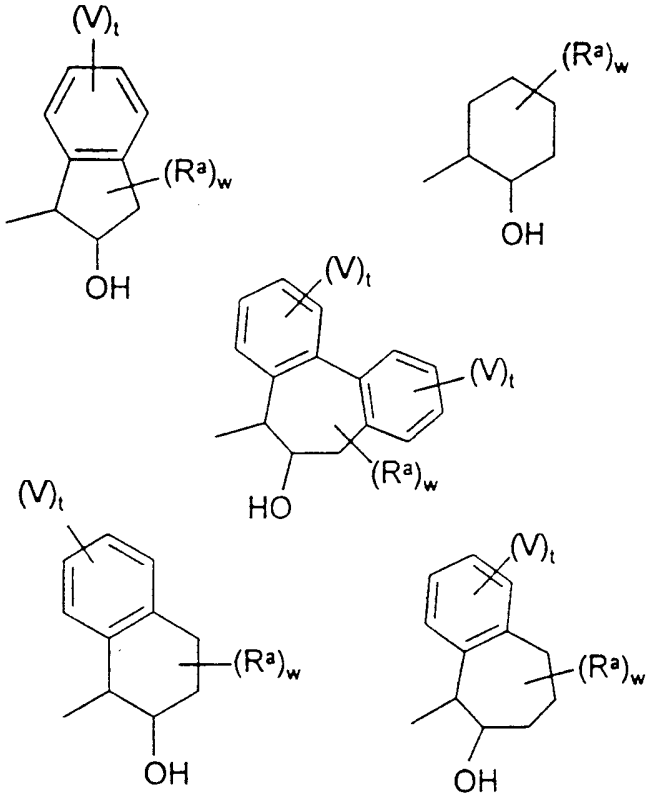
48. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ je kruh vzorce:





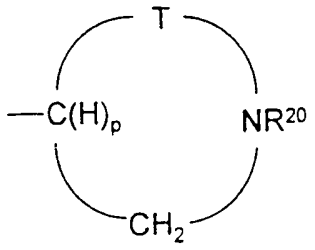
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu a substituovaný alkenylen se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

49. Farmaceutický prostředek podle nároku 48 kde alkohol nebo thiol substituovaný skupiny je zvolen ze souboru, do kterého patří



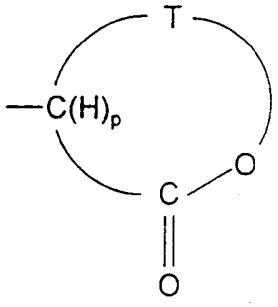
kde každý V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

50. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s -C(H}pC(=X)- tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

51. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{2},-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze

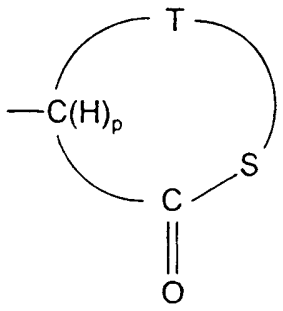
souboru, do kterého patří -O-, -S- a >NR^{20}, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

52. Farmaceutický prostředek podle nároku 51 kde sloučenina vzorce I je zvolena ze souboru, do kterého patří



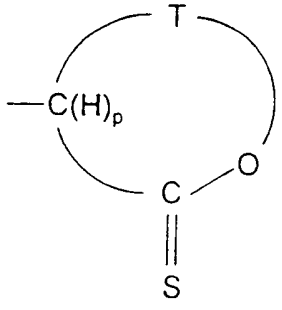
kde každý V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

53. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s -$C(H)_pC(=X)$- tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

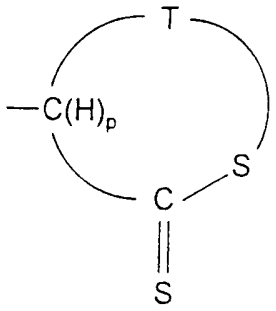
54. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze

souboru, do kterého patří -O-, -S- a >NR^{20}, přičemž každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu a substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

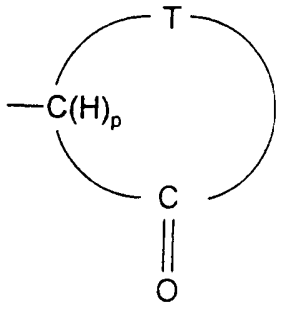
55. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a >NR^{20}, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

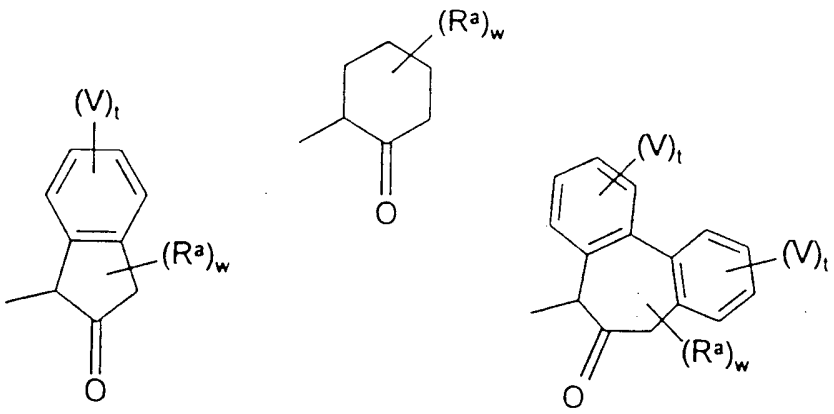
01.12.99

56. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:

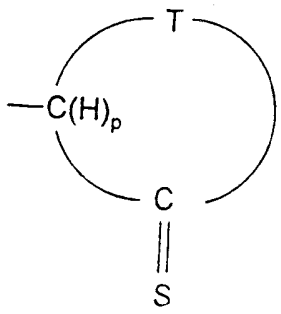


kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

57. Farmaceutický prostředek podle nároku 56 kde sloučenina vzorce I je zvolena ze souboru, do kterého patří:

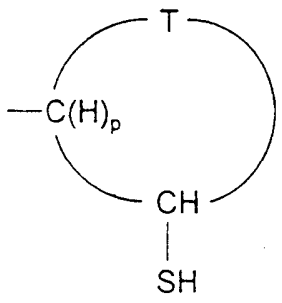


58. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



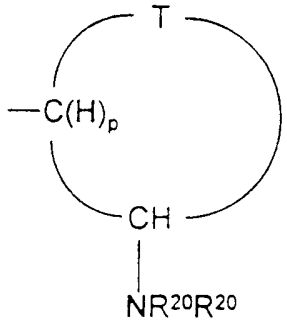
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

59. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^2$,- a $-ZR^{21}$- kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

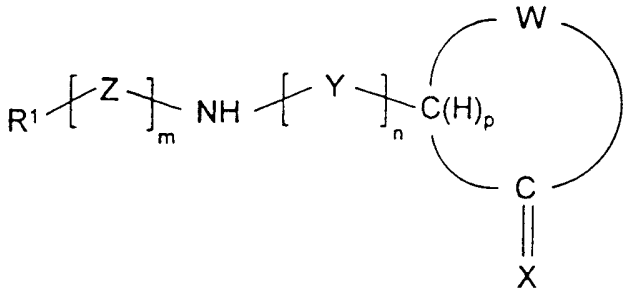
60. Farmaceutický prostředek podle nároku 45 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}$- a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-,

na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

61. Sloučenina vzorce I:



I

kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

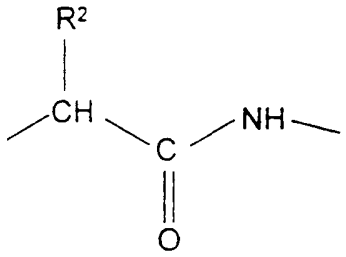
W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenyl , kde každý uvedený cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, substituovaný cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkenylovými substituenty je popřípadě kondenzován, takže tvoří a bi- nebo multi-kondenzovaný cyklický systém (výhodně s nejvýše 5 kondenzovanými kruhy) s jednou nebo více kruhovými strukturami, vybranými ze souboru, do kterého patří cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, aryl a heteroarylové substituenty přičemž, opět, každá z těchto kruhových struktur je popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří hydroxyl, halogen, alkoxy, substituovaný alkoxy, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, nitro, kyano, karboxyl, karboxyl estery, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-substituovaný alkylamino, N-alkyl N-

01.12.99

substituovaný alkylamino, N,N-disubstituovaný alkylamino. -$NHC(O)R^4$, -$NHSO_2R^4$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^4$, -$C(O)NR^4R^4$, -$S(O)R^4$, -$S(O)_2R^4$, -$S(O)_2NHR^4$ a -$S(O)_2NR^4R^4$ kde každý R^4 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl nebo aryl;

X je zvolen ze souboru, do kterého patří oxo (=O), thioxo (=S), hydroxyl (-H, -OH), thiol (H,-SH) a hydro (H,H);

Y je reprezentován vzorcem:



kde každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

Z je reprezentován vzorcem -T-CX'X"C(O)- kde T je zvoleno ze souboru, do kterého patří vazba kovalentně spojující R^1 to -CX'X"-, kyslík, síra, -NR^5 kde Rs je vodík, acyl, alkyl, aryl nebo heteroarylovými substituenty;

X' je vodík, hydroxy nebo fluor,

X" je vodík, hydroxy nebo fluor nebo X' a X" společně tvoří oxoskupinu;

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1;

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2;

p je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1 tak, aby když p je nula, tak kruh, definovaný W a -$C(H)_pC(=X)$- je nenasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y a když p je jedna, tak kruh, je nasycený na uhlíkovém atomu kruhu v místě připojení k Y,

s následujícími podmínkami:

A. když R^1 je 3,5-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2-(S)-indanolovou skupina;

B. když R^1 je fenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří trans-2-hydroxycyklohex-1-ylovými substituenty;

C. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s >CH a > C=X, netvoří gamabutyrolaktonovou skupinu nebo a 5,5-dimethyl-gamabutyrolaktonovou skupinu;

D. když R^1 je fenyl, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 0, a p je 1, pak W spolu s > CH a > C=X, netvoří ε-kaprolaktamovou skupinu;

E. když R^1 je cyklopropyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří N-methylkaprolaktamovou skupinu:

F. když R^1 je 4-chlorbenzoyl-CH_2-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-methyl-S-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

G. když R^1 je 2-fenylfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on;

H. když R^1 je $CH_3OC(O)CH_2$-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(t-butyl-$C(O)CH_2$-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on;

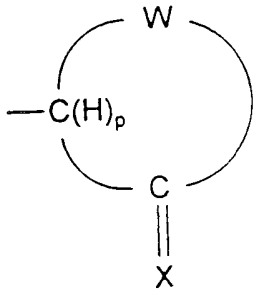
I. když R^1 je 4-ethoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 4-fenylfenyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, 4-$HOCH_2$-fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2-trifluor-methyl-4fluorfenyl nebo CH_3S-, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH_2C(O)-$, m je l, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-dihydro-1-(N,A-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on ;

1. když R^1 je 2,6-difluorfenyl, R^2 je $-CH_3$, Z je $-CH(OH)C(O)-$, m je 1, n je 1, a p je 1, pak W spolu s >CH a >C=X, netvoří 2,3-

01.12.98

dihydro-1-(N,N-diethylamino-CH_2CH_2-)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on,

K. když m je 1 a n je 1, pak



neznamená cykloalkyl s 3 až 8 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaný 1 až 3 alkylovými substituenty,

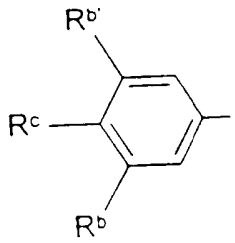
62. Sloučenina podle nároku 61 kde, ve vzorci I, m je nula.

63. Sloučenina podle nároku 62 kde R^1 je aryl nebo heteroaryl.

64. Sloučenina podle nároku 63 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří

(a) fenyl,

(b) a substituovaný fenylovými substituenty vzorce:



kde R^c je zvolen ze souboru, do kterého patří acyl, alkyl, alkoxy, alkylalkoxy, azido, kyano, halogen, vodík, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, a kde R^b a R^c jsou kondenzovány, takže tvoří a heteroaryl nebo heterocyklyl kruh s fenylovým kruhem kde

heteroarylová nebo heterocyklický kruh obsahuje 3 až 8 atomů, z nichž 1 až 3 jsou heteroatomy nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří kyslík, dusík a síra

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle vybrány ze souboru, do kterého patří vodík, halogen, nitro, kyano, trihalogenmethyl, alkoxy, a thioalkoxy s podmínkou, že když R^c je vodík, pak R^b a $R^{b'}$ jsou buď oba vodík nebo oba substituenty jiné než vodík,

(c) 2-naftyl,

(d) 2-naftyl substituovaný v polohách 4, 5, 6, 7 a/nebo 8 s 1 až 5 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří alkyl, alkoxy, halogen, kyano, nitro, trihalogenmethyl, thioalkoxy, aryl, a heteroaryl,

(e) heteroaryl, a

(f) substituovaný heteroaryl obsahující 1 až 3 substituenty, vybranými ze souboru, do kterého patří alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, thioaryloxy s podmínkou, že uvedené substituenty nejsou v poloze ortho- vůči heteroarylovému připojení k -NH skupině.

65. Sloučenina podle nároku 61 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří mono-, di- a tri-substituované fenylové substituenty.

66. Sloučenina podle nároku 65 kde R^1 je a disubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 3,5-dichlorfenyl, 3,5difluorfenyl, 3,5-di(trifluormethyl)-fenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4difluorfenyl, 3-(trifluormethyl)-4-chlorfenyl, 3-chlor-4-kyanfenyl, 3chlor-4-jodfenyl, a 3,4-methylendioxyfenyl.

67. Sloučenina podle nároku 65 kde R^1 je a monosubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří

4-azidofenyl, 4-bromfenyl, 4-chlorfenyl, 4-kyanfenyl, 4-ethylfenyl, 4-fluorfenyl, 4-jodfenyl, 4-(fenylkarbonyl)-fenyl, a 4-(1-ethoxy)ethylfenyl .

68. Sloučenina podle nároku 65 kde R^1 je a trisubstituovaný fenyl vybraný ze souboru, do kterého patří 3,4,5-trifluorfenyl a 3,4,5trichlorfenyl.

69. Sloučenina podle nároku 61 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří 2-naftyl, chinolin-3-yl, 2-methylchinolin-6-yl, benzothiazol-6-yl, 5-indolyl, a fenyl.

70. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 61 kde m je jedna. 71. Sloučenina podle nároku 70 kde R^1 je zvolen ze souboru, do kterého patří fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 2-chlorfenyl, 2-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-nitrofenyl, 2-methylfenyl, 2-methoxyfenyl, 2-fenoxyfenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-methylfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-butoxyfenyl, 4-iso-propylfenyl, 4-fenoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-hydroxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-fenoxyfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,4dichlorfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3,5-di-(trifluormethyl)fenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 3,4,5trifluorfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 2,4,6-tri-(trifluormethyl)fenyl, 2,3,5-trifluorfenyl, 2,4,5-trifluorfenyl, 2,S-difluorfenyl, 2-fluor-3trifluormethylfenyl, 4-fluor-2-trifluormethylfenyl, 2-fluor-4-

trifluormethylfenyl, 4-benzyloxyfenyl, 2-chlor-6-fluorfenyl, 2-fluor-6chlorfenyl, 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 4-fenylfenyl, 2-fluor-3-trifluormethylfenyl, adamantyl, benzyl, 2-fenylethyl, 3-fenyl-n-propyl, 4-fenyl-n-butyl, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, terc.butyl, n-pentyl, iso-valeryl, n-hexyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklopent-1-enyl, cyklopent-2enyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklopentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2CH_2$-cyklopentyl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, fluorpyridyly, chlorpyridyly, thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, thionaften-2-yl, thionaften-3-yl, thionaften-4-yl, 2-chlorthiofen-5-yl, 3-methylisoxazol-5yl, 2-(thiofenyl)thien-5-yl, 6-methoxythionaften-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-thioxadiazol-5-yl, 2-fenyloxazol-4-yl, indol-3-yl, 1-fenyl-tetrao$_1$-5-yl, allyl, 2-(cyklohexyl)ethyl, $(CH_3)_2CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)$-, $\Phi C(O)CH_2$-, thien-2-ylmethyl, 2-(thien-2-yl)ethyl, 3-(thien-2-yl)-n-propyl, 2-(4-nitrofenyl)ethyl, 2-(4-methoxyfenyl)ethyl, norboran-2-yl, (4-methoxyfenyl)methyl, (2-methoxyfenyl)methyl, (3-methoxyfenyl)methyl, (3-hydroxyfenyl)methyl, (4-hydroxyfenyl)methyl, (4-methoxyfenyl)methyl, (4-methylfenyl)methyl, (4-fluorfenyl)methyl, (4-fluorfenoxy)methyl, (2,4-dichlorfenoxy)ethyl, (4-chlorfenyl)methyl, (2-chlorfenyl)methyl, (1-fenyl)ethyl, (1-(p-chlorfenyl)ethyl, (1-trifluormethyl)ethyl, (4-methoxyfenyl)ethyl, $CH_3OC(O)CH_2$-, benzylthiomethyl, 5-(methoxykarbonyl)-n-pentyl, 3-(methoxykarbonyl)-n-propyl, indan-2-yl, (2-methylbenzofuran-3-yl), methoxymethyl, $CH_3CH=CH$-, $CH_3CH_2CH=CH$-, (4-chlorfenyl)$C(O)CH_2$-, (4-fluorfenyl)$C(O)CH_2$-, (4-methoxyfenyl)$C(O)CH_2$-, 4-(fluorfenyl)$NHC(O)CH_2$-, 1-fenyl-n-butyl, $(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2NC(O)CH_2$-, $(\Phi)_2CHNHC(O)CH_2CH_2$-, methylkarbonylmethyl, (2,4-

01.12.99

dimethylfenyl)C(O)CH_2-, 4-methoxyfenyl-C(O)CH_2-, fenyl-C(O)CH_2-, $CH_3C(O)N(\Phi)$-, ethenyl, methylthiomethyl, $(CH_3)_3CNHC(O)CH_2$-, 4-fluorfenyl-C(O)CH_2-, difenylmethyl, fenoxymethyl, 3,4-methylendioxyfenyl-CH_2-, benzo[b]thiofen-3-yl, $(CH_3)_3COC(O)NHCH$, trans-styryl, $H_2NC(O)CH_2CH_2$-, 2-trifluormethylfenyl-C(O)CH_2, $\Phi C(O)NHCH(\Phi)CH_2$-, mesityl, $CH_3CH(=NHOH)CH_2$-, 4-CH_3-$\Phi NHC(O)CH_2CH_2$-, $\Phi C(O)CH(\Phi)CH_2$-, $(CH_3)_2CHC(O)NHCH(\Phi)$-, $CH_3CH_2OCH_2$-, $CH_3OC(O)CH(CH_3)(CH_2)_3$-, 2,2,2-trifluorethyl, 1-(trifluormethyl)ethyl, 2-CH_3-benzofuran-3-yl, 2-(2,4-dichlorfenoxy)ethyl, ΦSO_2CH_2-, 3-cyklohexyl-n-propyl, $CF_3CH_2CH_2CH_2$- a N-pyrrolidinyl.

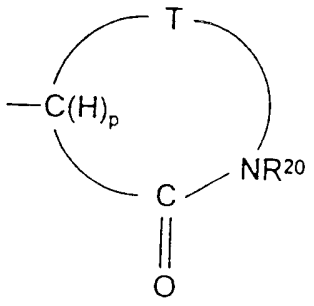
72. Sloučenina podle nároku 61 kde n je jedna nebo dva , a každý R^2 je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl.

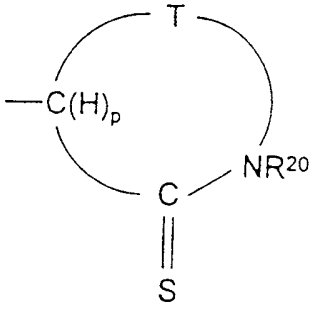
73. Sloučenina podle nároku 61 kde R^2 je zvolen ze souboru, do kterého patří methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl,n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, terc.butyl, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, 2-methyl-n-butyl, 6-fluor-n-hexyl, fenyl, benzyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cykloheptyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-indol-3-yl, p-(fenyl)fenyl, o-fluorfenyl, m-fluorfenyl, p-fluorfenyl, m-methoxyfenyl, p-methoxyfenyl, fenethyl, benzyl, m-hydroxybenzyl, p-hydroxybenzyl, p-nitrobenzyl, m-trifluormethylfenyl, p-$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2O$-benzyl, p-$(CH_3)_3COC(O)CH$,O-benzyl, p-$(HOOCCH_2O)$-benzyl, 2-amino-pyrid-6-yl, p-(N-morfolino-CH_2CH_2O)-benzyl, $-CH_2CH_2$-C(O)NH_2, $-CH_2$-imidazol-4-yl, $-CH_2$-(3-tetrahydrofuranyl), $-CH_2$-thiofen-2-yl, $-CH_2$-(1-methyl)cyklopropyl, $-CH_2$-thiofen-3-yl, thiofen-3-yl, thiofen-2-yl, $-CH_2$-C(O)O-t-butyl, $-CH_2$-$C(CH_3)_3$, $-CH_2CH$-

$(CH_2CH_3)_2$, 2-methylcyklopentyl, cyklohex-2-enyl, $-CH[CH(CH_3)_2]-COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2CH=CHCH_3$(cis a trans), $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(O\text{-t-butyl})CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_4NH$-Boc, $-(CH_2)ONH_2$, $-CH_2$-pyridyl, pyridyl, $-CH_2$-naftyl, $-CH_2$-(N-morfolino), p-(N-morfolino-CH_2CH_2O)-benzyl, benzo-[b]thiofen-2-yl, 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-yl, 4,5,6,7-tetra-hydrobenzo[b]thiofen-2-yl, benzo[b]thiofen-3-yl, 5-chlorbenzo-[b]thiofen-3-yl, benzo[b]thiofen-5-yl, 6-methoxynaft-2-yl, $-CH_2CH_2SCH_3$, thien-2-yl, thien-3-yl, a podobně.

74. Sloučenina podle nároku 61 kde cyklické skupiny definovaný W a $-C(H)_pC(=X)-$ je zvolen ze souboru, do kterého patří laktony, laktamy, thiolaktony, thiolaktamy, heterocyklyl a cykloalkylovými substituenty.

75. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W a $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří laktamový nebo thiolaktamový kruh vzorce:

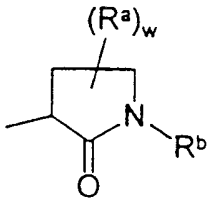


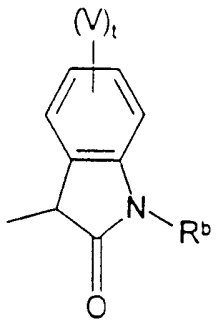


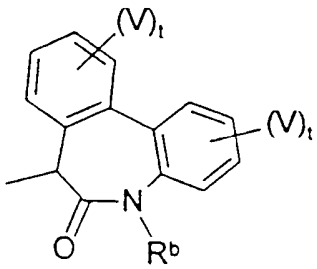
01.12.99

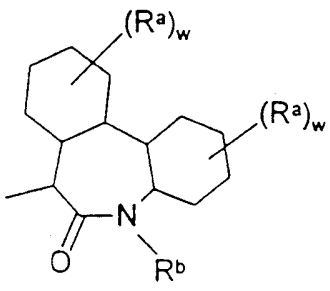
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a NR^{20}, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

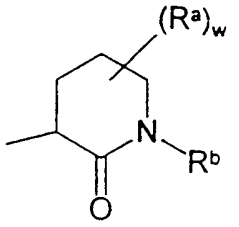
76. Způsob podle nároku 75 kde laktamový kruh je zvolen ze souboru, do kterého patří

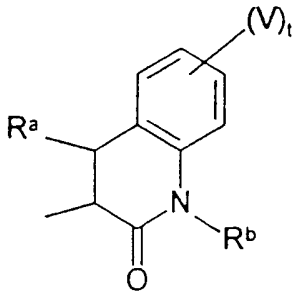


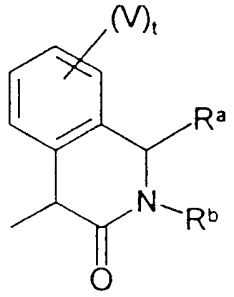


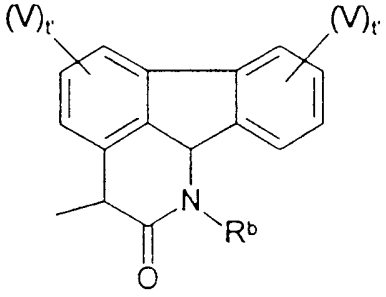


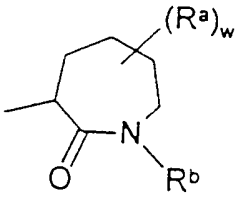


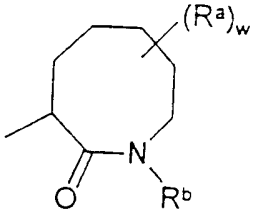


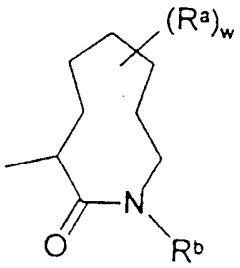


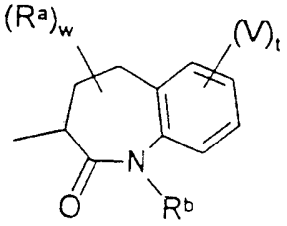


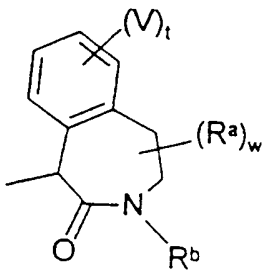


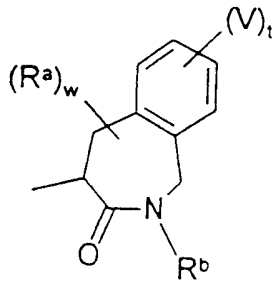


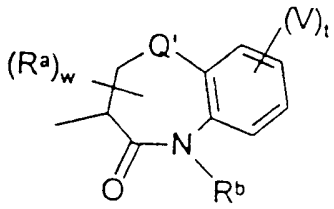


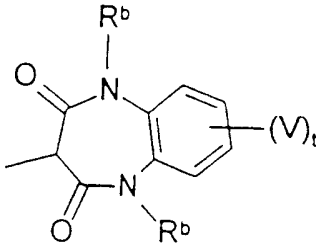


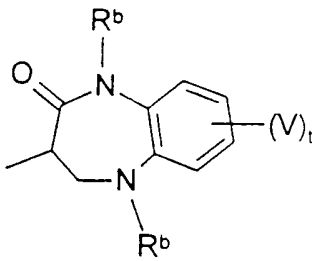


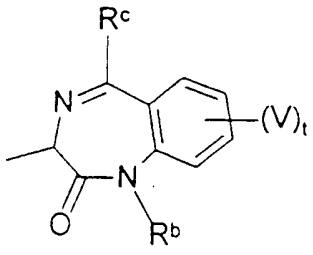

(V)t
(Ra)w
N
O
Rb

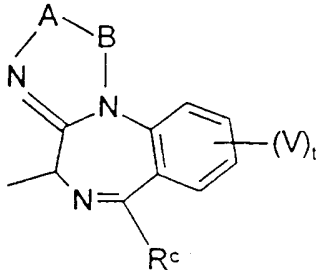

(V)t
(Ra)w
N
O
Rb

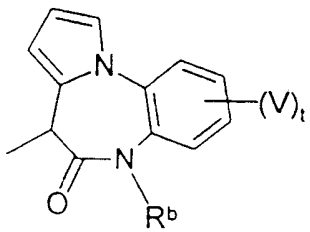

(V)t
Q'
(Ra)w
N
O
Rb


Rb
O
N
(V)t
N
O
Rb


Rb
O
N
(V)t
N
Rb

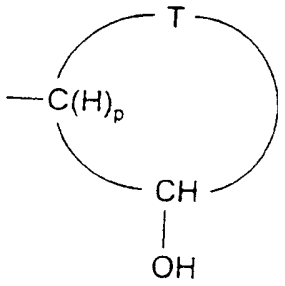

Rc
N
(V)t
N
O
Rb

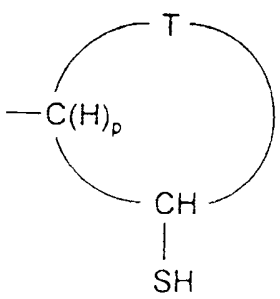

A
B
N
N
(V)t
N
Rc


N
(V)t
N
O
Rb

kde A-B je zvolen ze souboru, do kterého patří alkylen, alkenylen, substituovaný alkylen, substituovaný alkenylen a -N=CH-; Q' je kyslík nebo síra; každé V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; R° je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, acyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, a podobně; R^c je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, cykloalkyl, a substituovaný cykloalkyl; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; t' je celé číslo o hodnotě 0 až 3; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

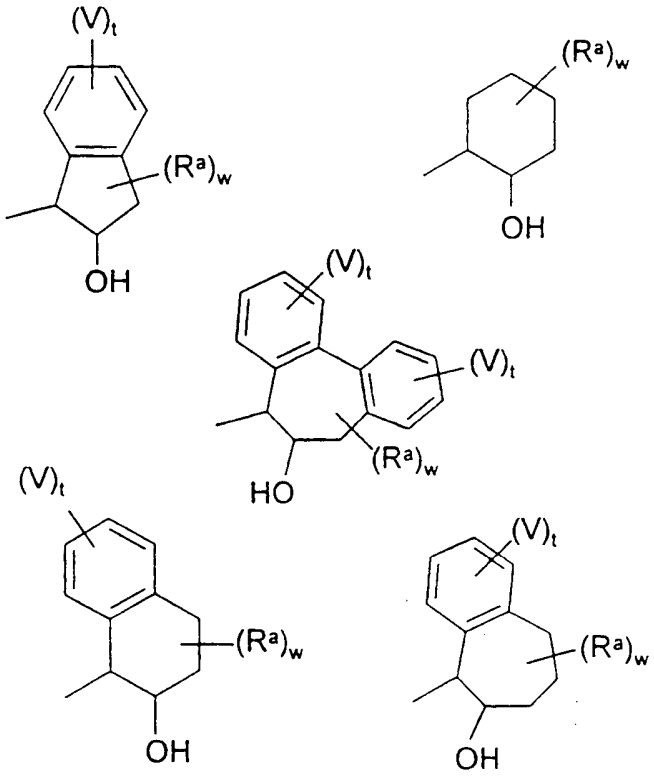
77. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ je kruh vzorce:





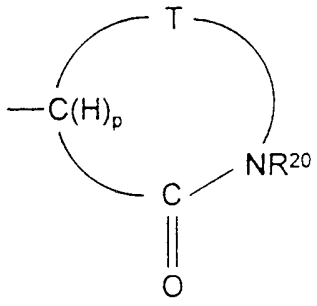
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

78. Sloučenina podle nároku 77 kde alkohol nebo thiol substituovaný skupiny je zvolen ze souboru, do kterého patří



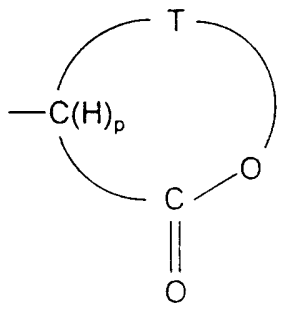
kde každý V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

79. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



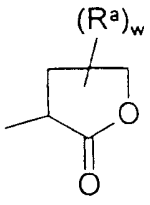
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$, kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a g je celé číslo 1 až 3.

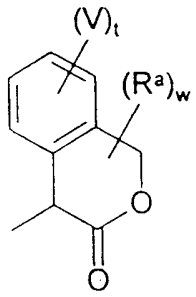
80. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, $heteroary_1$ a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

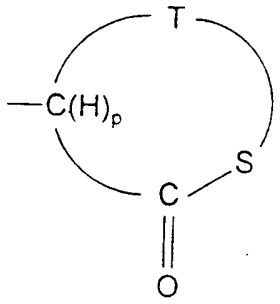
81. Sloučenina podle nároku 80 kde sloučenina vzorce I je zvolena ze souboru, do kterého patří





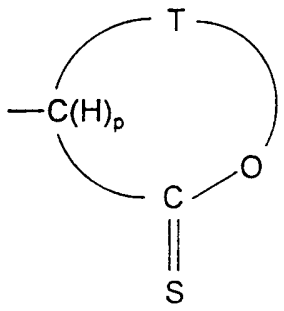
kde každý V je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, alkenyl, substituovaný alkenyl, alkinyl, substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, alkaryl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, kyano, halogen, nitro, heteroaryl, thioalkoxy, substituovaný thioalkoxy, trihalogenmethyl a podobně; R^a je zvolen ze souboru, do kterého patří alkyl, substituovaný alkyl, alkoxy, substituovaný alkoxy, amino, karboxyl, karboxyl alkyl, kyano, halogen, a podobně; t je celé číslo o hodnotě 0 až 4; a w je celé číslo o hodnotě 0 až 3.

82. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



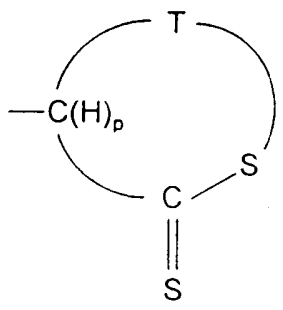
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

83. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



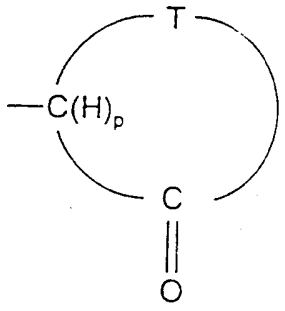
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, tak na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

84. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

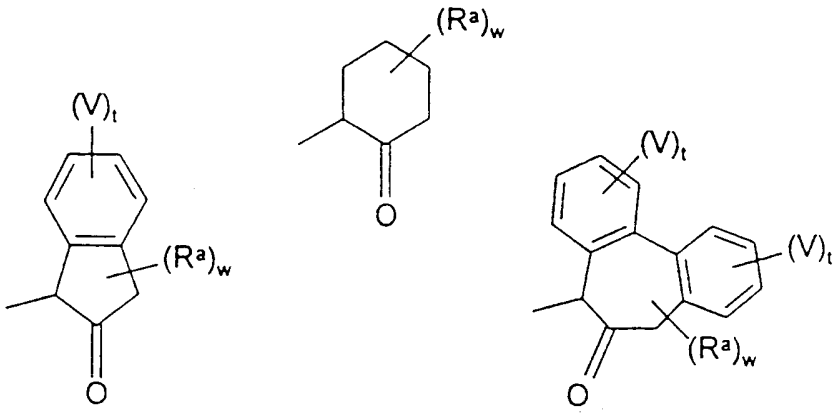
85. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



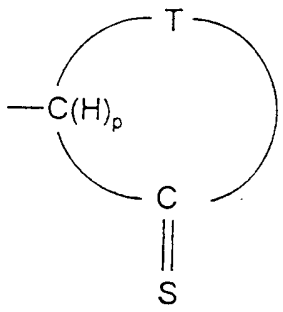
kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}-$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu a

substituovaný alkenylen se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

86. Sloučenina podle nároku 85 kde sloučenina vzorce I je zvolena ze souboru, do kterého patří:



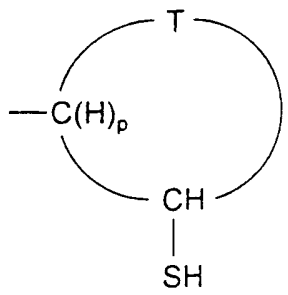
87. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a NR^{20}, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-,

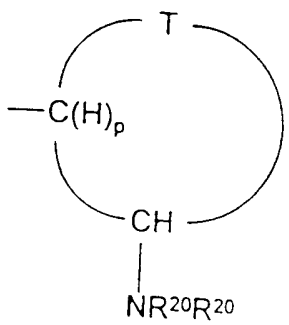
na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

88. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-, a q je celé číslo 1 až 3.

89. Sloučenina podle nároku 74 kde cyklická skupina, definovaná W spolu s $-C(H)_pC(=X)-$ tvoří kruh vzorce:



kde p je nula nebo jedna, T je zvoleno ze souboru, do kterého patří alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen, substituovaný alkenylen, $-(R^{21}Z)_qR^{21}-$ a $-ZR^{21}$ kde Z je a substituent vybraný ze souboru, do kterého patří -O-, -S- a $>NR^{20}$, každý R^{20} je nezávisle vybraný ze souboru, do kterého patří alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkenyl, substituovaný alkinyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl, každý R^{21} je nezávisle alkylen, substituovaný alkylen, alkenylen a substituovaný alkenylen s podmínkou, že když Z je -O- nebo -S-, na žádné nenasycené vazbě v alkenylenu ani v substituovaném alkenylenu se nepodílí -O- nebo -S-. a q je celé číslo 1 až 3.

90. Sloučenina vybraná ze souboru, do kterého patří:

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminodibenzo-suberan

1-(R)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-(S)-indanol

1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-(R)-indanol

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-2-indanol

2-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-1-cyklohexanol

1-(R,S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-aminobenz[f]cyklo-heptan-2-ol

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-ol

1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)aminoindan-2-on

2-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)aminocyklohexan-1-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]cyklohepten-6-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-γ-butyrolakton

3-(N'-(3,4-dichlorfenyl)-L-alaninyl)amino-γ-butyrolakton

4-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,1-di-methyl-3-isochromanon

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,1-dimethyl-3-isochromanon

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-γ-butyrolaktam

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-δ-valerolaktam

1-benzyl-3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-δ-valerolaktam

3-N'-(3.5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-4-methyl-ε-kaprolaktam

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

1-benzyl-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1--methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-fenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-6-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-(9-aminofluoren--1-yl)-glycin-8-laktam

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-methoxyethyl)ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-ε-kaprolaktam

3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-ethyl-ε-kaprolaktam

3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-ethyl-ε-kaprolaktam

3-N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl-amino)-7-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-4,7-metano-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-benzyl-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-(2-fenethyl)-ε-kaprolaktam

3-(N'-(3,4-dichlorfenyl)-D,L-alaninyl)amino-ε-kaprolaktam

3-(S)-(N'-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-1-methyl-ε-kaprolaktam

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-8-oktanlaktam

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2-methyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

4-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-1-methyl-2-indolinon

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-trans-dihydrokarbostyril

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-1-methyl-4-fenyl-3,4-cis-dihydrokarbostyril

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-4-fenyl-3,4-transdihydrokarbostyril

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-3-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-3-ethyl-4'-fluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-benzyl-1,3,4,5-tetrahydro-ZH-3-benzazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-1,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-5-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

3-(S)-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-5-thia-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-3,3-dimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-3,3,7-trimethyl-5,7-dihydro-6H-benz[b]azepin-6-on

1-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on

5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-((S) a (R)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-ketoacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-(3.5-difluorfenylacetyl)-L-t-leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-[N'-((S)-3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-t-leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(methoxyacetyl)5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninylJamino-7-(methylkarboxylate>5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(3,3-dimethyl-2-butanoyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(morfolinylacetyl)5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-(N'-((S)-(+)-2-Hydroxy-3-methylbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-(N'-((S) a (R)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-t-leucinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-5,7-dihydro-6H,7H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-7-(2-methylpropyl)5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-[N'-(2-hydroxy-3-methylbutyryl)-L-valinyl)amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-(S)-(N'-((S a R)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutyryl)-L-valinyl]amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fenyl-furazan-3-yl)alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-methyl-1,2,3,4,5,7-hexahydro-6H-dicyklohexyl[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-fenylbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-cyklopropymethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-(2',2',2'-trifluorethyl)-5,7-dihydro-H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}amino-7-cyklohexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}-amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-alaninyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-cyklopropylmethyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-fenbutyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-7-hexyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-10-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-13-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-[(S)-3,5-difluormandelyl]-L-valinyl}amino-9-fluor-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

3-(N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-t-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(ethoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorbenzoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fenoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(indole-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-((4-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-Sfenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,4-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylacetyl)-L-alatunyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fenoxybutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)glycinyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-butoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(2-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(isopropoxylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionyl)-L--alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-cyklopentylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-cyklopenten-1-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-chlor-6-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-dimethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-dimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(mesitylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(trans-styrylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-benzoylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(trans-3-hexenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(heptanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-methylfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fenylbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-I-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(4-methoxyfenyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fenylbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(benzylthio)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methylpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-l-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(6-methoxykarbonylheptanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-indanylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-naftylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fenoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(indole-3-acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-thionaftenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(methoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(ethoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-indolylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(2-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(hexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-fenylpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-nitrofenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(3-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(hydrocinnamyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(oktanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(3-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-hydantoinacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-methyl-3-Benzofuranacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-methoxypropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-(thienyl)pentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-fluorfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-fluorfenoxy)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydrxxxo-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-norbornanacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,3-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-l-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-pentenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(2,4-dichlorfenoxy)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-chlorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-(4-kyanofenoxy)-2-methylpropionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fluor-3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-fluor-4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-fluorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-((2-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(fenylsulfonyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(p-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-pentenoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-hydroxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-oxopentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(4-methoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(thien-3-ylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(6-fenylhexanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(1-adamantanacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklohexanpentanoyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2.3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-tolylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-LH-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-i-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-((methylthio)acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(fenoxyacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

(S)-3-(N'-(fenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklohexylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(benzoylformyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(butyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(heptanoyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(5-methylhexanoyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(hydrocinnamyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(propionyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

(S)-3-(N'-(4-fenylbutyryl)-L-fenylglycinyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1.4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N.'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(methylthio)acetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(butyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)-amino-}-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl)-amino-)2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-l-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl-11H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5.-benzodiazepin

3-(N'-(L-α-hydroxyisokaproyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)-amino-)-2.4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1-(4.4.4-trifluorbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-1-(2-oxo-2-fenylethyl)-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-1-methyl-2,3-dihydro-5-(2-thiazolyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-chlor-5-(2-chlorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-5-(2-thienyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)amino-7-brom-5-(2-fluorfenyl)2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fluorbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(4-t-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-methoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro)-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-((2-tetrahydrofuranyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(1,4-benzodioxanyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.98

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-ethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-oxo-2-(N-indolinyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-t-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-methoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-fenylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-(N-ftalimidyl)ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-ethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-propyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(benzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-t-butylbenzyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-cyklohexylethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(isopropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(1-methoxykarbonyl-1-fenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-ethylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklohexylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-bifenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-(5-chlorbenzo[b]thienyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(5-benzofurazanylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(3-fenoxypropyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2.3-dihydro-1-(6-(2-trifluormethylchinolinyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(cyklopropylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methylbutyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(ethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(propyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino-5-fenyl-2,3-dihydro-1-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(L-(+)-mandelyl)-L-alaninyl)-amino-)-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

(S)-3-(N'-(N-pyrrolidinylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-naftylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-l-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(-2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(3-methoxykarbonylpropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2.4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(beta-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(D-3-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-metoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3.3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2.3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-bifenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-fluor-2-(difluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(beta-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(D-3-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-!2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2-thiofenacetyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(N"-acetyl-N"-fenylglycinyl)L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(benzoylformyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-((N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylacrdinoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(beta-fenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(mandelyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(4-chlormandelyl)-L-alaninyl)amino)-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(isovaleryl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[(N'-(D-3-fenylaktyl)-L-alaninyl)amino]-2,3-dihydro-1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl-]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2.4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl-]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2.4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

01.12.99

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2.3.4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-serinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(cyklopentylacetyl)-L-tyrosinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

01.12.99

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-valinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4.5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-norvalinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-methioninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylalaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(2-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-(3-thienyl)glycine]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-cyklohexylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)-L-threoninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(3,5-difluorfenylacetyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-ethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(1-piperidinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-brom-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-N'-methyl-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-chlorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-5-cyklohexyl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-ten-leucinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(3-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-valinyl]-amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1,5-dimethyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-(isobutyl-5-fenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-oxoacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-valinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-t-leucinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-(isopropyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-cyklopropylmethyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-fluoracetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-n-propyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylgtycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-fenylglycinyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-cyklohexylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,3-dimethylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(thien-2-yl-acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-trifluormethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-di(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-beruodiazepin-2-on

3-[N'-(2-cyklohexylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-(thien-2-yl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-S(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,6-difluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-fluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,5-difluorfenyl)-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trifluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-chlorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-thienylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-trifluormethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(3,5-di-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-cyklomethylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,6-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-fluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(t-butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terrbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methylbutyryl)-L-alaninyl]amino-2.3-dihydro-1-(terrbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(terc.butylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-methyl-2-hydroxybutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(tertbutylkarbonylmethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-thienylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methylthioacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-cyklohexylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-thionaft-3-ylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-fenyl-2-oxoacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(2,4,6-trimethylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-((4-fenyl)fenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-((3,4-difluorfenyl)acetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-((4-(thien-2-yl)butyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-methoxykarbonylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,6-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-fluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-hydroxymethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(2-trifluormethyl-4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-(N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-iso-propylfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(3-fenyl-2-hydroxypropionyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(fenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2.3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

3-[N'-(4-chlorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,3-dihydro-1-(2-(N,N-diethylamino)ethyl)-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

01.12.99

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-3-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzo-diazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1-fenyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]--amino-2-oxo-1-methyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amini-L-1H-imidazol[1,2-a]6-fenyl-1,4-benzodiazepin

4-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-1H-imidazol(1,2a]-2,4-dihydro-6-fenyl-1,4-benzodiazepin

4-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-L-4H[1,2,4]triazol[4,3-a]-6-fenyl-1,4-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-(R)-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(l-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(cyklopropylacetyl)-R-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(cyklopentylacetyl)-R-2-thienylglycinyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-S-2-fenylglycinyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2-methylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(cyklopropylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis(2,2-dimethylpropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bisfenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl]amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-[N'-(cyklopentyl-α-hydroxyacetyl)-L-alaninyl]-amino-2,4-dioxo-1,5-bis-fenyl-2.3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin

3-(N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl)amino-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-cyklopentylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(t-butylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(3-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(hexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(heptanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{3,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-cyklopenten-1-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-cyklohexylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(citronllyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-benzoylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(2-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-pentenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(valeryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofencetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(2-thienyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(4-nitrofenyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,6-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-isopropylfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(1-adamantanacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-cyklohexanpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((methylthio)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-norbornanacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-3-cyklopropylalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexyl-homo-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacety)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacety)-4-ethylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-4-methylnor-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-4-methylnorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-4-cyklohexylhomoalaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopentylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklohexylacetyl)-6-fluornorleucinyt}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(cyklopropylacecyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(4-fluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-difluorfenylacetyl)-6-fluornorleucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(1-naftylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-methylendioxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(hydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(oktanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(3-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-methylfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fenylbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-hydroxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(4-methoxyfenyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(methoxykarbonyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fenylbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(benzylthio)-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methylpentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(7-karbomethoxyheptanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-indanylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-karbomethoxypentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-methyl-3-Benzofuranacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fluorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fluorfenoxy)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-pentenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(2,4-dichlorfenoxy)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-chlorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(4'-fluorsukcinanilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-(difenylmethyl)glutaramyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]axepin-6-on

5-{N'-(2-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(kyanoacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(sukcinanilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-dichlorfenoxyaceyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(beta-propylhydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2,4-dimethylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-fluor-3-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4,6-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-fluor-4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-meehyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-methoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-benzyloxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-hydroxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(lewlinyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-dimechoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-methoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fenylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-hydroxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-acetyl-N-fenylglycinyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(6-fenylhexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-cyklohexanbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5.7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4,5-trifluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(vinylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(3-methylthiopropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-t-butylsukcinamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-bromfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fluorbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-S,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(o-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(p-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(m-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-isopropylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylmerkaptoacetyl)-L-alaninyl-}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-ethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(o-tolylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,3-difenylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fenoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((4-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-fenoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4-dichlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-fluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,4,5-trimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,4-dichlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-thianaftenacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(methoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5.7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(ethoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-methoxyfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.99

5-{N'-(4-butoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N,N-dimethylsukcinamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(3,4-methylendioxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-chlor-6-fluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,5-difluorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3,4,5,6-pentafluorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-bis(trifluormethyl)fenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-dimethylfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-chlorfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-chlorfenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(benzo[b]thiofen-3-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-dimethoxyfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,5-dimethylfenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(mesitylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-bifenylacetyl)-L-alatunyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(N-(t-butoxykarbonyl)-3-aminopropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(trans-styrylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-acetamidobutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2-chlorfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(trans-3-hexenoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-fenylvaleryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(3-methoxyfenyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-chlor-beta-methylhydrocinnamyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(trifluormethyl)butyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(α-naftoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(4-fenoxybenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(2-trifluormethylbenzoyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b.d]azepin-6-on

5-{N'-(3-benzoylamino-3-fenyl-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b.d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(hydroxylmino)pentanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4'-methylglutaranilyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

01.12.99

5-{N'-((4-(4-ethyl-fenoxy)-fenoxy)-acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-benzoyl-3-fenylpropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-(hydroxymethyl)fenoxyacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(4,4,4-trifluorbutyryl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-isobutyrylamino-3-fenyl-propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-((2-methylfenoxy)acetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3-(fenylsulfonyl)propionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-nitrofenylacetyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(3-ethoxypropionyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,3-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2,6-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(4-fluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(2,5-difluormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(beta-fenyllaktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,djazepin-6-on

5-{N'-(mandelyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(p-chlormandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(L-α-hydroxy-isokaproyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(4-brommandelyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(L-(+)-laktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(D-3-fenyllaktyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(5-methylhexanoyl)-L-alaninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-α-(2-ihienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

01.12.98

5-{N'-(2-thiofenacetyl)-L-α-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b;d]azepin-6-on

5-{N'-(isovaleryl)-L-α-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-methioninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-2-fenylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-leucinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-2-cyklohexylglycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-threoninyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on

5-{N'-(fenylacetyl)-L-α-(2-thienyl)glycinyl}-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-on