



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 33 272 T2 2006.01.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 951 464 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 33 272.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/20355

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 947 410.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/022430

(86) PCT-Anmeldetag: 20.11.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 28.05.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 27.10.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 11.05.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.01.2006

(51) Int Cl.⁸: C07C 233/51 (2006.01)

C07C 233/46 (2006.01)

C07C 235/34 (2006.01)

C07C 233/39 (2006.01)

C07C 233/37 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

C07D 317/60 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

C07D 277/62 (2006.01)

C07C 333/24 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

754895 22.11.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Elan Pharmaceuticals, Inc., San Francisco, Calif.,
US; Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

(72) Erfinder:

WU, Jing, San Mateo, US; THORSETT, D., Eugene,
Moss Beach, US; NISSEN, S., Jeffrey, Indianapolis,
US; MABRY, E., Thomas, Indianapolis, US;
LATIMER, H., Lee, Oakland, US; JOHN, Varghese,
San Francisco, US; FANG, Y., Lawrence, Foster
City, US; AUDIA, E., James, Indianapolis, US

(74) Vertreter:

Meissner, Bolte & Partner GbR, 80538 München

(54) Bezeichnung: N-(ARYL/HETEROARYLACETYL)AMINOSÄUREESTER, DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN UND METHODEN ZUR INHIBIERUNG DER BETA-AMYLOIDFREISETZUNG UND/ODER DEREN SYNTHESE UNTER VERWENDUNG DIESER VERBINDUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, welche die Freisetzung von β -Amyloidpeptid und/oder dessen Synthese inhibieren und demzufolge bei der Behandlung der Alzheimer Krankheit einsetzbar sind. Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Verbindungen aufweisen, sowie Verfahren zum Inhibieren der Freisetzung von β -Amyloidpeptid.

Referenzen

[0002] Die nachstehenden Veröffentlichungen, Patente und Patentanmeldungen werden in der vorliegenden Anmeldung als hochgestellte Indizes zitiert:

¹ Glenner et al., "Alzheimer's Disease: Initial Report of the Purification and Characterization of a Novel Cerebrovascular Amyloid Protein", Biochem. Biophys. Res. Commun., 120:885–890 (1984).

² Glenner et al., "Polypeptide Marker for Alzheimer's Disease and its Use for Diagnosis", US-PS 4 666 829, erteilt 19. Mai 1987.

³ Selkoe, "The Molecular Pathology of Alzheimer's Disease", Neuron, 6:487–498 (1991).

⁴ Goate et al., "Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer's Disease", Nature, 349:704–706 (1990).

⁵ Chartier-Harlan et al., "Early-Onset Alzheimer's Disease Caused by Mutations at Codon 717 of the β -Amyloid Precursor Protein Gene", Nature, 353:844–846 (1989).

⁶ Murrell et al., "A Mutation in the Amyloid Precursor Protein Associated with Hereditary Alzheimer's Disease", Science, 254:97–99 (1991).

⁷ Mullan et al. "A Pathogenic Mutation for Probable Alzheimer's Disease in the APP Gene at the N-Terminus of β -Amyloid", Nature Genet., 1:345–347 (1992).

⁸ Schenk et al., "Methods and Compositions for the Detection of Soluble β -Amyloid Peptide", Internationale Patentanmeldung Nr. WO94/ 10569, veröffentlicht 11. Mai 1994.

⁹ Selkoe, "Amyloid Protein and Alzheimer's Disease", Scientific American, pp. 2–8, November 1991.

¹⁰ Losse et al., Tetrahedron, 27:1423–1434 (1971).

¹¹ Citron et al., "Mutation of the β -Amyloid Precursor Protein in Familial Alzheimer's Disease Increases β -Protein Production", Nature, 360:672–674 (1992).

¹² Hansen et al., "Reexamination and Further Development of a Precise and Rapid Dye Method for Measuring Cell Growth/Cell Kill", J. Immun. Meth., 119:203–210 (1989).

¹³ P. Seubert, Nature, (199") 359:325–327.

¹⁴ Johnson-Wood et al., PNAS USA (1997) 94:1550–1555.

¹⁵ Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993).

Stand der Technik

[0003] Die Alzheimer Krankheit (AD) ist eine degenerative Hirnerkrankung, die klinisch charakterisiert ist durch fortschreitenden Verlust des Gedächtnisses, des Erkennungsvermögens, des logischen Denkvermögens, des Urteilsvermögens und der emotionalen Stabilität und allmählich zu einem tiefgreifenden geistigen Verfall und schließlich zum Tod führt. Die AD ist eine sehr häufige Ursache des fortschreitenden geistigen Versagens (Demenz) bei alten Menschen, und man nimmt an, daß sie die vierhäufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten ist. Die AD ist weltweit bei Rassen und ethnischen Gruppen beobachtet worden und stellt ein großes derzeitiges und künftiges Problem der Gesundheit der Bevölkerung dar. Derzeit schätzt man, daß die Krankheit etwa zwei bis drei Millionen Menschen nur in den Vereinigten Staaten befällt. Bisher ist die AD unheilbar. Man kennt heute keine Behandlung, welche die AD wirksam verhindert oder ihre Symptome und ihren Verlauf umkehrt.

[0004] Die Gehirne von Menschen mit AD zeigen charakteristische Läsionen, die als senile Drusen (oder Amyloid-Drusen), Amyloidangiopathie (Amyloid lagert sich in Blutgefäßen ab) und Fädchenplaque bezeichnet werden. Eine große Zahl dieser Läsionen, speziell Amyloidplaque und Fädchenplaque, findet man im allgemeinen in verschiedenen Bereichen des menschlichen Gehirns, die für das Gedächtnis und die kognitive Funktion bei Patienten mit AD wichtig sind. Kleinere Mengen dieser Läsionen in einer stärker begrenzten anatomischen Verteilung findet man ferner im Gehirn der meisten alten Menschen, die nicht an klinischer AD leiden. Amyloidplaque und Amyloidangiopathie charakterisieren auch das Gehirn von Personen mit Trisomie 21

(Down-Syndrom) und HCHWA-D (erbliche Gehirnblutung mit amyloider Degeneration vom holländischen Typ [Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type]. Derzeit erfordert eine definitive Diagnose der AD gewöhnlich die Beobachtung der vorgenannten Läsionen im Hirngewebe von Patienten, die mit der Krankheit verstorben sind oder, selten, in kleinen Biopsieproben von Hirngewebe, das während eines invasiven neurochirurgischen Eingriffs entnommen wurde.

[0005] Der hauptsächliche chemische Bestandteil der Amyloidplaque und der Amyloidablagerungen in Gefäßen (Amyloidangiopathie), der für die AD und die anderen genannten Erkrankungen charakteristisch ist, ist Protein von ungefähr 4,2 kD aus ungefähr 39-43 Aminosäuren, das als das β -Amyloidpeptid (β AP) oder auch A β , A β P oder β /A4 bezeichnet wird. Das β -Amyloidpeptid wurde von Glenner et al.¹ erstmals ausgereinigt, und eine Teilaminosäuresequenz wurde gebildet. Der Isolationsvorgang und die Sequenzdaten für die ersten 28 Aminosäuren sind in US-PS 4 666 829² beschrieben.

[0006] Molekularbiologische und proteinchemische Analysen haben gezeigt, daß das β -Amyloidpeptid ein kleines Fragment eines viel größeren Vorläuferproteins (APP) ist, das normalerweise von Zellen in vielen Geweben der verschiedensten Tiere einschließlich des Menschen produziert wird. Die Kenntnis der Struktur des Gens, das für das APP codiert, hat gezeigt, daß das β -Amyloidpeptid als ein Peptidfragment entsteht, das durch Proteaseenzym(e) von APP abgespalten wird. Der genaue biochemische Mechanismus, durch den das β -Amyloidpeptidfragment von APP abgespalten und anschließend als Amyloidplaque in dem zerebralen Gewebe und in den Wandungen der zerebralen und meningealen Blutgefäße abgelagert wird, ist derzeit unbekannt.

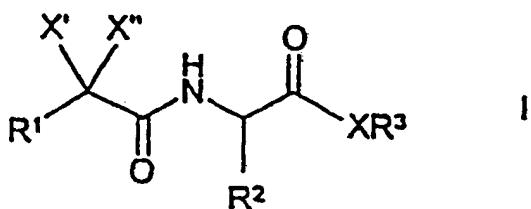
[0007] Mehrere Beweislinien deuten darauf hin, daß die fortschreitende zerebrale Ablagerung von β -Amyloidpeptid eine grundlegende Rolle bei der Pathogenese von AD spielt und kognitiven Symptomen um Jahre oder Jahrzehnte vorhergehen kann. Siehe beispielsweise Selkoe³. Die wichtigste Beweislinie ist die Entdeckung, daß Fehlsinn-DNA-Mutationen in der Aminosäure 717 der 770-Aminosäure-Isoform von APP bei betroffenen Mitgliedern, jedoch nicht bei nicht-betroffenen Mitgliedern mehrerer Familien mit einer genetisch bestimmten (familiären) Form von AD (Goate et al.⁴; Chartier-Harlan et al.⁵; und Murrell et al.⁶) zu finden sind, und dies wird als die schwedische Variante bezeichnet. Über eine Doppelmutation, die Lysin⁵⁹⁵-Methionin⁵⁹⁶ zu Asparagin⁵⁹⁵-Leucin⁵⁹⁶ (unter Bezugnahme auf die 695-Isoform) änderte und bei einer schwedischen Familie gefunden wurde, wurde 1992 (Mullan et al.⁷) berichtet. Genetische Kopplungsanalysen haben gezeigt, daß diese Mutationen sowie bestimmte andere Mutationen in dem APP-Gen die spezifische molekulare Ursache von AD bei den betroffenen Mitgliedern solcher Familien sind. Außerdem ist eine Mutation an der Aminosäure 693 der 770-Aminosäure-Isoform von APP als die Ursache der durch β -Amyloidpeptid-Ablagerung bedingten Erkrankung erkannt worden. HCHWA-D und eine Änderung von Alanin zu Glycin an der Aminosäure 692 scheinen einen Phänotyp zu verursachen, der bei manchen Patienten AD gleicht, jedoch bei anderen HCHWA-D gleicht. Die Entdeckung dieser und anderer Mutationen in APP in genetisch-basierten Fällen von AD beweisen, daß eine Änderung von APP und die anschließende Ablagerung seines β -Amyloidpeptid-Fragments AD verursachen kann.

[0008] Ungeachtet der Fortschritte, die im Hinblick auf das Verständnis der grundlegenden Mechanismen von AD und anderen mit β -Amyloidpeptid in Zusammenhang stehenden Krankheiten gemacht wurden, bleibt ein Bedürfnis zur Entwicklung von Verfahren und Zusammensetzungen für die Behandlung der Krankheit(en). Im Idealfall würden die Behandlungsmethoden auf Arzneistoffen basieren, die imstande sind, die Freisetzung von β -Amyloidpeptid und/oder seine Synthese in vivo zu inhibieren.

[0009] Aus EP 0 652 009 sind Aspartylprotease-Hemmer bekannt, welche die Produktion des β -Amyloidpeptids in Zellkulturen und in vivo inhibieren.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

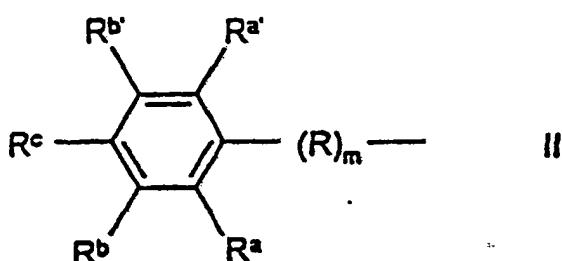
[0010] Die Erfindung richtet sich auf die Entdeckung einer Klasse von Verbindungen, welche die Freisetzung von β -Amyloidpeptid und/oder seine Synthese hemmen und somit nützlich sind bei der Verhinderung von AD bei Patienten, die AD-gefährdet sind, und/oder bei der Behandlung von Patienten mit AD, um eine weitere Verschlechterung ihres Zustands zu inhibieren. Dementsprechend sieht die Erfindung eine Verbindung der Formel I oder ein Gemisch aus Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Medikament vor, wobei Formel I ist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;

b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylenedioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und,

wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chloro sein; und

wobei R^a, R^{a'}, R^b, R^{b'} und R^c nicht sämtlich gleichzeitig Wasserstoff sind; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist, und

dann, wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluorme-

thyl)phenyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist.

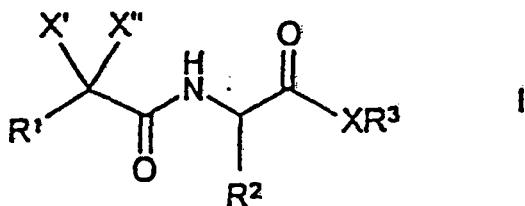
[0011] Überraschend sind die Substituenten an der Position 2 und/oder Position 6 der Phenylgruppe auf die oben angeführten begrenzt, und größere Substituenten außer den oben spezifisch benannten eliminieren die Fähigkeit der resultierenden Verbindungen, die Freisetzung des β-Amyloidpeptids und/oder seine Synthese zu inhibieren.

[0012] Daher ist die Erfindung in einem ihrer Aspekte auf die Verbindung der Formel I oder ein Gemisch aus Verbindungen der Formel I gemäß der obigen Beschreibung gerichtet, um die Freisetzung des β-Amyloidpeptids und/oder seine Synthese in einer Zelle zu hemmen.

[0013] Da die Erzeugung des β-Amyloidpeptids in vivo mit der Pathogenese von AD^{8,9} zusammenhängt, können die Verbindungen der Formel I auch im Zusammenhang mit einer pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt werden, um prophylaktisch und/oder therapeutisch die AD zu verhindern und/oder zu behandeln. Daher ist die Erfindung in einem anderen ihrer Aspekte auf die Verbindung der Formel I oder ein Gemisch aus Verbindungen der Formel I gemäß der obigen Beschreibung gerichtet, um den Beginn von AD bei einem Patienten zu verhindern, der ein Risiko zur Entwicklung der AD hat.

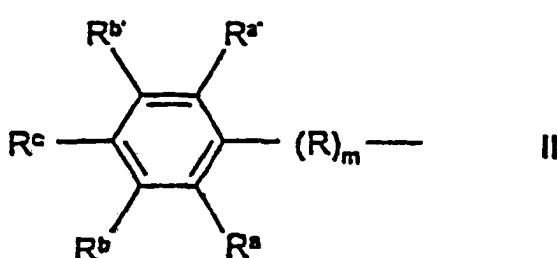
[0014] In noch einem anderen ihrer Verfahrensaspekte ist die vorliegende Erfindung auf die Verbindung der Formel I oder ein Gemisch aus Verbindungen gemäß der Formel I nach der obigen Beschreibung gerichtet, um einen Patienten mit AD zu behandeln und dadurch eine weitere Verschlechterung des Zustands dieses Patienten zu hemmen.

[0015] Die Erfindung gibt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung an, die einen pharmazeutisch inerten Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I aufweist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

- a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;
- b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b

und R^c verschmolzen sind, um einen Methylendioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chloro sein; und

wobei R^a, R^{a'}, R^b, R^{b'} und R^c nicht sämtlich gleichzeitig Wasserstoff sind; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

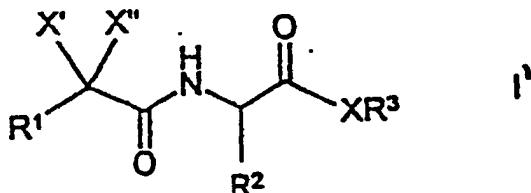
X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist, und

dann, wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thioxoadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist.

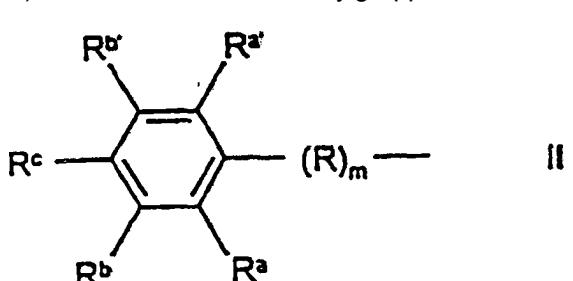
[0016] Die Erfindung sieht ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel I' oder eines Gemisches aus Verbindungen der Formel I' bei der Herstellung eines Medikaments zur Hemmung der Freisetzung von β-Amyloid und/oder seiner Synthese in einer Zelle, wobei Formel I' ist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Phenyl-(R)_m-, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;

b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und $R^{b'}$ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteraryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und $-C(O)R^4$, wobei R^4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylendioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder $R^{b'}$ und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder $R^{a'}$ auch Chloro sein; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R_m), das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und R^3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R^5 und R^6 jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteraryl, heterocyclischer Gruppe, $-NR^7R^8$ ausgewählt sind, wobei R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und $-COOR^9$ sind, wobei R^9 Alkyl ist, und wobei ferner R^5 und R^6 vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heterarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R^5 und R^6 sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heterarylgruppe zu bilden, R^{10} aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R^{10} Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R^5 und R^6 vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heterarylgruppe zu bilden, R^{10} eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R^1 Phenyl ist, $R^2-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH_3$ oder $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist,

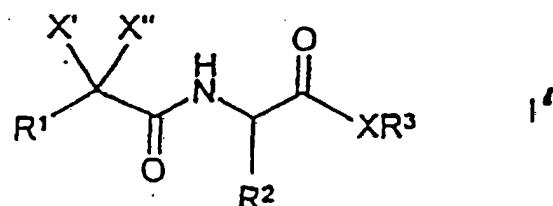
dann, wenn R^1 Phenyl ist, $R^3-CH_2CH(CH_3)_2$ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^2 nicht $-CH(CH_3)_2$ ist,

dann, wenn R^1 Pyrid-3-yl ist, R^2 Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist,

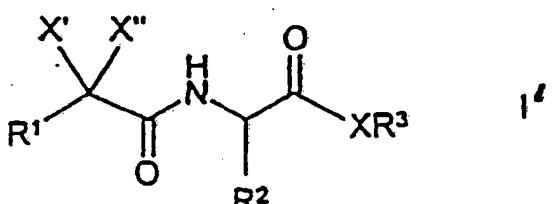
dann, wenn R^1 Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thioxadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R^2 Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist, und

dann, wenn R_1-CH_2 -Phenyl ist, $R^3-CH_2CH_3$ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^2 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist.

[0017] Die Erfindung sieht auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I' oder eines Gemisches aus Verbindungen der Formel I' bei der Herstellung eines Medikaments vor, das die Verbindung und einen pharmazeutisch inerten Träger aufweist, zum Hemmen des Beginns der Alzheimer Krankheit bei einem Patienten, bei dem das Risiko besteht, daß er die Alzheimer Krankheit entwickelt, wobei die Formel I' ist:



[0018] Die Erfindung sieht auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I' oder eines Gemisches aus Verbindungen der Formel I' bei der Herstellung eines Medikaments vor, das die Verbindung und einen pharmazeutisch inerten Träger aufweist, zum Hemmen einer weiteren Verschlechterung des Zustands eines Alzheimer-Patienten, wobei die Formel I' ist:



wobei die Formel I' wie oben definiert ist.

[0019] In der obigen Formel I oder Formel I' umfassen bevorzugte R¹ unsubstituierte Gruppen beispielsweise 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und dergleichen.

[0020] Bevorzugte R¹ substituierte Arylgruppen umfassen beispielsweise monosubstituierte Phenyle, die eine einzige Substitution an den 2-, 3- oder 4-Positionen haben, wobei jeder von den speziellen Substituenten durch die jeweiligen R^a/R^{a'}-, R^b/R^{b'}- und R^c-Gruppen bestimmt ist; disubstituierte Phenyle, die diejenigen umfassen, die zwei Substituenten an den 2,3-Positionen, 2,4-Positionen, 2,5-Positionen, 2,6-Positionen, 3,4-Positionen, 3,5-Positionen oder 3,6-Positionen haben, wobei jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a, R^{a'}, R^b, R^{b'} und R^c-Gruppen bestimmt ist; und trisubstituierte Phenyle, die drei Substituenten an den 2,3,4-Positionen, den 3,4,5-Positionen und den 3,4,6-Positionen haben, wobei wiederum jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a-, R^{a'}-, R^b-, R^{b'} und R^c-Gruppen bestimmt ist. Bevorzugt weisen die substituierten Phenylgruppen nicht mehr als 3 Substituenten auf.

[0021] Beispiele von substituierten Phenylen umfassen beispielsweise 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chorphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Thiomethoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl und 2,5-Difluorphenyl.

[0022] Bevorzugte R¹-Gruppen, die durch Phenyl-R-repräsentiert sind, umfassen beispielsweise Benzyl, 3-Phenylethyl, 4-Phenyl-n-propyl und dergleichen.

[0023] Bevorzugte R¹-Alkyl-, -Alkycloalkyl-, -Cycloalkyl- und -Cycloalkenylgruppen umfassen beispielsweise sec-Butyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclohex-1-enyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclobutyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-Cyclopentyl, -CH₂CH₂-Cyclopropyl, -CH₂CH₂-Cyclobutyl, -CH₂CH₂-Cyclohexyl und -CH₂CH₂-Cyclopentyl und dergleichen.

[0024] Bevorzugte R¹-Heteroaryle und substituierte Heteroaryle umfassen beispielsweise Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Benzothiazol-4-yl, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, Furan-2-yl, Benzofuran-2-yl, Benzo thiophen-3-yl, 2-Chlorthien-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, 2-(Phenylthio)thien-5-yl, 6-Methoxythiophen-2-yl, 3-Phenyl-1,2,4-thioxadiazol-5-yl und 2-Phenoxyazol-4-yl und dergleichen.

[0025] Bevorzugt ist R² aus der Gruppe ausgewählt, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Alkylalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkylthioalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht. Besonders bevorzugte R²-Substituenten umfassen beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, -CH₂CH₂SCH₃, Cyclohexyl und Phenyl.

[0026] Wenn X Sauerstoff ist, umfassen bevorzugte R³-Substituenten beispielsweise Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, Cyclopentyl, Allyl, iso-But-2-enyl, 3-Methylpentyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-(3-Tetrahydrofuranyl), -CH₂-Thien-2-yl, -CH₂(1-Methyl)cyclopropyl, -CH₂-Thien-3-yl, -CH₂-C(O)O-t-Butyl, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -2-Methylcyclopentyl, -Cyclohex-2-enyl, -CH[CH(CH₃)₂]COOCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)=CH₂ und -CH₂CH=C(CH₃)₂ und dergleichen.

[0027] Wenn X Schwefel ist, umfassen bevorzugte R³-Substituenten beispielsweise iso-But-2-enyl und iso-Butyl.

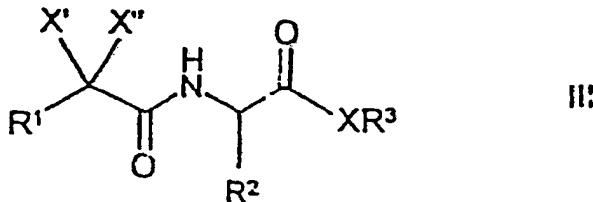
[0028] Besonders bevorzugte Verbindungen zur Verwendung als ein Medikament, zur Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments oder in Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen beispielsweise die folgenden, wobei die Stereochemie der R²-Gruppe (falls zutreffend) bevorzugt von der L-Aminosäure abgeleitet ist:

N-(Phenylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-(3-Phenylpropionyl)alanin-iso-Butylester
 N-(3-Methylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-([(4-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,4-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(1-Naphthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Naphthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester

N-(4-Phenylbutanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-(5-Phenylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 2-[(3,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Methoxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3,4-Methylendioxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Thien-3-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Hydroxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Naphthyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Benzothiazol-4-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Methylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Trifluormethylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Thienyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-(Phenylacetamido)buttersäure-iso-Butylester
 N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester
 N-(Phenylacetyl)methionin-iso-Butylester
 N-(Phenylacetyl)leucin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclopropylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-(1-Methylcyclopropyl)methylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylcyclopentylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylprop-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclohex-2-enylester
 N-[(2-Phenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylthiophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-4-[(2-Furyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzofuran-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzothiophen-3-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Chlor-5-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylisoxazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylthiothienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(6-Methoxybenzothiophen-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylloxazol-4-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-(Phenylacetyl)alanin(1-Methoxycarbonyl)-iso-Butylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-Ethylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-Ethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-(N,N-Dimethylamino)ethylester
 2-[(3,5-Dichlorphenyl)acetamido]hexylsäure-Methylester
 N-[(3,5-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclohexylacetyl)alanin-iso-Butylester

N-(Cyclopentylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-[Cyclohex-1-enyl]acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[3-Chlorphenyl]acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylthioester
 N-[2-Phenyl]-2-fluoracetyl]alanin-Ethylester
 N-(3,5-Difluorophenylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(3,5-Difluorophenylacetyl)phenylglycin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)alanin-Methylester; und
 N-[3-Nitrophenyl]acetyl)methionin-iso-Butylester.

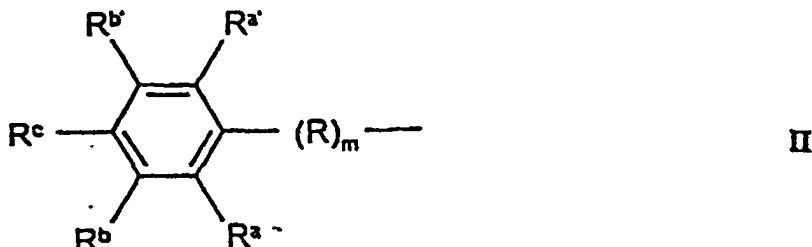
[0029] Ferner sieht die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der Formel III vor:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus

a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;

b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylenedioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chloro sein; und wobei R^a, R^{a'}, R^b, R^{b'} und R^c nicht sämtlich gleichzeitig Wasserstoff sind; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenyl-

gruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist,

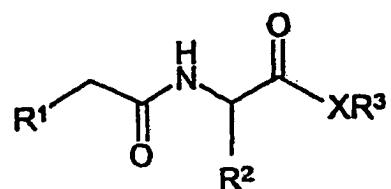
dann, wenn R¹ Butyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht Ethyl ist,

dann, wenn R¹ Methyl, -CH(CH₃)₂ oder Cyclohexyl ist, R²-CH(CH₃)₂ ist, X Sauerstoff ist, X' Wasserstoff ist und X" Hydroxyl ist, R³ nicht Methyl ist,

dann, wenn R¹ Ethyl oder C₆H₄CL-p ist, R² Phenyl, Methyl oder -CH(CH₃)₂ ist, X Sauerstoff ist, X' Wasserstoff ist und X" Fluor ist, R³ nicht Methyl ist, und

dann, wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist.

[0030] Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel III weisen diejenigen auf, die in der nachstehenden Formel IV angegeben sind:



IV

R^1	R^2	R^3	X
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,4-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
pyrid-3-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
1-naphthyl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-naphthyl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
-(CH ₂) ₂ -φ	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
-(CH ₂) ₃ -φ	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
pyrid-4-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,4-di-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CH ₃ O-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-NO ₂ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,4-methylene-dioxyphenyl-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O

R ¹	R ²	R ³	X
thien-3-yl	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-NO ₂ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-HO-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-naphthyl	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2,4-di-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-Br-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-F-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
benzothiazol-4-yl	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-CH ₃ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-F-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-F-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Br-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CF ₃ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
thien-2-yl	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ -cyclopropyl	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ -2-thienyl	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \end{array} $	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ -3-thienyl	O

R ¹	R ²	R ³	X
3-Cl-φ-	-CH ₃	-(2-CH ₃ -cyclopentyl)	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ C=CH ₂ CH ₃	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-cyclohex-2-enyl	O
2-phenyl-benzoxazol-5-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CH ₃ S-φ-furan-2-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
benzofuran-2-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
benzothien-3-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-chloro-thien-5-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-methyl-isoxazol-5-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-φ-S-thien-5-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
6-CH ₃ O-benzothiophen-2-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-φ-oxazol-4-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CH ₃ -φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2,5-di-F-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,5-di-F-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
thien-3-yl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-CH ₃ -φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-NO ₂ -φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O

R ¹	R ²	R ³	X
3,5-di-F-φ	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	O
3-NO ₂ -φ-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH ₃	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	O
3,5-di-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	O
3,5-di-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
cyclohexyl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
cyclopentyl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
cyclohex-1-enyl	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	S
3,5-di-F-φ-	-φ	-CH ₃	O
3,5-diF-φ	-φ	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
cyclopentyl	-φ	-CH ₃	O
cyclopentyl	-CH ₃	-CH ₃	O
cyclopropyl	-φ	-CH ₃	O
cyclopropyl	-CH ₃	-CH ₃	O
3-NO ₂ -φ	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O

[0031] Die Erfindung sieht ferner eine Verbindung vor, die ausgewählt ist aus N-(Phenylacetyl)alanin-iso-Butylester, N-(3-Phenylpropionyl)alanin-iso-Butylester, 2-(Phenylacetamido)buttersäure-iso-Butylester, N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester, N-(Phenylacetyl)methionin-iso-Butylester, N-(Phenylacetyl)leucin-iso-Butylester, N-(Phenylacetyl)alanin(1-Methoxycarbonyl)iso-Butylester und N-[(2-Phenyl)-2-fluoracetyl]alanin-Ethylester, den Verbindungen, die als Medikament zu verwenden sind, und pharmazeutischen Zusammensetzungen, die einen pharmazeutisch inerten Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge dieser Verbindungen aufweisen.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0032] Wie oben angegeben, betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, welche die Freisetzung von β-Amyloidpeptid und/oder seine Synthese hemmen und dementsprechend für die Behandlung der Alzheimer Krankheit nützlich sind. Bevor jedoch die Erfindung weiter im einzelnen erläutert wird, sollen die nachfolgenden Ausdrücke definiert werden.

Definitionen

[0033] Der Ausdruck "β-Amyloidpeptid" bezieht sich auf ein 39-43-Aminosäurepeptid, das ein Molekulargewicht von ungefähr 4,3 kD hat, wobei dieses Peptid im wesentlichen homolog zu der Form des Proteins ist, das von Glenner et al.¹ beschrieben wird, einschließlich Mutationen und posttranskriptionellen Modifikationen des normalen β-Amyloidpeptids. In welcher Form auch immer, das β-Amyloidpeptid ist ungefähr ein 39-43-Aminosäurefragment eines großen membranumspannenden Glykoproteins, das als das β-Amyloid-Vorläuferprotein (APP) bezeichnet wird. Seine 43-Aminosäuresequenz ist:

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-Nr.: 1)

oder eine dazu im wesentlichen homologe Sequenz.

[0034] "Alkyl" bezieht sich auf einwertige Alkylgruppen, die bevorzugt 1 bis 10 Kohlenstoffatome und stärker bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome haben. Dieser Ausdruck ist beispielhaft verdeutlicht durch Gruppen wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, n-Hexyl und dergleichen.

[0035] "Alkylen" bezieht sich auf zweiwertige Alkylengruppen, die bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatome und stärker bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome haben. Dieser Ausdruck wird beispielhaft verdeutlicht durch Gruppen wie Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂CH₂-), die Propylenisomeren (z. B. -CH₂CH₂CH₂- und -CH(CH₃)CH₂-) und dergleichen.

[0036] "Alkoxy" bezieht sich auf die Gruppe "Alkyl-O-", wobei Alkyl wie vorstehend definiert ist. Bevorzugte Alkoxygruppen umfassen beispielhaft Methyloxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert-Butoxy, sec-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexaoxy, 1,2-Dimethylbutoxy und dergleichen.

[0037] "Alkylalkoxy" bezieht sich auf die Gruppe "-Alkylen-O-alkyl", wobei Alkylen und Alkyl wie vorstehend definiert sind. Diese Gruppen umfassen beispielhaft Methylenmethoxy (-CH₂OCH₃), Ethylenmethoxy (-CH₂CH₂OCH₃), n-Propylen-iso-propoxy (-CH₂CH₂CH₂OCH(CH₃)₂), Methylen-tert-butoxy (-CH₂-O-C(CH₃)₃) und dergleichen.

[0038] "Alkylthioalkoxy" bezieht sich auf die Gruppe "-Alkylen-S-alkyl", wobei Alkylen und Alkyl wie oben definiert sind. Diese Gruppen umfassen beispielhaft Methylenthiomethoxy (-CH₂SCH₃), Ethylenenthiomethoxy (-CH₂CH₂SCH₃), n-Propylen-iso-thiopropoxy (-CH₂CH₂CH₂SCH(CH₃)₂), Methylen-tert-thiobutoxy (-CH₂SC(CH₃)₃) und dergleichen.

[0039] "Alkenyl" betrifft Alkenylgruppen, die bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatome und stärker bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome haben und wenigstens 1 und bevorzugt 1-2 Stellen Alkenyl-Nichtsättigungsstellen haben. Bevorzugte Alkenylgruppen umfassen Ethenyl(-CH=CH₂), n-Propenyl(-CH₂CH=CH₂), iso-Propenyl(-C(CH₃)=CH₂) und dergleichen.

[0040] "Alkynyl" bezieht sich auf Alkynylgruppen, die bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatome und stärker bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome und mindestens 1 und bevorzugt 1-2 Alkynyl-Nichtsättigungsstellen haben. Bevorzugte Alkynylgruppen umfassen Ethynyl(-C≡(CH), Propargyl(-CH₂C≡CH) und dergleichen.

[0041] "Acyl" bezieht sich auf die Gruppen Alkyl-C(O)-, Aryl-C(O)- und Hereroaryl-C(O)-, wobei Alkyl, Aryl und Heteroaryl wie hier definiert sind.

[0042] "Acylamino" bezieht sich auf die Gruppe -C(O)NRR, wobei jedes R für sich Wasserstoff oder Alkyl ist.

[0043] "Alkcycloalkyl" bezieht sich auf die Gruppe -Alkylen-Cycloalkyl, wobei Alkylen und Cycloalkyl wie hier definiert sind.

[0044] "Aminoacyl" bezieht sich auf die Gruppe -NRC(O)R, wobei jedes R für sich Wasserstoff oder Alkyl ist.

[0045] "Acyloxy" bezieht sich auf die Gruppen Alkyl-C(O)O-, Aryl-(C(O)O-, Heretoaryl-C(O)O- und heterocyclic-C(O)O, wobei Alkyl, Aryl, Hereroaryl und heterocyclische Gruppe wie hier definiert sind.

[0046] "Aryl" bezieht sich auf eine ungesättigte aromatische Carbonsäuregruppe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, die einen einzigen Ring (z. B. Phenyl) oder eine Vielzahl von kondensierten Ringen (z. B. Naphthyl oder Anthryl) hat. Bevorzugte Aryle umfassen Phenyl, Naphthyl und dergleichen.

[0047] Wenn nicht durch die Definition für den Arylsubstituenten eine andere Einschränkung gegeben ist, können solche Arylgruppen fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgenden besteht: Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkynyl, Amino, Aminoacyl, Aryl, Aryloxy, Carboxyl, Carboxylalkyl, Acylamino, Cyano, Halo, Nitro, Heteroaryl, Trihalomethyl, Thioalkoxy und dergleichen. Bevorzugte Substituenten umfassen Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy.

[0048] "Aryloxy" bezieht sich auf die Gruppe Aryl-O-, wobei die Arylgruppe wie oben definiert ist und fakultativ substituierte Arylgruppen ebenfalls gemäß der vorstehenden Definition aufweist.

[0049] "Carboxylalkyl" bezieht sich auf die Gruppe -C(O)O-Alkyl, wobei Alkyl wie hier definiert ist.

[0050] "Cycloalkyl" bezieht sich auf cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die einen einzigen cyclischen Ring oder eine Vielzahl von kondensierten Ringen haben, die fakultativ mit 1 bis 3 Alkylgruppen substituiert sein können. Solche Cycloalkylgruppen umfassen beispielsweise Einzelringstrukturen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclooctyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopentyl, 2-Methylcyclooctyl und dergleichen oder Vielfachringstrukturen wie Adamantanyl und dergleichen.

[0051] "Cycloalkenyl" bezieht sich auf cyclische Alkenylgruppen mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, die einen einzigen cyclischen Ring und wenigstens einen Punkt der inneren Nichtsättigung haben, der fakultativ mit 1 bis 3 Alkylgruppen substituiert sein kann. Beispiele von geeigneten Cycloalkenylgruppen umfassen beispielsweise Cyclobut-2-enyl, Cyclopent-3-enyl, Cyclooct-3-enyl und dergleichen.

[0052] "Halo" oder "Halogen" bezieht sich auf Fluoro, Chlоро, Bromo und Iodo und ist bevorzugt entweder Fluoro oder Chlоро.

[0053] "Heteroaryl" bezieht sich auf eine einwertige aromatische Gruppe von 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel innerhalb des Rings.

[0054] Wenn sonst keine Beschränkung durch die Definition für den Heteroarylsubstituenten besteht, können solche Heteroarylgruppen fakultativ substituiert sein mit 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Heteroaryl, Thioalkoxy, Thioaryloxy. Solche Heteroarylgruppen können einen einzigen Ring (z. B. Pyridyl oder Furyl) oder eine Vielzahl von kondensierten Ringen (z. B. Indolizinyl oder Benzothienyl) haben. Bevorzugte Heteroaryl umfassen Pyridyl und Furyl.

[0055] "Heterocyclus" oder "heterocyclisch" bezieht sich auf eine einwertige (d. h. ein Anlagerungspunkt) gesättigte oder ungesättigte Gruppe, die einen einzigen Ring oder eine Vielzahl von kondensierten Ringen hat, mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, innerhalb des Rings.

[0056] Wenn keine anderweitige Beschränkung durch die Definition für den heterocyclischen Substituenten besteht, können solche heterocyclischen Gruppen fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Heteroaryl, Thioalkoxy, Thioaryloxy und dergleichen besteht. Solche heterocyclischen Gruppen können einen Einzelring (z. B. Piperidinyl oder Tetrahydrofuryl) oder eine Vielzahl von kondensierten Ringen (z. B. Indolinyl, Dihydrobenzofuran oder Chinuclidinyl) haben. Bevorzugtes heterocyclische Gruppen umfassen Piperidinyl, Pyrrolidinyl und Tetrahydrofuryl.

[0057] Beispiele von heterocyclischen Gruppen und Heteroarylen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Furan, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Benzothiazol, Benzofuran, Benzothiophen, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indolizin, Isoindol, Indol, Indazol, Purin, Chinolizin, Isochinolin, Chinolin, Phthalazin, Naphthylpyridin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Carbzol, Carbolin, Phenanthridin, Acridin, Phenanthrolin, Isothiazol, Phenazin, Isoazon, Phenoxazin, Phenothiazin, Imidazolidin, Imidazolin, Pipericidin, Piperazin, Pyrrolidin, Indolin und dergleichen.

[0058] "Thiol" bezieht sich auf die Gruppe -SH.

[0059] "Thioalkoxy" bezieht sich auf die Gruppen -S-Alkyl, wobei Alkyl wie vorliegend definiert ist.

[0060] "Thioaryloxy" bezieht sich auf die Gruppe Aryl-S-, wobei die Arylgruppe wie oben definiert ist und fakultativ substituierte Arylgruppen wie ebenfalls oben definiert aufweist.

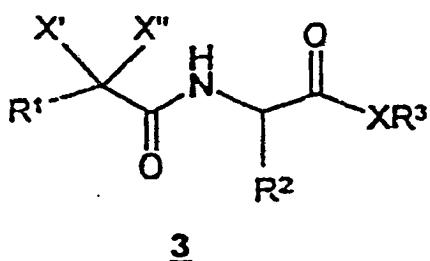
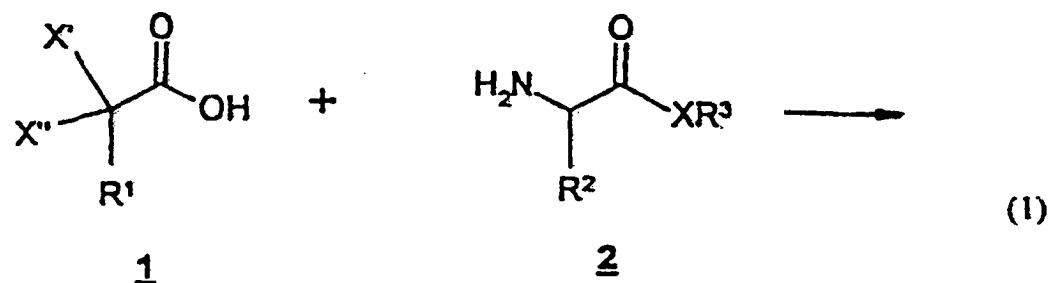
[0061] "Thioheteroaryloxy" bezieht sich auf die Gruppe Heteroaryl-S-, wobei die Heteroarylgruppe wie oben definiert ist und fakultativ substituierte Arylgruppe ebenfalls wie oben definiert aufweist.

[0062] "Pharmazeutisch akzeptables Salz" bezieht sich auf pharmazeutisch akzeptable Salze einer Verbindung der Formel I, wobei diese Salze von einer Vielzahl von organischen und anorganischen Gegenionen abgeleitet sind, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, und nur beispielsweise umfassen: Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Ammonium, Tetraalkylammonium und dergleichen; und dann, wenn das Molekül eine basische Funktionalität aufweist, Salze von organischen oder anorganischen Säuren wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Tartrat, Mesylat, Acetat, Maleat, Oxalat und dergleichen.

Herstellung von Verbindungen

[0063] Die Verbindungen der obigen Formel I werden ohne weiteres auf verschiedenen divergenten synthetischen Routen hergestellt, wobei die spezielle Route ausgewählt wird in bezug auf die Einfachheit der Herstellung der Verbindung, der kommerziellen Verfügbarkeit von Ausgangsmaterialien und dergleichen.

[0064] Ein erstes synthetisches Verfahren umfaßt das herkömmliche Koppeln eines Essigsäurederivats mit einem primären Amin einer veresterten Aminosäure, wie in Reaktion (1) gezeigt ist:



wobei R^1 , R^2 , R^3 , X , X' und X'' wie oben definiert sind.

[0065] Reaktion (1) umfaßt nur das Koppeln eines geeigneten Essigsäurederivats 1 mit dem primären Amin des Aminosäureesters 2 unter Bedingungen, die zu dem N-Acetyl derivat 3 führen. Diese Reaktion wird herkömmlich bei der Peptidsynthese ausgeführt, und synthetische Verfahren, die hier angewandt werden, können auch dazu verwendet werden, die N-Acetylaminosäureester 3 der Erfindung herzustellen. Beispielsweise können zur Vereinfachung der Kopplung wohlbekannte Kopplungsreagenzien wie Carbodiimide oder BOP (Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat) mit oder ohne den Einsatz wohlbekannter Additive wie N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol usw. eingesetzt werden. Die Reaktion wird konventionell in einem inerten aprotischen Verdünnungsmittel wie Dimethylformamid, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Tetrahydrofuran und dergleichen ausgeführt. Alternativ kann das Säurehalogenid der Verbindung 1 in Reaktion (1) eingesetzt werden, und in diesem Fall wird es typischerweise in Anwesenheit einer geeigneten Base eingesetzt, um die während der Reaktion erzeugte Säure auszutreiben. Geeignete Basen umfassen beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin und dergleichen.

[0066] Reaktion (1) läuft bevorzugt bei ungefähr 0 °C bis ungefähr 60 °C ab bis zur Beendigung der Umsetzung, die typischerweise innerhalb von 1 bis ungefähr 24 h stattfindet. Bei Beendigung der Umsetzung wird N-Acetylaminosäureester 3 mit herkömmlichen Methoden wiedergewonnen, die Ausfällen, Chromatographie, Filtration und dergleichen umfassen.

[0067] In der Reaktion (1) ist jedes der Reagenzien (Essigsäurederivat 1 und Aminosäureester 2) in der Tech-

nik wohlbekannt, wobei von jedem jeweils eine Vielzahl handelsüblich ist.

[0068] Alternativ kann die oben in Reaktion (1) beschriebene Synthese an der Aminosäure ($\text{XR}^3 = \text{OH}$) durchgeführt werden, und anschließend an die oben beschriebene Bildung von N-Acetyl wird dann die Carbonsäure entweder mit dem Alkohol (HOR^3) oder dem Thioalkohol (HSR^3) unter herkömmlichen Bedingungen verestert zur Bildung des N-Acetylaminosäureesters 3, der eine Verbindung der Formel I ist. Beispielsweise können Veresterungsvorgänge für R^3 -Gruppen, die eine Estergruppe enthalten, unter Anwendung der Methoden von Losse et al.¹⁰ erreicht werden.

[0069] Bei noch einer anderen Ausführungsform können herkömmliche Umesterungstechniken angewandt werden, um eine Vielzahl von verschiedenen Estergruppen an den N-Acetylaminosäureestern 3 herzustellen. In der Technik sind zahlreiche Verfahrensweisen bekannt, um eine Umesterung auszuführen, und jede Technik ersetzt nur die $-\text{OR}^3$ -Gruppe an dem Ester des N-Acetylaminosäureesters 3 durch eine andere $-\text{OR}'^3/\text{-SR}^3$ Gruppe, die von dem entsprechenden Alkohol (d. h. HOR^3) oder Thioalkohol (d. h. HSR^3) abgeleitet ist, und in einigen Fällen wird ein Katalysator wie Titan(IV)-iso-Propoxid eingesetzt, um den Abschluß der Reaktion zu erleichtern. Bei einem Verfahren wird der Alkohol HOR^3 oder Thioalkohol HSR^3 zuerst mit Natriumhydrid in einem geeigneten Verdünner wie etwa Toluol aufbereitet, um das entsprechende Natriumalkoxid oder Thioalkoxid zu bilden, das dann eingesetzt wird, um die Umesterung mit dem N-Acetylaminosäureester 3 zu bewirken. Die Effizienz dieses Verfahrens macht es besonders gut brauchbar für hochsiedende und/oder teure Alkohole.

[0070] Bei einem anderen Umesterungsverfahren wird der umzuesternde N-Acetylaminosäureester 3 in einen großen Überschuß des Alkohols oder Thioalkohols eingebracht, wodurch die Umesterung bewirkt wird. Eine katalytische Menge Natriumhydrid wird dann hinzugefügt, und die Reaktion läuft unter herkömmlichen Bedingungen rasch ab, um das gewünschte umgeesterte Produkt zu liefern. Da dieses Protokoll den Einsatz eines großen Überschusses an Alkohol oder Thioalkohol erfordert, ist dieses Verfahren besonders nützlich, wenn der Alkohol billig ist.

[0071] Die Umesterung stellt ein einfaches Mittel dar, um eine Vielzahl von R^3 -Substituenten an den Verbindungen der obigen Formel I zu ermöglichen. In allen Fällen sind die Alkohole und Thioalkohole, die zur Umesterung eingesetzt werden, im Stand der Technik wohlbekannt, und eine erhebliche Anzahl davon ist handelsüblich.

[0072] Andere Methoden zum Herstellen der Ester der vorliegenden Erfindung hydrolysierten beispielsweise den Ester zuerst zur freien Säure, gefolgt von O-Alkylierung mit einer Halo- R^3 -Gruppe in Anwesenheit einer Base wie etwa Kaliumcarbonat.

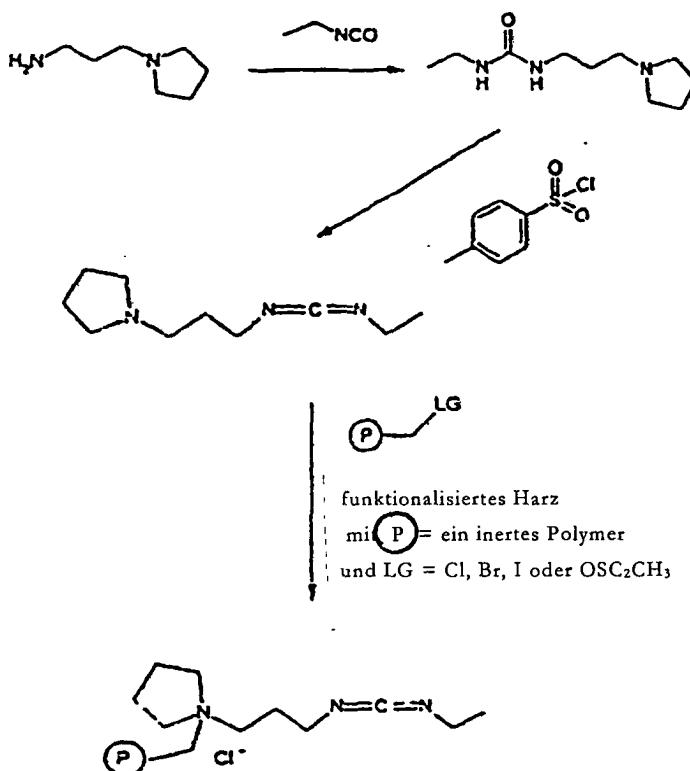
[0073] Die hier beschriebenen Verbindungen können auch durch Verwendung von polymergestützten Formen von Carbodiimid-Peptid-Kopplungsreagenzien hergestellt werden. Eine polymergestützte Form beispielsweise von EDC ist beschrieben worden (Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993))¹⁵. Außerdem sind ein neues Carbodiimid-Kopplungsreagenz PEPC und seine entsprechenden polymergestützten Formen entdeckt worden und für die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sehr nützlich.

[0074] Polymere, die zum Gebrauch bei der Herstellung eines polymergestützten Kopplungsreagenzes geeignet sind, sind entweder handelsüblich oder können durch Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann auf dem Gebiet der Polymere wohlbekannt sind. Ein geeignetes Polymer muß anhängende Nebenketten besitzen, die Anteile tragen, die mit dem endständigen Amin des Carbodiimids reaktionsfähig sind. Solche reaktionsfähigen Anteile umfassen Chloro, Bromo, Iodo und Methansulfonyl. Bevorzugt ist der reaktionsfähige Anteil eine Chloromethylgruppe. Außerdem muß das Grundgerüst des Polymers sowohl in bezug auf das Carbodiimid als auch die Reaktionsbedingungen inert sein, unter denen die letztendlichen Polymergebundenen Kopplungsreagenzien eingesetzt werden.

[0075] Bestimmte hydroxymethylierte Harze können zu chlormethylierten Harzen umgewandelt werden, die für die Herstellung von polymergestützten Kopplungsreagenzien nützlich sind. Beispiele dieser hydroxylierten Harze umfassen das 4-Hydroxymethyl-Phenylacetamidomethylharz (Pam-Harz) und das 4-Benzoyloxybenzylalkoholharz (Wang-Harz), zu erhalten von Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky, USA (siehe Advanced Chemtech 1993-1994 Katalog, S. 115). Die Hydroxymethylgruppen dieser Harze können zu den gewünschten Chlormethylgruppen durch eines einer Reihe von Verfahren umgewandelt werden, die dem Fachmann wohlbekannt sind.

[0076] Bevorzugte Harze sind die chlormethylierten Styrol-/Divinylbenzol-Harze wegen ihrer leichten indus-

triellen Verfügbarkeit. Wie der Name sagt, sind diese Harze bereits chlormethyliert und erfordern vor dem Einsatz keine chemische Modifizierung. Diese Harze sind in der Industrie als Merrifield's Harze bekannt und von Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA erhältlich (siehe Aldrich 1994-1995 Katalog, S. 899). Methoden zur Herstellung von PEPC und seinen polymergestützte Formen sind in dem folgenden Schema umrissen.



[0077] Solche Verfahren sind im einzelnen in der vorläufigen [provisional] US-Patentanmeldung 60/019,790, angemeldet am 14. Juni 1996, beschrieben, die hier summarisch eingeführt wird. Kurz gesagt, wird PEPC hergestellt, indem zuerst Ethylisocyanat mit 1-(3-Aminopropyl)pyrrolidin umgesetzt wird. Der resultierende Harnstoff wird mit 4-Tolusulfonylchlorid aufbereitet, um PEPC zu ergeben. Die polymergestützte Form wird hergestellt durch Umsetzen von PEPC mit einem geeigneten Harz unter Standardbedingungen, um das gewünschte Reagenz zu erhalten.

[0078] Die Carbonsäurekopplungsreaktionen, welche diese Reagenzien verwenden, werden ungefähr bei Umgebungstemperatur bis ungefähr 45 °C für ungefähr 3 bis 120 h durchgeführt. Typischerweise kann das Produkt isoliert werden, indem die Reaktion mit CHCl_3 gewaschen wird und die verbleibenden organischen Substanzen unter reduziertem Druck eingeengt werden. Wie weiter oben erörtert wurde, ist die Isolierung von Produkten aus Reaktionen, bei denen ein polymergebundenes Reagenz eingesetzt wurde, außerordentlich vereinfacht und verlangt nur die Filtration des Reaktionsgemisches und anschließend die Einengung des Filtrats unter reduziertem Druck.

[0079] Noch weitere Verfahren für die Herstellung von Estern sind in den folgenden Beispielen angeführt.

[0080] Bei diesen Syntheseverfahren kann das Ausgangsmaterial ein Chiralitätszentrum (z. B. Alanin) enthalten, und wenn ein racemisches Ausgangsmaterial verwendet wird, ist das resultierende Produkt ein Gemisch von R,S-Enantiomeren. Alternativ kann ein chirales Isomer des Ausgangsmaterials verwendet werden, und wenn das angewandte Reaktionsprotokoll dieses Ausgangsmaterial nicht racemisiert, wird ein chirales Produkt erhalten. Solche Reaktionsprotokolle können die Inversion des Chiralitätszentrums während der Synthese umfassen.

[0081] Wenn nichts anderes gesagt wird, sind daher die Produkte der vorliegenden Erfindung ein Gemisch von R,S-Enantiomeren. Wenn ein chirales Produkt gewünscht wird, entspricht jedoch das chirale Produkt bevorzugt dem L-Aminosäureabkömmling. Alternativ können chirale Produkte mittels Reinigungsmethoden erhalten werden, bei denen Enantiomere von einem R,S-Gemisch getrennt werden, um das eine oder das andere Stereoisomere zu erhalten. Solche Verfahrensweisen sind in der Technik wohlbekannt.

Pharmazeutische Formulierungen

[0082] Bei Verwendung als Pharmazeutika werden die Verbindungen der Formel I gewöhnlich in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Diese Verbindungen können auf einer Vielzahl von Routen verabreicht werden, etwa oral, rektal, transkutan, subkutan, intravenös, intramuskulär und intranasal. Diese Verbindungen sind sowohl als injizierbare als auch als orale Zusammensetzungen wirksam. Solche Zusammensetzungen werden auf eine Weise hergestellt, die in der Arzneimittelindustrie wohlbekannt ist, und weisen wenigstens eine aktive Verbindung auf.

[0083] Die vorliegende Erfindung weist außerdem pharmazeutische Zusammensetzungen auf, die als den wirksamen Bestandteil eine oder mehrere der Verbindungen der obigen Formel I in Verbindung mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern enthalten. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung wird der aktive Bestandteil gewöhnlich mit einem Arzneimittelträger vermischt, durch einen Arzneimittelträger verdünnt oder in einen solchen Träger eingeschlossen, was in Form einer Kapsel, eines Beutels, eines Papiers oder eines anderen Behälters sein kann. Wenn der Arzneimittelträger ein Verdünnungsmittel ist, kann es sich um ein festes, halbfestes oder flüssiges Material handeln, das als Vehikel, Träger oder Medium für den wirksamen Bestandteil dient. Somit können die Zusammensetzungen in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Pastillen, Beuteln, Säckchen, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Salben, die beispielsweise bis zu 10 Gew.-% der wirksamen Verbindung aufweisen, weichen oder harten Gelatinekapseln, Suppositorien, sterilen injizierbaren Lösungen und sterilen abgepackten Pulvern vorliegen.

[0084] Bei der Herstellung einer Formulierung kann es notwendig sein, die wirksame Verbindung zu vermahlen, um die geeignete Teilchengröße zu erhalten, bevor sie mit den anderen Bestandteilen vereinigt wird. Wenn die wirksame Verbindung im wesentlichen unlöslich ist, wird sie gewöhnlich auf eine Teilchengröße von kleiner 200 mesh vermahlen. Wenn die wirksame Verbindung im wesentlichen wasserlöslich ist, wird die Teilchengröße normalerweise durch Vermahlen so eingestellt, daß eine im wesentlichen gleichförmige Verteilung in der Formulierung erhalten wird, z. B. ungefähr 40 mesh.

[0085] Einige Beispiele von geeigneten Arzneimittelträgern umfassen Laktose, Dextrose, Sacharose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Gummiarabikum, Calciumphosphat, Alginat, Tragant, Gelatine, Calciumsilikat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, steriles Wasser, Sirup und Methylcellulose. Die Formulierungen können zusätzlich aufweisen: Schmierstoffe wie Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl; Netzmittel; Emulgatoren und Suspensionsmittel; Konservierungsmittel wie Methyl- und Propylhydroxybenzoate; Süßungsmittel; und Geschmacksstoffe. Die Zusammensetzungen der Erfindung können so formuliert werden, daß eine rasche, eine lang anhaltende oder eine verzögerte Abgabe des wirksamen Bestandteils nach Verabreichung an den Patienten durch Anwendung von bekannten Verfahrensweisen erreicht wird.

[0086] Die Zusammensetzungen sind bevorzugt in Dosiseinheitsform formuliert, wobei jede Dosis ungefähr 5 bis ungefähr 100 mg, gewöhnlich ungefähr 10 bis ungefähr 30 mg des wirksamen Bestandteils enthält. Der Ausdruck "Dosiseinheitsform" bezieht sich auf physisch diskrete Einheiten, die als Einheitsdosis für Menschen und andere Säuger geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge des wirksamen Materials enthält, die so berechnet ist, daß die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird, und zwar in Verbindung mit einem geeigneten pharmazeutischen Arzneimittelträger. Bevorzugt wird die Verbindung der obigen Formel I in nicht mehr als ungefähr 20 Gew.-% der pharmazeutischen Zusammensetzung, stärker bevorzugt nicht mehr als ungefähr 15 Gew.-%, Rest pharmazeutisch inerte(r) Träger, verwendet.

[0087] Die wirksame Verbindung ist über einen großen Dosisbereich wirkungsvoll und wird im allgemeinen in einer pharmazeutisch wirksamen Menge verabreicht. Es versteht sich jedoch, daß die tatsächlich verabreichte Menge der Verbindung von einem Arzt unter Berücksichtigung der relevanten Umstände bestimmt wird, was den zu behandelnden Zustand, die gewählte Verabreichungsroute, die tatsächliche verabreichte Verbindung, Alter, Gewicht und Reaktionsvermögen des einzelnen Patienten, die Schwere der Symptome des Patienten und dergleichen umfaßt.

[0088] Zum Herstellen von festen Zusammensetzungen wie Tabletten wird der wirksame Hauptbestandteile mit einem pharmazeutischen Träger vermischt unter Bildung einer festen Vorformulierungs-Zusammensetzung, die ein homogenes Gemisch einer Verbindung der vorliegenden Erfindung enthält. Wenn diese Vorformulierungs-Zusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, so bedeutet dies, daß der wirksame Bestandteil durch die gesamte Zusammensetzung gleichmäßig verteilt ist, so daß die Zusammensetzung leicht in gleich wirksame Einheitsdosisformen wie Tabletten, Pillen und Kapseln unterteilt werden kann. Diese feste

Vorformulierung wird dann in Einheitsdosisformen der oben beschriebenen Art aufgeteilt, die beispielsweise 0,1 bis ungefähr 500 mg des wirksamen Bestandteils der vorliegenden Erfindung enthalten.

[0089] Die Tabletten oder Pillen der vorliegenden Erfindung können überzogen oder anderweitig kompondiert sein, um eine Dosisform zu erhalten, die den Vorteil einer Langzeitwirkung bietet. Beispielsweise kann die Tablette oder Pille eine innere Dosis und eine äußere Dosiskomponente sein, wobei die letztere in Form einer Umhüllung über der ersteren vorhanden ist. Die beiden Komponenten können durch eine enterische Schicht getrennt sein, die der Auflösung im Magen standhält und der inneren Komponente erlaubt, intakt in das Duodenum zu gelangen oder mit Verzögerung freigesetzt zu werden. Viele verschiedene Stoffe können für solche enterischen Schichten oder Überzüge verwendet werden, wobei diese Stoffe eine Reihe von polymeren Säuren und Gemischen von polymeren Säuren mit Stoffen wie Shellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat umfassen.

[0090] Die flüssigen Formen, in denen die neuen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder Injektion enthalten sein können, umfassen wäßrige Lösungen, geeignete aromatisierte Sirupe, wäßrige oder ölige Suspensionen sowie aromatisierte Emulsionen mit Speiseölen wie etwa Maisöl, Baumwollsamenöl, Sesamöl, Kokosöl oder Erdnußöl sowie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel.

[0091] Zusammensetzungen zur Inhalation oder Insufflation umfassen Lösungen und Suspensionen in pharmazeutisch akzeptablen wäßrigen oder organischen Lösungsmitteln oder Gemischen davon sowie Pulver. Die flüssigen oder festen Zusammensetzungen können geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger enthalten, die weiter oben beschrieben sind. Bevorzugt werden die Zusammensetzungen auf dem oralen oder nasalen Atemweg zur Erzielung eines lokalen oder systemischen Effekts verabreicht. Zusammensetzungen in bevorzugt pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmitteln können durch Verwendung inerter Gase vernebelt werden. Vernebelte Lösungen können direkt aus der Vernebelungsvorrichtung inhaliert werden, oder die Vernebelungsvorrichtung kann an einer Mundschutzmaske oder einer intermittierend arbeitenden Beatmungsmaschine mit positivem Druck angebracht sein. Lösungs-, Suspensions- oder Pulverzusammensetzungen können bevorzugt oral oder nasal aus Vorrichtungen verabreicht werden, welche die Formulierung auf geeignete Weise abgeben.

[0092] Die nachstehenden Formulierungsbeispiele verdeutlichen repräsentative pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung.

Formulierungsbeispiel 1

[0093] Es werden harte Gelatinekapseln hergestellt, welche die folgenden Bestandteile enthalten:

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
wirksamer Bestandteil	30,0
Stärke	305,0
Magnesiumstearat	5,0

[0094] Die vorstehenden Bestandteile werden vermischt und in Mengen von jeweils 340 mg in harte Gelatinekapseln abgefüllt.

Formulierungsbeispiel 2

[0095] Eine Tablettenformulierung wird hergestellt unter Verwendung der nachstehenden Bestandteile:

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
wirksamer Bestandteil	25,0
mikrokristalline Cellulose	200,0
kolloidales Siliciumdioxid	10,0
Stearinsäure	5,0

[0096] Die Komponenten werden vermischt und komprimiert zur Bildung von Tabletten, deren jede 240 mg wiegt.

Formulierungsbeispiel 3

[0097] Eine Trockenpulver-Inhalierformulierung wird hergestellt, welche die folgenden Bestandteile enthält:

Bestandteil	Gewichts-%
wirksamer Bestandteil	5
Laktose	95

[0098] Der wirksame Bestandteil wird mit der Laktose vermischt, und das Gemisch wird einer Trockenpulver-Inhalievorrichtung zugefügt.

Formulierungsbeispiel 4

[0099] Tabletten, die jeweils 30 mg wirksamen Bestandteil enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
aktiver Bestandteil	30,0 mg
Stärke	45,0 mg
mikrokristalline Cellulose	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10 % Lösung in sterilem Wasser)	4,0 mg
Natriumcarboxymethyl-Stärke	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Talkum	0,1 mg
Gesamt	120 mg

[0100] Der aktive Bestandteil, Stärke und Cellulose werden durch ein US-Sieb Mesh Nr. 20 gesiebt und gründlich vermischt. Die Lösung von Polyvinylpyrrolidon wird mit den resultierenden Pulvern vermischt, die dann durch ein US-Sieb 16 Mesh gesiebt werden. Das so erzeugte Granulat wird bei 50 bis 60 °C getrocknet und durch ein US-Sieb Mesh 16 gesiebt. Die Natriumcarboxymethyl-Stärke, Magnesiumstearat und Talkum, die vorher durch ein US-Sieb Mesh 30 gesiebt worden waren, werden dann dem Granulat zugefügt, das nach dem Vermischen auf einer Tablettiermaschine komprimiert wird und Tabletten ergibt, die jeweils 120 mg wiegen.

Formulierungsbeispiel 5

[0101] Kapseln, die jeweils 40 mg Medikament enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
wirksamer Bestandteil	40,0 mg
Stärke	109,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Gesamt	150,0 mg

[0102] Der aktive Bestandteil, Stärke und Magnesiumstearat werden vermischt, durch ein US-Sieb Mesh 20 gesiebt und in harte Gelatinekapseln in Mengen von 150 mg abgefüllt.

Formulierungsbeispiel 6

[0103] Suppositorien, die jeweils 25 mg wirksamen Bestandteil enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge
aktiver Bestandteil	25 mg
gesättigte Fettsäureglyzeride auf	2000 mg

[0104] Der aktive Bestandteil wird durch ein US-Sieb Mesh 60 gesiebt und in den vorher geschmolzenen gesättigten Fettsäureglyzeriden suspendiert unter Anwendung der kleinsten erforderlichen Wärmemenge. Das Gemisch wird dann in eine Suppositorienform mit einer Nennkapazität von 2,0 g gegossen, und man lässt es abkühlen.

Formulierungsbeispiel 7

[0105] Suspensionen, die jeweils 50 mg Medikament pro 5,0-ml-Dosis enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge
wirksamer Bestandteil	50,0 mg
Xanthangummi	4,0 mg
Natriumcarboxymethylcellulose (11 %)	50,0 mg
mikrokristalline Cellulose (89 %)	
Saccharose	1,75 g
Natriumbenzoat	10,0 mg
Geschmacks- und Farbstoffe	q.v.
gereinigtes Wasser auf	5,0 ml

[0106] Der wirksame Bestandteil, Saccharose und Xanthangummi werden vermischt, durch ein US-Sieb Mesh 10 passiert und dann mit einer vorher hergestellten Lösung aus der mikrokristallinen Cellulose und der Natriumcarboxymethylcellulose in Wasser vermischt. Das Natriumbenzoat, Geschmacks- und Farbstoffe werden mit etwas von dem Wasser verdünnt und unter Rühren hinzugefügt. Dann wird ausreichend Wasser zugegeben, um das erforderliche Volumen zu produzieren.

Formulierungsbeispiel 8

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
wirksamer Bestandteil	15,0 mg
Stärke	407,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
Gesamt	425,0 mg

[0107] Der wirksame Bestandteil, Stärke und Magnesiumstearat werden vermischt, durch ein US-Sieb Mesh 20 passiert und in Mengen von 425,0 mg in harte Gelatinekapseln abgefüllt.

Formulierungsbeispiel 9

[0108] Eine subkutane Formulierung kann wie folgt hergestellt werden:

Bestandteil	Menge
wirksamer Bestandteil	5,0 mg
Maisöl	1,0 ml

Formulierungsbeispiel 10

[0109] Eine topische Formulierung kann wie folgt hergestellt werden:

Bestandteil	Menge
wirksamer Bestandteil	1–10 g
Emulgierwachs	30 g
Flüssigparaffin	20 g
weißes Weichparaffin auf	100 g

[0110] Das weiße Weichparaffin wird erwärmt, bis es schmilzt. Das Flüssigparaffin und das Emulgierwachs werden eingebracht und gerührt, bis sie gelöst sind. Der wirksame Bestandteil wird zugefügt, und das Rühren wird fortgesetzt, bis alles verteilt ist. Das Gemisch wird dann abgekühlt, bis es fest ist.

[0111] Eine weitere bevorzugte Formulierung, die bei den Methoden der vorliegenden Erfindung angewandt wird, verwendet transkutane Abgabeeinrichtungen ("Pflaster"). Diese transkutanen Pflaster können verwendet werden, um eine kontinuierliche oder diskontinuierliche Infusion der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in kontrollierten Mengen zu erreichen. Der Aufbau und die Verwendung von transkutatenen Pflastern für die Abgabe pharmazeutischer Mittel ist auf dem Gebiet wohlbekannt. Ein solches implantierbares Abgabesystem, das für den Transport biologischer Faktoren zu bestimmten anatomischen Bereichen des Körpers verwendet wird, ist in US-PS 5 011 472 beschrieben, die hier summarisch eingeführt wird.

[0112] Indirekte Techniken, die im allgemeinen bevorzugt werden, umfassen gewöhnlich die Formulierung der Zusammensetzungen zum Erhalt der Arzneistoffverzögerung durch die Umwandlung hydrophiler Arzneistoffe in lipidlösliche Arzneistoffe. Die Verzögerung wird im allgemeinen erreicht durch die Blockierung der Hydroxy-, Carbonyl-, Sulfat- und primären Amingruppen, die an dem Arzneistoff anwesend sind, um den Arzneistoff stärker lipidöslich und für den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke geeignet zu machen. Alternativ kann die Abgabe hydrophiler Arzneistoffe durch die intraarterielle Infusion von hypertonischen Lösungen verbessert werden, die die Blut-Hirn-Schranke kurzzeitig öffnen können.

[0113] Andere geeignete Formulierungen zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung findet man in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

Einsetzbarkeit

[0114] Die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung sind einsetzbar zum Hemmen der β -Amyloidpeptid-Freisetzung und/oder -Synthese und sind somit brauchbar zur Behandlung der Alzheimer Krankheit bei Säugern einschließlich Menschen.

[0115] Wie oben erwähnt, sind die hier beschriebenen Verbindungen zur Verwendung in vielen verschiedenen Arzneistoffabgabesystemen geeignet, die oben beschrieben werden. Außerdem können die Verbindungen zur Verstärkung der *in vivo* Serum-Halblebenszeit der verabreichten Verbindung umkapselt, in das Lumen von Liposomen eingeführt, als Kolloid zubereitet werden, oder es können andere herkömmliche Techniken angewandt werden, die eine verlängerte Serum-Halblebenszeit der Verbindungen ergeben. Zur Herstellung von Liposomen sind viele verschiedene Methoden verfügbar, wie sie beispielsweise von Szoka et al. in den US-PS'en 4 235 871, 4 501 728 und 4 837 028, die hier summarisch eingeführt werden, beschrieben werden.

[0116] Die Menge an Verbindung, die dem Patienten verabreicht wird, ist in Abhängigkeit davon verschieden, was verabreicht wird, von dem Zweck der Verabreichung wie etwa Prophylaxe oder Therapie, dem Zustand des Patienten, der Art der Verabreichung und dergleichen. Bei therapeutischen Anwendungen werden einem Patienten, der bereits an AD leidet, Zusammensetzungen in einer ausreichenden Menge verabreicht, um den weiteren Beginn der Symptome der Krankheit und ihrer Komplikationen zumindest teilweise aufzuhalten. Eine Menge, die adäquat ist, um dies zu erreichen, wird als "therapeutisch wirksame Dosis" bezeichnet. Für diese Verwendung wirksame Mengen sind von der Beurteilung des behandelnden Arztes abhängig unter Berücksichtigung von Faktoren wie etwa dem Grad oder der Schwere der AD beim Patienten, dem Alter, Gewicht und Allgemeinzustand des Patienten und dergleichen. Bevorzugt werden die hier beschriebenen Verbindungen bei der Verwendung als Therapeutika in Dosierungen verabreicht, die zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 500 mg/kg/d liegen.

[0117] Bei prophylaktischen Anwendungen werden einem Patienten, bei dem das Risiko besteht, daß er AD entwickelt (was beispielsweise durch genetisches Screening oder familiäre Neigung bestimmt wird), in einer ausreichenden Menge verabreicht, um das Auftreten von Symptomen der Krankheit zu hemmen. Eine Menge, die zur Erzielung dieser Wirkung ausreicht, wird als "prophylaktisch wirksame Dosis" bezeichnet. Für diesen Zweck wirksame Dosierungen hängen von der Beurteilung des behandelnden Arztes im Hinblick auf Faktoren wie Alter, Gewicht und Allgemeinzustand des Patienten und dergleichen ab. Zur Verwendung als Prophylaktika werden die hier beschriebenen Verbindungen bevorzugt in Dosismengen im Bereich zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 500 mg/kg/d verabreicht.

[0118] Wie oben gesagt wird, sind die einem Patienten verabreichten Verbindungen in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die oben beschrieben wurden. Diese Zusammensetzungen können mit herkömmlichen Sterilisierungsverfahren sterilisiert oder können keimfrei filtriert werden. Die resultierenden wäßrigen Lösungen können zur Verwendung so, wie sie sind, verpackt werden, oder sie können lyophilisiert werden, wobei das lyophilisierte Präparat vor der Verabreichung mit einem sterilen wäßrigen Träger vereinigt wird. Der pH des Verbindungspräparats ist typischerweise zwischen 3 und 11, stärker bevorzugt zwischen 5 und 9 und am meisten bevorzugt zwischen 7 und 8. Es versteht sich, daß die Verwendung der vorstehenden Arzneistoffträger, Träger oder Stabilisatoren in der Bildung pharmazeutischer Salze resultiert.

[0119] Die nachstehenden synthetischen und biologischen Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung und sind in keiner Weise als den Umfang der Erfindung einschränkend anzusehen.

BEISPIELE

[0120] In der obigen Erörterung und den folgenden Beispielen haben die nachstehenden Abkürzungen die folgenden Bedeutungen. Wenn eine Abkürzung nicht definiert ist, hat sie ihre allgemein akzeptierte Bedeutung.

bm	= breites Multiplett
BOC	= tert-Butoxycarbonyl
BOP	= Benzotriazol-1-yloxy-tris(Dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat
bd	= breites Dublett
bs	= breites Singulett
CDI	= 1,1"-Carbodiimidazol
d	= Dublett
dd	= Dublett von Dubletts
dq	= Dublett von Quadrupletts
dt	= Dublett von Triplets
DMF	= Dimethylformamid
DMAP	= Dimethylaminopyridin
DMSO	= Dimethylsulfoxid
EDC	= 1-(3-Dimethylaminopropyl)-Ethylcarbodiimidhydrochlorid
eq.	= Äquivalente
EtOAc	= Ethylacetat
g	= Gramm
H	= Stunden
Hunigs Base	= Diisopropylethylamin
kg	= Kilogramm
L	= Liter
m	= Multiplett
M	= molar
M%	= Molprozent
max	= Maximum
meq	= Milläquivalent
mg	= Milligramm
mL	= Milliliter
mm	= Millimeter
mmol	= Millimol
N	= normal
ng	= Nanogramm
nm	= Nanometer
OD	= optische Dichte
P-EPC	= 1-(3-(1-Pyrrolidinyl)propyl)-3-Ethylcarbodiimid
psi	= lbs/in ²
φ	= Phenyl
q	= Quadruplett
quint.	= Quintett
rpm	= U/min
s	= Singulett
t	= Triplett
TFA	= Trifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran
tlc	= Dünnschicht-Chromatographie
µL	= Mikroliter
UV	= ultraviolett

[0121] Außerdem bedeutet der Ausdruck "Aldrich", daß die Verbindung oder das Reagenz, die in den folgenden Verfahren eingesetzt werden, von Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA im Handel erhältlich ist; der Ausdruck "Fluka" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Fluka Chemical Corp., 980 South 2nd Street, Tonkonkoma NY 11779 USA erhältlich ist; der Ausdruck "Lancaster" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Lancaster Synthesis, Inc., PO Box 100 Windham, NH 03087 USA im Handel erhältlich ist; der Ausdruck "Sigma" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Sigma, PO Box 14508, St. Louis MO 63178 USA im Handel erhältlich ist; der Ausdruck

"Chemservice" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Chemservice Inc., Westchester, PA, USA im Handel erhältlich ist; der Ausdruck "Bachem" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Bachem Bioscience Inc., 3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USA im Handel erhältlich ist; der Ausdruck "Maybridge" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Maybridge Chemical Co. Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW UK im Handel erhältlich ist; und der Ausdruck "TCI" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von TCI America, 9211 North Harbrogate St., Portland, Oregon, 97203, OR, USA im Handel erhältlich ist; der Ausdruck "Alfa" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von Johnson Matthey Catalog Company, Inc. 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-0747 im Handel erhältlich ist; und der Ausdruck "Nova Biochem" bedeutet, daß die Verbindung oder das Reagenz von NovaBiochem USA, 10933 North Torrey Pines Road, PO Box 12087, La Jolla CA 92039-2087 im Handel erhältlich ist.

[0122] In den folgenden Beispielen sind alle Temperaturen in °C angegeben (wenn nichts anderes angegeben wird), und die folgenden allgemeinen Vorgehensweisen wurden angewandt, um die Verbindungen wie angegeben herzustellen.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE A

Kupplung von $R^1C(X')(X'')C(O)Cl$ mit $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$

[0123] Einer gerührten Lösung von (DL)-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B unten) (4,6 mmol) in 5 mL Pyridin wurde 4,6 mmol eines Säurechlorids zugegeben. Die Ausfällung erfolgte unverzüglich. Das Gemisch wurde für 3,5 h gerührt, mit 100 mL Diethylether verdünnt, gewaschen mit 10 % HCl dreimal, mit Salzlake einmal, mit 20 % Kaliumcarbonat einmal und mit Salzlake einmal. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdunstet, um das Produkt zu ergeben. Bei dieser Vorgehensweise können auch andere Aminosäureester verwendet werden.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE B

Kupplung von $R^1C(X')(X'')C(O)OH$ mit $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$

[0124] Eine Lösung der Säure (3,3 mmol) und CDI in 20 mL THF wurde für 2 h gerührt. L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B weiter unten) (3,6 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 1,5 mL (10,8 mmol) Triethylamin. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL Diethylether verdünnt, gewaschen mit 10 % HCl dreimal, Salzlake einmal, 20 % Kaliumcarbonat einmal und Salzlake einmal. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdunstet, um das Produkt zu ergeben. Bei dieser Vorgehensweise können auch andere Aminosäureester verwendet werden.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE C

Veresterung von $R^1C(X')(X'')C(O)NHCH(R^2)C(O)OH$ mit HOR^3

[0125] Einer gerührten Lösung von Phenylacetylvalin (1,6470 g, 7,0 mmol) in 20 mL THF wurde CDI (1,05 g, 6,5 mmol) zugegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 h gerührt. 2-Methylbutanol (0,53 g, 6 mmol) wurde dem Gemisch zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von NaH (0,16 g, 6,5 mmol). Bläschenbildung erfolgte unverzüglich. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL Diethylether verdünnt, gewaschen mit 10 % HCl dreimal, Salzlake einmal, 20 % Kaliumcarbonat einmal und Salzlake einmal. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdunstet, um das Produkt zu ergeben. Bei dieser Vorgehensweise können auch andere N-Acylaminosäuren und Alkohole verwendet werden.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE D

Esterhydrolyse zu der freien Säure

[0126] Die Esterhydrolyse zu der freien Säure wurde mit herkömmlichen Methoden durchgeführt. Nachstehend folgen zwei Beispiele von solchen herkömmlichen Verseifungsmethoden.

[0127] Dem Ester in einem 1:1-Gemisch von CH_3OH/H_2O wurden 2-5 Äquivalente K_2CO_3 zugegeben. Das Gemisch wurde auf ungefähr 50 °C für ungefähr 0,5 bis 1,5 h erwärmt, bis die tlc die komplette Umsetzung

zeigte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Methanol wurde bei reduziertem Druck entfernt. Der pH der verbleibenden wäßrigen Lösung wurde auf ungefähr 2 eingestellt, und Ethylacetat wurde zugegeben, um das Produkt zu extrahieren. Die organische Phase wurde dann mit gesättigtem wäßrigem NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck von der Lösung abgestreift, um das Produkt zu ergeben.

[0128] Der Aminosäureester wurde in Dioxan/Wasser (4:1) gelöst, dem LiOH (~2 eq.) zugegeben wurde, das in Wasser gelöst war, so daß das gesamte Lösungsmittel nach der Zugabe ungefähr 2:1 Dioxan:Wasser war. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Komplettierung der Reaktion gerührt, und das Dioxan wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, die Schichten wurde getrennt, und die wäßrige Schicht wurde auf pH 2 angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc rückextrahiert, die kombinierten organischen Substanzen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde nach Filtration unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit herkömmlichen Methoden (z. B. Rekristallisation) ausgereinigt.

[0129] Die folgenden Ausführungen verdeutlichen dieses letztere Beispiel. Der Methylester von 3-NO₂-Phenylacetylalanin 9,27 g (0,0348 mol) wurde in 60 mL Dioxan und 15 mL H₂O gelöst, und LiOH (3,06 g, 0,0731 mol) wurde zugegeben, das in 15 mL H₂O gelöst worden war. Nach Rühren für 4 h wurde das Dioxan unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde auf pH 2 angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (4 × 100 mL) rückextrahiert, die kombinierten organischen Substanzen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde nach Filtration unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus EtOAc/Isooctan rekristallisiert unter Erhalt von 7,5 g (85 %) von 3-Nitrophenylacetylalanin. C₁₁H₁₂N₂O₅ verlangt C = 52,38, H = 4,80 und N = 11,11. Die Analyse ergab C = 52,54, H = 4,85 und N = 11,08. [α]₂₃ = -29,9 @ 589 nm.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE E

Tieftemperatur-BOP-Kupplung von Säure und Alkohol

[0130] Eine Lösung von Methylenechlorid, enthaltend die Carbonsäure (100M %) und N-Methylmorpholin (150M%) wurde unter Stickstoff auf -20 °C gekühlt. BOP (105M%) wurde in einer Portion zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde für 15 min auf -20 °C gehalten. Der entsprechende Alkohol (120M%) wurde zugegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch unter Rühren für 12 h auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die vereinigten Ethylacetanteile wurden rückgespült mit gesättigter wäßriger Citronensäure (2×), gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (2×), Salzlake (1×), über wasserfreiem Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt zum Erhalt des Rohprodukts.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE F

EDC-Kupplung von Säure und Amin

[0131] Das Säurederivat wurde in Methylenchlorid gelöst. Das Amin (1 eq.), N-Methylmorpholin (5 eq.) und Hydroxybenzotriazolmonohydrat (1,2 eq.) wurden sequentiell zugegeben. Die Reaktion wurde auf ungefähr 0 °C gekühlt und dann wurde 1,2 eq. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-Ethylcarbodiimidhydrochlorid zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und unter N₂-Druck auf Raumtemperatur gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde aufbereitet durch Waschen der Lösung mit gesättigtem wäßrigem Na₂CO₃, 0,1M Citronensäure und Salzlake, bevor es mit Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt wurden, um das Rohprodukt zu ergeben. Reinprodukte wurden mittels Flash-Chromatographie in einem geeigneten Lösungsmittel erhalten.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE G

EDC-Kupplung von Säure und Amin

[0132] In einen Rundkolben wurden Carbonsäure (1,0 eq.), Hydroxybenzotriazolhydrat (1,1 eq.) und Amin (1,0 eq.) in THF unter Stickstoffatmosphäre aufgegeben. Eine geeignete Menge (1,1 eq. für freie Amine und 2,2 eq. für Hydrochloridaminsalze) Base wie etwa Hunigs Base wurde dem gut gerührten Gemisch zugegeben, gefolgt von EDC (1,1 eq.). Nach Rühren zwischen 4 und 17 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in EtOAc (oder einem gleichartigen Lösungsmittel)/Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wurde gewaschen mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbo-

natlösung, 1N HCl, Salzlake, und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. In einigen Fällen war das isolierte Produkt in diesem Stadium analytisch rein, wogegen in anderen Fällen die Ausreinigung durch Chromatographie und/oder Rekristallisation vor der biologischen Auswertung notwendig war.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE H

Kuppeln von $R^1C(X')(X'')C(O)Cl$ mit $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$

[0133] Ein Oxalylchlorid-Überschuß in Dichlormethan wurde dem Säurederivat zusammen mit einem Tropfen DMF zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde für ungefähr 2 h gerührt, bis die Blasenbildung aufhört. Das Lösungsmittel wurde dann unter reduziertem Druck entfernt, und die erneute Verdünnung erfolgte mit trockenem Methylenechlorid. Der resultierenden Lösung wurde ungefähr 1,1 eq. des geeigneten Aminosäureesters und Triethylamin (1,1 eq. in Methylenechlorid) zugegeben. Das System wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, gewaschen mit 1N HCl, gefolgt von 1N NaOH. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE I

P-EPC-Kupplung

[0134] Die P-EPC-Kupplung verwendet einen Aminosäureester und eine substituierte Essigsäureverbindung. Das Essigsäurederivat ist auf dem Gebiet wohlbekannt und ist typischerweise handelsüblich. Der Aminosäureester wird nach herkömmlichen Methoden aus der bekannten und typischerweise handelsüblichen N-BOC-Aminosäure hergestellt, wie nachstehend in Allgemeine Vorgehensweise J beschrieben wird.

[0135] Dabei wurden die geeignete Aminoester-freie Base (0,0346 mmol) und substituierte Phenylessigsäure (0,069 mmol) in 2,0 mL $CHCl_3$ (EtOH-frei) gelöst, mit 150 mg P-EPC (0,87 meq./g) behandelt, und die Reaktion wurde für 4 Tage bei 23 °C vermischt. Die Reaktion wurde durch einen Wattepfropfen filtriert, mit 2,0 mL $CHCl_3$ gespült und das Filtrat unter einem Stickstoffstrom verdunstet. Die Reinheit jeder Probe wurde mittels 1H NMR bestimmt und lag zwischen 50 % und >95 %.

[0136] Zwischen 8,0 und 15,0 mg Endprodukt wurde aus jeder Reaktion erhalten und ohne zusätzliche Ausreinigung getestet.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE J

Synthese von Aminosäureestern aus der entsprechenden N-BOC-Aminosäure

A. Veresterung der Säure

[0137] Die N-BOC-Aminosäure wurde in Dioxan gelöst und mit einem Alkoholüberschuß (~1,5 eq.) und katalytischem DMAP (100 mg) bei 0 °C behandelt. Das Rühren wurde fortgesetzt bis zur Beendigung der Reaktion, wonach das Produkt mit herkömmlichen Methoden wiedergewonnen wurde.

B. Entfernen der N-BOC-Gruppe

[0138] Die N-BOC-geschützte Aminosäure wurde in Methylenechlorid (0,05M) gelöst und mit 10 eq. TFA bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre behandelt. Die Reaktion wurde mittels tlc überwacht, bis das Ausgangsmaterial verbraucht war, gewöhnlich innerhalb von 1 bis 5 h. Zusätzliche 10 eq. TFA wurden der Reaktion zugefügt, wenn das Ausgangsmaterial nach 5 h immer noch anwesend war. Die Reaktion wurde sorgfältig mit Na_2CO_3 neutralisiert, abgetrennt, die organische Schicht mit Salzlake gewaschen und über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Das rohe Amin wurde dann ohne Ausreinigung eingesetzt.

[0139] Die spezielle beispielhafte Darstellung dieser Vorgänge ist wie folgt:

1. Racemische (+/-)-N-BOC- α -Aminobuttersäure (Aldrich) (9,29 g, 0,0457 mol) wurde in 100 mL Dioxan gelöst und mit iso-Butylalkohol (6,26 mL, 0,0686 mol), EDC (8,72 g, 0,0457) und katalytischem DMPA (100 mg) bei 0 °C aufbereitet. Nach Röhren für 17 h wurden die organischen Substanzen bei reduziertem Druck verdunstet, der Rest mit EtOAc verdünnt, gewaschen mit $NaHCO_3$, Salzlake und über Na_2SO_4 getrocknet.

Die Verdunstung ergibt 8,42 g (71 %) eines Öls. $C_{13}H_{25}NO_4$ verlangt: C = 60,21, H = 9,72 und N = 5,40. Durch Analyse ermittelt: C = 59,91, H = 9,89 und N = 5,67.

[0140] Von dem vorstehenden N-BOC-Aminosäureester (8,00 g, 0,032 mol) wurde wie oben der Schutz entfernt, was 3,12 g (61 %) der freien Base als farbloses Öl ergab, das beim Stehenlassen fest wurde.

2. L-N-BOC-Alanin (Aldrich) (8,97 g, 0,047 mol) wurde in 100 mL CH_2Cl_2 , iso-Butylalkohol (21,9 mL, 0,238 mol) gelöst und mit DMAP (100 mg) und EDC (10,0 g, 0,52 mol) bei 0 °C aufbereitet. Das Gemisch wurde für 17 h gerührt, mit H_2O verdünnt, mit 1,0N HCl, $NaHCO_3$, dann Salzlake gewaschen, und die organischen Substanzen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Filtration und Verdunstung ergeben 11,8 g (quantitativ) L-N-BOC-Alanin-iso-butylester, der mit einer geringen Lösungsmittelmenge kontaminiert ist. Eine Probe wurde für die analytische Untersuchung vakuumgetrocknet. $C_{12}H_{23}NO_4$ verlangt: C = 58,79, H = 9,38 und N = 5,71. Die Analyse ergab: C = 58,73, H = 9,55 und N = 5,96.

[0141] Von dem vorstehenden N-BOC-Aminosäureester (11,8 g, 0,0481 mol) wurde wie oben der Schutz entfernt. Die freie Base wurde zu dem entsprechenden HCl-Salz umgewandelt unter Verwendung von gesättigtem HCl(g)/EtOAc und ergab L-N-Alanin-iso-Butylesterhydrochlorid. Es wurde 4,2 g (48 %) eines farblosen Feststoffs erhalten. $C_7H_{15}NO_2$. HCl verlangt: C = 46,28, H = 8,88 und N = 7,71. Die Analyse ergab: C = 46,01, H = 8,85 und N = 7,68.

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISE K

Bildung von Methylester aus Aminosäuren

[0142] Die Aminosäure (Aminosäure oder Aminosäurehydrochlorid) wird in Methanol suspendiert und auf 0 °C gekühlt. HCl-Gas wird für 5 min durch diese Lösung eingeperlt. Man läßt die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt dann für 4 h. Die Lösungsmittel werden dann bei reduziertem Druck entfernt, so daß das gewünschte Aminosäuremethylesterhydrochlorid erhalten wird. Dieses Produkt wird gewöhnlich ohne weitere Ausreinigung verwendet.

Beispiel A

Synthese von freiem und polymer-gebundenem PEPC

N-Ethyl-N'-3-(1-pyrrolidinyl)propylharnstoff

[0143] Einer Lösung von 27,7 g (0,39 mol) Ethylisocyanat in 250 mL Chloroform wurde 50 g (0,39 mol) 3-(1-Pyrrolidinyl)propylamin tropfenweise unter Kühlen zugegeben. Nachdem die Zugabe vollständig war, wurde das Kühlbad entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter reduziertem Druck eingeengt und ergab 74,5 g (96,4 %) des gewünschten Harnstoffs als klares Öl.

1-(3-(1-Pyrrolidinyl)propyl)-3-Ethylcarbodiimid (P-EPC)

[0144] Einer Lösung von 31,0 g (0,156 mol) N-Ethyl-N'-e-(1-pyrrolidinyl)propylharnstoff in 500 mL Dichlormethan wurde 62,6 g (0,62 mol) Triethylamin zugegeben, und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Dieser Lösung wurde dann 59,17 g (0,31 mol) 4-Toluolsulfonylchlorid in 400 mL Dichlormethan tropfenweise mit einer solchen Rate zugegeben, daß die Reaktion auf 0–5 °C gehalten wurde. Nachdem die Zugabe komplett war, wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 4 h rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigtem wäßrigem Kaliumcarbonat gewaschen (3 × 150 mL). Die wäßrigen Phasen wurden vereinigt und mit Dichlormethan extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereinigt und unter reduziertem Druck eingeengt. Die resultierende orange Aufschämmung wurde in 250 mL Diethylether suspendiert und die Lösung von dem Feststoff abdekantiert. Der Aufschämm-/Dekantierungs-Vorgang wurde noch dreimal wiederholt. Die Etherlösungen wurden vereinigt und unter reduziertem Druck eingeengt und ergaben 18,9 g (67 % des gewünschten Produkts als rohes orange Öl. Ein Teil des Öls wurde unter Vakuum destilliert und ergab ein farbloses Öl, das bei 78–82 °C destillierte (0,4 mmHg).

Herstellen einer polymergestützten Form von 1-(3-(1-Pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylcarbodiimid (P-EPC)

[0145] Eine Suspension von 8,75 g (48,3 mmol) 1-(3-(1-Pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylcarbodiimid und 24,17 g (24,17 mmol) Merrifield's Harz (2 % vernetzt, 200–400 mesh, chlormethyliertes Styrol-/Divinylbenzol-Copoly-

mer, 1 meq. Cl/g) in Dimethylformamid wurde für 2 d bei 100 °C erwärmt. Die Reaktion wurde gekühlt und filtriert, und das resultierende Harz wurde nacheinander mit 1L DMF, 1 L THF und 1L Diethylether gewaschen. Das verbleibende Harz wurde dann unter Vakuum für 18 h getrocknet.

Beispiel B

Herstellung von Alanin-iso-butylesterhydrochlorid

[0146] Ein Gemisch von 35,64 g (0,4 mol) (D,L)-Alanin (Aldrich) oder L-Alanin (Aldrich); 44 ml (0,6 mol) Thionylchlorid (Aldrich) und 200 mL Isobutanol wurde für 1,5 h rückflußgekocht, und die flüchtigen Bestandteile wurden vollständig auf einem 'Rotavapor' (Rotationsverdampfer) von 90 °C unter reduziertem Druck entfernt unter Erhalt von (D,L)-Alanin-iso-Butylesterhydrochlorid (oder L-Alanin-iso-Butylesterhydrochlorid), das hinreichend rein war, um für weitere Umwandlungen eingesetzt zu werden.

Beispiel C

Herstellung von 3,5-Dichlorphenylessigsäure

[0147] Einer Lösung von 3,5 g von 3,5-Dichlorbenzylalkohol (Aldrich) in 75 mL Dichlormethan bei 0 °C wurde 1,8 mL Methansulfonylchlorid, gefolgt von 3,5 mL Triethylamin, tropfenweise zugegeben. Nach 2 h wurde die Lösung mit Dichlormethan auf 150 mL verdünnt, mit 3N HCl, gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel wurden entfernt unter Erhalt des gewünschten 3,5-Dichlorbenzylmethansulfonats als gelbes Öl, das ohne Ausreinigung verwendet wurde.

[0148] Das Rohsulfonat wurde in 50 mL DMF bei 0 °C gelöst, und dann wurde 3 g KCN zugegeben. Nach 2 h wurden weitere 50 mL DMF zugegeben, und die Lösung wurde für 16 h gerührt. Die rote Lösung wurde mit 1 L H₂O verdünnt und mit 3N HCl auf einen pH von 3 angesäuert. Die wäßrige Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Substanzen wurden mit 3N HCl gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt unter Erhalt von rohem 3,5-Dichlorphenylacetonitril, das ohne Ausreinigung verwendet wurde.

[0149] Das Nitril wurde einem Gemisch von 40 mL konzentrierter Schwefelsäure und 50 mL H₂O zugegeben und unter Rückfluß für 48 h erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und für 48 h gerührt. Die Reaktion wurde in 1 L zerstoßenem Eis verdünnt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit 2 × 200 mL Dichlormethan und 2 × 200 mL Ethylacetat extrahiert. Beide Gruppen von organischen Substanzen wurden vereinigt und mit gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ gewaschen. Die NaHCO₃-Fraktionen wurden vereinigt und mit 3N HCl auf pH 1 angesäuert. Der weiße Feststoff war zu fein, um gefiltert zu werden, und wurde mit 2 × 200 mL Dichlormethan heraus-extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt unter Erhalt von roher 3,5-Dichlorphenylessigsäure als weißer Feststoff. Der Feststoff wurde mit Hexan aufgeschlämmt und filtriert unter Erhalt von 1,75 g weißem Feststoff.

NMR (CDCl₃): (in ppm) 3,61 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,30 (s, 1H)

Beispiel D

Synthese von N-(3-Chlorphenylacetyl)alanin

[0150] Die genannte Verbindung wurde hergestellt unter Einsatz von L-Alanin (Nova Biochem) und 3-Chlorphenylessigsäure (Aldrich) unter Befolgung der Allgemeinen Vorgehensweisen F oder G, gefolgt von Hydrolyse unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise D.

Beispiel 1

Synthese von N-(Phenylacetyl)-D,L-Alanin-iso-butylester

[0151] Unter Befolgung der obigen Allgemeinen Vorgehensweise A und Einsatz von Phenylacetylchlorid (Aldrich) und D,L-Alanin-iso-Butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0152] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7,23–7,36 (m, 5H), 6,18 (d, 1H), 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).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₅H₂₁NO₃ (MW = 263,34; Massenspektroskopie (MH⁺ = 264))

Beispiel 2

Synthese von N-(3-Phenylpropionyl)-D,L-alanin-iso-Butylester

[0153] Unter Befolgung der vorstehenden Allgemeinen Vorgehensweise A und Einsatz von 3-Phenylpropionylchlorid (Aldrich) und D,L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Feststoff hergestellt, der einen Schmelzpunkt von 51–54 °C hatte. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0154] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7,25 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (quint., 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 = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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. C₁₆H₂₃NO₃ (MW = 277,37, Massenspektroskopie (MH⁺ 278))

Beispiel 3

Synthese von N-(3-Methylpentanoyl)-L-Alanin-iso-butylester

[0155] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 3-Methylpentansäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus dem obigen Beispiel B) wurde die genannte Verbindung als ein Öl hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0156] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 6,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,62 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,84–2,00 (m, 3H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,85–0,96 (m, 12H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₃H₂₅NO₃ (MW = 243,35, Massenspektroskopie (MH⁺ 244))

Beispiel 4

Synthese von N-[(4-Chlorphenyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0157] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 4-Chlorphenylessigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 111–113 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0158] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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 = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₅H₂₀NO₃Cl (MW = 297,78, Massenspektroskopie (MH⁺ 298))

Beispiel 5

Synthese von N-[(3,4-Dichlorphenyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0159] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 3,4-Dichlorphenylessigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die angegebene Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 81–83 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel über-

wacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0160] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,57 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₅H₁₉NO₃Cl₂ (MW = 332,23, Massenspektroskopie (MH⁺ 332))

Beispiel 6

Synthese von N-[(4-Methylphenyl)acetyl]-D,L-Alanin-iso-butylester

[0161] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 4-Methylphenylessigsäure (Aldrich) und D,L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 102–104 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel (Rf = 0,6 in 33 % Ethylacetat/Hexane) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßriger K₂CO₃ und wäßriger HCl.

[0162] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,91 (m, 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).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₆H₂₃NO₃ (MW = 277,37, Massenspektroskopie (MH⁺ 278))

Beispiel 7

Synthese von N-[(3-Pyridyl)acetyl]-D,L-Alanin-iso-butylester

[0163] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise F und Einsatz von 3-Pyridylessigsäurehydrochlorid (Aldrich) und D,L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 62–64 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel (Rf = 0,48 10 % Methanol/Dichlormethan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Silicagel-Chromatographie.

[0164] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 8,40 (d, J = 2,8, 2H); 7,6 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 4,5 (quint., J = 7,2, 7,2, 1H); 3,8 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 1,8 (m, 1H); 1,30 (d, J = 7,2, 3H); 0,81 (d, J = 6,7, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₄H₂₀N₂O₃ (MW = 264, Massenspektroskopie (MR⁺ 265))

Beispiel 8

Synthese von N-[(1-Naphthyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0165] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 1-Naphthylessigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 69–73 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0166] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0,83 (m, 6H), 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,81 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 4,04 (2s, 2H), 4,57 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,98 (m, 1H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₉H₂₃NO₃ (MW = 313,40, Massenspektroskopie (MH⁺ 314))

Beispiel 9

Synthese von N-[(2-Naphthyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0167] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 2-Naphthylessigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus Beispiel B oben) wurde die angegebene Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 128–129 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und HCl.

[0168] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0,86 (m, 6H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,78 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,62 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (m, 3H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 18,4, 18,82, 18,85, 27,6, 43,7, 48,2, 71,4, 125,9, 126,3, 127,2, 127,6, 127,7, 128,2, 128,7, 132,0, 132,5, 133,5, 170,3, 172,8.

C₁₉H₂₃NO₃ (MW = 313,40, Massenspektroskopie (MH⁺ 314)).

Beispiel 10

Synthese von N-(4-Phenylbutanoyl)-L-Alanin-iso-butylester

[0169] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 4-Phenylbutansäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus Beispiel B oben) wurde die angegebene Verbindung als Öl hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0170] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,96 (m, 3H), 2,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,59 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,24 (m, 2H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₇H₂₅NO₃ (MW) 291,39, Massenspektroskopie (MH⁺ 292)).

Beispiel 11

Synthese von N-(5-Phenylpentanoyl)-L-Alanin-iso-butylester

[0171] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von 5-Phenylpentansäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Öl hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Extraktion mit Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0172] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 4,59 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,61 (t, 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, J = 6,7 Hz, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): 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.

C₁₈H₂₇NO₃ (MW = 305,39, Massenspektroskopie (MR⁺ 306)).

Beispiel 12

Synthese von N-[(4-Pyridyl)acetyl]-D,L-Alanin-iso-butylester

[0173] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise F und Einsatz von 4-Pyridylessigsäurehydrochlorid (Aldrich) und (D,L)-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die angegebene Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 64–66 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silical (Rf = 0,43 10 % Methan/Dichlormethan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Silicagel-Chromatographie.

[0174] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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, H = 6,7, 6H).
¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 173,5, 169,3, 150,5, 144,4, 125,1, 72,1, 48,9, 43,0, 28,2, 19,5, 19,5, 18,9.
C₁₄H₂₀N₂O₃ (MW = 264, Massenspektroskopie (MH⁺ 265))

Beispiel 13

Synthese von N-(Phenylacetyl)-L-Alanin-iso-butylester

[0175] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von Phenylacetylchlorid (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (von Beispiel B oben) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 45,47 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Extraktion erfolgte mittels Et₂O, gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K₂CO₃ und wäßrigem HCl.

[0176] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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).
¹³C-nmr (CDCl₃): 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.
C₁₅H₂₁NO₃ (MW = 263,34, Massenspektroskopie (MH⁺ 264)).

Beispiel 14

Synthese von 2-[(3,4-Dichlorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0177] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3,4-Dichlorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0178] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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).

Beispiel 15

Synthese von 2-[(3-Methoxyphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0179] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Methoxyphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0180] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 6,75 (m, 4H), 5,93 (bd, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,84 (d, 6H), 0,74 (t, 3H).
C₁₇H₂₅NO₄ (MW = 307,39, Massenspektroskopie (MH⁺ 309))

Beispiel 16

Synthese von 2-[(4-Nitrophenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0181] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 4-Nitrophenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0182] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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).
C₁₆H₂₂N₂O₅ (MW = 322,36, Massenspektroskopie (MH⁺ 323)).

Beispiel 17

Synthese von 2-[(3,4-Methylendioxyphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0183] Unter Anwendung der allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3,4-(Methylendioxy)phenylesigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0184] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 6,72$ (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).

Beispiel 18

Synthese von 2-[(Thien-3-yl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0185] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Thiophenessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0186] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,37$ (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).

Beispiel 19

Synthese von 2-[(4-Chlorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0187] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 4-Chlorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0188] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,22$ (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), 0,71 (t, 3H).

Beispiel 20

Synthese von 2-[(3-Nitrophenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0189] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Nitrophenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0190] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 8,15$ (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), 1,75 (m, 1H), 0,98 (d, 6H), 0,71 (t, 3H).

Beispiel 21

Synthese von 2-[(2-Hydroxyphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0191] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2-Hydroxyphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung mittels Filtration erfolgte nach der allgemeinen Vorgehensweise.

[0192] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,14$ (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,89 (d, 6H), 0,85 (t, 3H).

Beispiel 22

Synthese von 2-[(2-Naphthyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0193] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2-Naphthylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0194] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,83$ (m, 7H), 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).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (MW = 327,42, Massenspektroskopie (MH^+ 328)).

Beispiel 23

Synthese von 2-[(2,4-Dichlorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0195] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2,4-Dichlorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0196] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,49$ (m, 1H), 7,22 (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).

Beispiel 24

Synthese von 2-[(4-Bromphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0197] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 4-Bromphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise)) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0198] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,43$ (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,85 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 0,84 (d, 6H), 0,76 (t, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Br}$ (MW = 356,26, Massenspektroskopie (MH^+ 358)).

Beispiel 25

Synthese von 2-[(3-Chlorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0199] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Chlorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0200] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,25$ (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 0,88 (d, 6H), 0,77 (t, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Cl}$ (MW = 311,81 Massenspektroskopie (MH^+ 313)).

Beispiel 26

Synthese von 2-[(3-Fluorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0201] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Fluorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0202] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,31$ (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 0,87 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}$ (MW = 295,35 Massenspektroskopie (MH^+ 296)).

Beispiel 27

Synthese von 2-[(Benzothiazol-4-yl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0203] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 4-Benzothiazol-4-yl-Essigsäure (Chemservice) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0204] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,82$ (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), 0,66 (t, 3H).

Beispiel 28

Synthese von 2-[(2-Methylphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0205] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2-Methylphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0206] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,18$ (m, 4H), 5,79 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 0,87 (d, 6H), 0,77 (t, 3H).
 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (MW = 291,39 Massenspektroskopie (M^+ 291)).

Beispiel 29

Synthese von 2-[(2-Fluorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0207] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2-Fluorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0208] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,28$ (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).

Beispiel 30

Synthese von 2-[(4-Fluorphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0209] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 4-Fluorphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte

Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0210] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,20$ (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).
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}$ (MW = 295,35 Massenspektroskopie (MH^+ 296)).

Beispiel 31

Synthese von 2-[(3-Bromphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0211] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Bromphenylessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0212] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,45$ (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Br}$ (MW = 356,26 Massenspektroskopie (M^+ 357)).

Beispiel 32

Synthese von 2-[(3-Trifluormethylphenyl)acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0213] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Trifluormethylphenyl-Essigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0214] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,52$ (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, 3H).
 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_3$ (MW = 345,36 Massenspektroskopie (MH^+ 345)).

Beispiel 33

Synthese von 2-[2-Thienyl]acetamido]-Buttersäure-iso-butylester

[0215] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2-Thiophenessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (nach der Allgemeinen Vorgehensweise J hergestellt) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0216] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 6,89$ (m, 3H), 6,07 (bd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 0,81 (d, 6H), 0,75 (t, 3H).
 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (MW = 283,39, Massenspektroskopie (MH^+ 284)).

Beispiel 34

Synthese von 2-(Phenylacetamido)-Buttersäure-iso-butylester

[0217] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise H und Einsatz von Phenyllessigsäure (Aldrich) und iso-Butyl-2-aminobutyrat (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Chromatographie auf Silicagel mit 9:1 Toluol:EtOAc als dem Eluierungsmittel.

[0218] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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).

C₁₆H₂₃NO₃ (MW = 277,36, Massenspektroskopie (MH⁺ 277)).

Beispiel 35

Synthese von N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester

Schritt A. Herstellung von N-(Phenylacetyl)valin

[0219] Einer gerührten Lösung von 5,15 g (44 mmol) Valin (Bachem) in 50 mL (100 mmol) 2N NaOH, gekühlt auf 0 °C, wurde tropfenweise 5,3 mL (40 mmol) Phenylacetylchlorid (Aldrich) zugegeben. Ein farbloses Öl präzipitierte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht, für 18 h gerührt, mit 40 mL Diethylether gewaschen, mit wäßrigem HCl auf pH 2–3 angesäuert. Das gebildete weiße Präzipitat wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser, gefolgt von Diethylether, gewaschen unter Erhalt von 7,1 g (30 mmol, Ausbeute 69 %) der genannten Verbindung.

[0220] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (DMSO-d₆): 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 = 13,8 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, 3H).

¹³C-nmr (DMSO-d₆): δ = 173,2, 170,4, 136,6, 129,0, 128,2, 126,3, 57,1, 41,9, 30,0, 19,2, 18,0

C₁₃H₁₇NO₃ (MW = 235,29; Massenspektroskopie (MH⁺ = 236)).

Schritt B. Synthese von N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester

[0221] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz des in dem vorstehenden Schritt A hergestellten N-(Phenylacetyl)valins und 2-Methylbutan-1-ol (Aldrich) wurde die oben angegebene Verbindung als ein diastereomeres Gemisch hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0222] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7,25–7,40 (m, 5H), 5,95 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,84–4,00 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,82–0,94 (m, 9H), 0,76 (d, 3H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 171,84, 171,81, 170,7, 134,6, 129,31, 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, 11,12, 11,07.

C₁₈H₂₇NO₃ (MW = 305,42, Massenspektroskopie (MH 306)).

Beispiel 36

Synthese von N(Phenylacetyl)-L-Methionin-iso-butylester

[0223] L-Methionin (0,129 g, 0,869 mmol) (Aldrich) wurde in Dioxan (5,0 mL) aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (5,0 mL), gefolgt von Phenylacetylchlorid (Aldrich) (0,114 mL, 0,822 mmol) aufbereitet. Nach Röhren für 17 h bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt, die Schichten getrennt und die wäßrige Schicht mit 5N HCl auf pH 2 angesäuert. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, vakuumgetrocknet und ohne weitere Ausreinigung verwendet.

[0224] N-Phenylacetyl-L-methionin (0,1285 g, 0,447 mmol) wurde in 3,0 mL Dioxan und iso-Butylalkohol (0,2 mL) gelöst und mit EDC (0,094 g, 0,492 mmol) und katalytischem DMAP (0,015 g) aufbereitet. Nach Röhren für 17 h bei 23 °C wurde das Gemisch bei reduziertem Druck zu einem Öl verdunstet, der Rückstand wurde in EtOAc verdünnt und mit 0,1N HCl und gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von 98:2 CHCl₃/MeOH als Eluierungsmittel ergab das Reinprodukt.

[0225] Die NMR-Daten waren wie folgt:

¹H-nmr (CDCl₃): 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).

C₁₇H₂₅NO₃S (MW = 323,17, Massenspektroskopie (M⁺ 323)).

Beispiel 37

Synthese von N(Phenylacetyl)-L-Leucin-iso-butylester

[0226] L-Leucin (Aldrich) (0,114 g, 0,869 mmol) wurde in Dioxan (5,0 mL) aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (5,0 mL), gefolgt von Phenylacetylchlorid (Aldrich) (0,114 mL, 0,822 mmol) aufbereitet. Nach Röhren für 17 h bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt, die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit 5N HCl auf pH 2 angesäuert. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet,vakuumgetrocknet und ohne weitere Ausreinigung verwendet.

[0227] N-Phenylacetyl-L-Leucin (0,0081 g, 0,038 mmol) wurde in 2,0 mL CHCl_3 (EtOH-frei) und iso-Butylalkohol (0,055 mL) gelöst und mit P-EPC (100 mg, 0,87 mequ.) aufbereitet. Das Gemisch wurde für 4 Tage rotiert, durch einen Wattepfropfen filtriert und das Filtrat bei reduziertem Druck zu einem Öl verdunstet, das hinreichend rein war, um getestet zu werden.

[0228] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,22$ (m, 5H), 5,57 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 1,35 (m, 4H), 0,68 (m, 9H).
 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (MW = 305,40, Massenspektroskopie (M^+ 305)).

Beispiel 38

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-3-methylbutyl-2-enylester

[0229] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetylalanin (aus dem obigen Beispiel D) und 3-Methylbut-2-en-1-ol (Aldrich) kann die angegebene Verbindung hergestellt werden. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 30 % EtOAc/Hexan als dem Eluierungsmittel.

[0230] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,39\text{--}7,16$ (m, 4H), 6,06 (bd, 1H), 5,38–5,29 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 9$ Hz, 3H).

Beispiel 39

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-Cyclopropylmethylester

[0231] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetylalanin (aus dem obigen Beispiel D) und Cyclopropylmethanol (Aldrich) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als dem Eluierungsmittel.

[0232] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,2\text{--}7,1$ (m, 4H), 6,09 (bs, 1H), 4,6 (dq, $J = 9$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 9$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,2 (d, $J = 9$ Hz, 3H), 1,2–1,0 (m, 1H), 0,603–0,503 (m, 2H), 0,300–0,203 (m, 2H).

Beispiel 40

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-2-thienylmethylester

[0233] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetylalanin (aus dem obigen Beispiel D) und 2-Thiophenmethanol (Aldrich) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als Eluierungsmittel.

[0234] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,37\text{--}6,97$ (m, 7H), 5,97 (q, $J = 14$ Hz, 2H), 4,6 (dq, $J = 9$ Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,38 (d, $J = 9$ Hz, 3H).

Beispiel 41

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-(1-methylcyclopropyl)methylester

[0235] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetylalanin (aus dem obigen Beispiel D) und (1-Methylcyclopropyl)methanol (Aldrich) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als Eluierungsmittel.

[0236] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 8,6$ (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, $J = 9$ Hz, 3 H), 1,03 (s, 3H), 0,5–0,4 (m, 2H), 0,4–0,28 (m, 2H).

Beispiel 42

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-3-thienylmethylester

[0237] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetylalanin (aus dem obigen Beispiel D) und 3-Thiophenmethanol (Aldrich) kann die angegebene Verbindung hergestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als Eluierungsmittel.

[0238] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 8,03$ (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).

Beispiel 43

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-2-methylcyclopentylester

[0239] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetylalanin (aus dem obigen Beispiel D) und 2-Methylcyclopentanol (Aldrich) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als Eluierungsmittel.

[0240] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,39$ –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), 2,09–1,8 (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) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Cl}$ (MW = 323,82, Massenspektroskopie (MH^+ 323)).

Beispiel 44

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-2-methylprop-2-enylester

[0241] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetyl)alanin (aus dem obigen Beispiel D) und 2-Methylprop-2-en-1-ol (Aldrich) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als Eluierungsmittel.

[0242] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,39$ –7,16 (m, 4H), 6,03 (bs, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,7–4,29 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 9$ Hz, 3H) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$ (MW = 295,76, Massenspektroskopie (MH^+ 295))

Beispiel 45

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-cyclohex-2-enylester

[0243] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetyl)alanin (aus dem obigen Beispiel D) und Cyclohex-2-en-1-ol (Aldrich) kann die angegebene Verbindung hergestellt wer-

den. Das Reaktionsgemisch wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc-Hexan als Eluierungsmittel.

[0244] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 8,6$ (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)
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (MW = 321,8, Massenspektroskopie (MH^+ 321,2))

Beispiel 46

Synthese von N-[(2-Phenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0245] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 5-(2-Phenylbenzoxazol)yl-Essigsäure (CAS# 62143-69-5) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt.

[0246] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 8,24$ (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).
 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (MW = 380, Massenspektroskopie (MH^+ 381))

Beispiel 47

Synthese von N-[(3-Methylthiophenyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0247] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Methylthiophenyl-Essigsäure (CAS# 18698-73-2) und Alanin-iso-butylester (unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise J hergestellt) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0248] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,14$ (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).
 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (MW = 309, Massenspektroskopie (MR^+ 310))

Beispiel 48

Synthese von N-4-[(2-Furyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0249] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2-Furylessigsäure (CAS# 2745-26-8) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach der Allgemeinen Verfahrensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0250] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,36$ (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).
 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (MW = 253, Massenspektroskopie (MH^+ 254))

Beispiel 49

Synthese von N-[(Benzofuran-2-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0251] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von Benzofuran-2-yl-Essigsäure (Maybridge) und Alanin-iso-butylester (nach der Allgemeinen Vorgehensweise J hergestellt) wurde die angegebene Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0252] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,51$ (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).
 $C_{17}H_{21}NO_4$ (MW = 303, Massenspektroskopie (MH^+ 304))

Beispiel 50

Synthese von N-[(Benzothiophen-3-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0253] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von Thianaphthen-3-yl-Essigsäure (Lancaster) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0254] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,07 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,82 (s, 4H), 1,84 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,85 (d, 6H).

$C_{17}H_{21}NO_3S$ (MW = 319, Massenspektroskopie (MH^+ 320))

Beispiel 51

Synthese von N-[(2-Chlor-5-thienyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0255] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 5-Chlor-2-thienyl-Essigsäure (CAS# 13669-19-7) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0256] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 6,77 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,31 (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).

$C_{13}H_{18}NO_3SCI$ (MW = 303, Massenspektroskopie (MH^+ 303)).

Beispiel 52

Synthese von N-[(3-Methylisoxazol-5-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0257] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von (3-Methylisoxazol-5-yl)-Essigsäure (CAS# 19668-85-0) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach der Allgemeinen Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0258] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -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).

$C_{13}H_{20}N_2O_4$ (MW = 268, Massenspektroskopie (MH^+ 269))

Beispiel 53

Synthese von N-[(2-Phenylthiothienyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0259] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von (2-Phenylthiothienyl)-Essigsäure und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0260] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7,21–7,11 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 0,89 (d, 6H).

$C_{19}H_{23}NO_3S_2$ (MW = 377, Massenspektroskopie (MH^+ 378))

Beispiel 54

Synthese von N-[(6-Methoxybenzothiophen-2-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0261] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von (6-Methoxythianaphthen-2-yl)-Essigsäure und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0262] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,59$ (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 0,86 (d, 6H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (MW = 349, Massenspektroskopie (MH^+ 350))

Beispiel 55

Synthese von N-[(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0263] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von (3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-Essigsäure (CAS# 90771-06-5) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0264] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,47$ (m, 5H), 4,66 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 0,93 (d, 6H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MW = 347, Massenspektroskopie (MH^+ 348))

Beispiel 56

Synthese von N-[(2-Phenylloxazol-4-yl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0265] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von (2-Phenylloxazol-4-yl)-Essigsäure (CAS# 22086-89-1) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

Beispiel 57

Synthese von N-[(3-Methylphenyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0266] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Methylphenylessigsäure (Aldrich) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0267] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7,21$ (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,88 (d, 6H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (MW = 277, Massenspektroskopie (MH^+ 278))

Beispiel 58

Synthese von N-[(2,5-Difluorphenyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0268] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 2,5-Difluorphenyl-Essigsäure (Aldrich) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0269] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,08\text{--}6,94$ (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{F}_2$ (MW = 299, Massenspektroskopie (MH^+ 300))

Beispiel 59

Synthese von N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0270] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3,5-Difluorphenyl-Essigsäure (Aldrich) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0271] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 6,81$ (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).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{F}_2$ (MW = 299, Massenspektroskopie (MH^+ 300))

Beispiel 60

Synthese von N-[(2-Thienyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0272] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 3-Thiophenesigsäure (Aldrich) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0273] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,33$ (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 0,92 (d, 6H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{23} -52$ (c 1 MeOH) @ 589 nm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (MW = 269, Massenspektroskopie (MH^+ 269))

Beispiel 61

Synthese von N-[(4-Methylphenyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0274] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise I und Einsatz von 4-Methylphenyl-Essigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Filtration, wie in der allgemeinen Vorgehensweise beschrieben.

[0275] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,11$ (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).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (MW = 277,35, Massenspektroskopie (MH^+ 278))

Beispiel 62

Synthese von N-(Phenylacetyl)-L-Alanin-S-1-(methoxycarbonyl)-iso-butylester

[0276] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise K und Einsatz von (S)-(+)2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (Aldrich) anstelle der Aminosäure wurde Methyl(S)-(+)2-Hydroxy-2-methylbutyrat hergestellt.

[0277] Methyl-(S)-(+)2-hydroxy-2-methylbutyrat wurde dann mit Carbobenzyloxy-L-Alanin (Aldrich) gekuppelt unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise E zum Erhalt von Carbobenzyloxy-L-Alanin-S-1-(Methoxycarbonyl)-iso-butylester.

[0278] Carbobenzyloxy-L-Alanin-S-1-(Methoxycarbonyl)-iso-butylester (1,0 g) wurde dann in 20 mL Methanol

aufgelöst, und 6N HCl (0,5 mL) und 10 % Palladium auf Kohlenstoff (0,1 g) wurde zugegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde bei 40 psi Wasserstoff auf einer Parr-Vorrichtung für 5 h bei Raumtemperatur hydriert und dann durch ein Celite-Tuch filtriert. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck eingeengt zum Erhalt von L-Alanin-S-1-(Methoxycarbonyl)-iso-butylesterhydrochlorid (Ausbeute 98 %).

[0279] L-Alanin-S-1-(Methoxycarbonyl)-iso-butylesterhydrochlorid wurde dann unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise G mit Phenyllessigsäure gekuppelt, um die in der Überschrift genannte Verbindung zu ergeben.

[0280] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,35\text{--}7,20$ (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).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 173,25, 171,18, 170,22, 135,11, 129,94, 129,50, 127,88, 52,67, 48,49, 43,98, 30,53, 19,21, 18,75, 17,58$.

Beispiel 63

Synthese von N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0281] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise H und Einsatz von 3-Nitrohenylessigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus dem obigen Beispiel B) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Rekristallisation aus Butylchlorid.

[0282] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 8,17$ (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).

Optische Drehung: $[\alpha]_{23} -49$ (c 5, MeOH).

Beispiel 64

Synthese von N-[(3,5-Difluorophenyl)acetyl]-Alaninethylester

[0283] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise G und Einsatz von 3,5-Difluorphenyl-Essigsäure (Aldrich) und Alaninethylester (Aldrich) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 93–95 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel ($R_f = 0,8$ in EtOAc) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Chromatographie auf Silicagel unter Einsatz von EtOAc als Eluierungsmittel, gefolgt von Rekristallisation aus 1-Chlorbutan.

[0284] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d_6): $\delta = 1,30$ (d, 3H); 3,52 (s, 2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}_2$ (MW = 271,26, Massenspektroskopie (MH^+ 271))

Beispiel 65

Synthese von N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]-Methioninethylester

[0285] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise G und Einsatz von 3-Nitrophenyl-Essigsäure (Aldrich) und Methioninethylesterhydrochlorid (Aldrich) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Rekristallisation aus Butylchlorid.

[0286] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 8,18$ (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, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{23} -30$ (c 5, MeOH).

Beispiel 66

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-iso-butylester

[0287] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise G und Einsatz von 3-Chlorphenyl-Essigsäure (Aldrich) und Alanin-iso-butylester (hergestellt nach Allgemeiner Vorgehensweise J) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht.

[0288] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,29$ (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, 3H), 0,91 (d, 3H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{23} -45$ (c 5, MeOH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (MW = 297,78, Massenspektroskopie (MH^+ 297))

Beispiel 67

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-2-(N,N-Dimethylamino)ethylester

[0289] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-(3-Chlorphenylacetyl)alanin (aus dem obigen Beispiel D) und 2-(N,N-Dimethylamino)ethanol (Aldrich) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 0,1:2:0,79 NH_4OH :EtOH: CHCl_3 als Eluierungsmittel.

[0290] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,37$ (s, 1H), 7,33–7,2 (m, 3H), 4,675–4,6 (m, 1H), 4,5–4,37 (m, 1H), 4,25–4,13 (m, 1H), 3,6 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2,86 (bs, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,23 (d, $J = 9$ Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (MW = 313,799, Massenspektroskopie (M^+ 313))

Beispiel 68

Synthese von 2-[(3,5-Dichlorphenyl)acetamido]-Hexylsäuremethylester

[0291] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise F und Einsatz von 3,5-Dichlorphenyl-Essigsäure (aus dem obigen Beispiel C) und L-Norleucin-Methylesterhydrochlorid (Bachem) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 77–78 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel ($R_f = 0,70$ in 40 % EtAOC/Hexane) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie auf Silicagel unter Einsatz von 40 % EtOAc/Hexane als dem Eluierungsmittel.

[0292] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,20$ (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).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 173,54, 169,67, 138,43, 135,72, 128,22, 128,07, 78,04, 77,62, 77,19, 53,04, 52,90, 43,14, 32,57, 27,87, 22,81, 14,41$.

Beispiel 69

Synthese von N-[(3,5-Dichlorphenyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0293] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise F und Einsatz von 3,5-Dichlorphenyl-Essigsäure (aus dem obigen Beispiel C) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus dem obigen Beispiel B) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 115–116 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel ($R_f = 0,40$ in 3 % Methanol/Dichlormethan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie auf Silicagel unter Einsatz von 3 % Methanol/Dichlormethan als Eluierungsmittel.

[0294] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 7,27$ (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,22 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,59 (quint., $J = 7$ 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).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 173,45, 169,37, 138,31, 135,75, 128,39, 128,11, 78,04, 77,61, 77,19, 72,19, 54,03, 48,97, 43,12, 28,24, 19,52, 19,49, 19,09$.

$C_{15}H_{19}NO_3Cl_2$ (MW = 331,9, Massenspektroskopie (MH^+ 332)).

Beispiel 70

Synthese von N-(Cyclohexylacetyl)-L-Alanin-iso-butylester

[0295] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise und Einsatz von Cyclohexyl-Essigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus obigem Beispiel B) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 92–93 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel (Rf = 0,39 in 1:3 EtOAc:Hexan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mit Et_2O , gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K_2CO_3 und wäßrigem HCl.

[0296] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -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 = 7,1 Hz, 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.

$C_{15}H_{27}NO_3$ (MW = 269,39, Massenspektroskopie (MH^+ 270))

Beispiel 71

Synthese von N-(Cyclopentylacetyl)-L-Alanin-iso-butylester

[0297] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von Cyclopentyl-Essigsäure (Aldrich) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus obigem Beispiel B) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 62–64 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel (Rf = 0,37 in 1:3 EtOAc:Hexan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Extraktion mit Et_2O , gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K_2CO_3 und wäßrigem HCl.

[0298] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 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 = 7,1 Hz, 1H).

^{13}X -nmr ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,78, 18,80, 24,8 (sehr hoch), 27,5, 32,27, 32,32, 36,9, 42,5, 47,7, 71,2, 172,2, 173,2.

Elementaranalyse berechnet (%): C, 65,85; H, 9,87; N, 5,49; Gefunden (%): C, 66,01; H, 10,08; N, 5,49.

$C_{14}H_{25}NO_3$ (MW = 255,36, Massenspektroskopie (MH^+ 256)).

Beispiel 72

Synthese von N-[(Cyclohex-1-enyl)acetyl]-L-Alanin-iso-butylester

[0299] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise B und Einsatz von Cyclohex-1-enyl-Essigsäure (Alfa) und L-Alanin-iso-butylesterhydrochlorid (aus obigem Beispiel B) wurde die genannte Verbindung als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 49–51 °C hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel I (Rf = 0,40 in 1:3 EtOAc:Hexan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte mit Et_2P , gefolgt von Waschungen mit wäßrigem K_2CO_3 und wäßrigem HCl.

[0300] Die NMR-Daten waren wie folgt:

1H -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.

Elementaranalyse berechnet (%): C, 67,38; H, 9,42; N, 5,24; gefunden (%): C, 67,34; H, 9,54; N, 5,16.

$C_{15}H_{25}NO_3$ (MW = 267,37, Massenspektroskopie (MH^+ 268)).

Beispiel 73

Synthese von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin-3-methylbut-2-enylthioester

[0301] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise C und Einsatz von N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]-Alanin und 3-Methyl-2-butenthioester (TCI) kann die genannte Verbindung hergestellt werden. Die Reaktion wur-

de mittels tlc auf Silicagel überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Flüssigkeitschromatographie unter Einsatz von 3:7 EtOAc:Hexan als Eluierungsmittel.

[0302] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d₆): $\delta = 5,2\text{--}5,075$ (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).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{CIS}$ (MW = 325,86, Massenspektroskopie (M⁺ 325)).

Beispiel 74

Synthese von N-[(2-Phenyl)-2-fluoracetyl]-Alaninethylester

[0303] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise F und Einsatz von α -Fluorphenyl-Essigsäure (Aldrich) und Alaninethylester (Aldrich) wurde die genannte Verbindung hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel ($R_f = 0,75$ in 1:1 EtOAc:Hexan) überwacht, und die Ausreinigung erfolgte durch Chromatographie auf Silicagel unter Einsatz von 1:2 Ethylacetat/Hexane als Eluierungsmittel.

[0304] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d₆): $\delta = 1,14$ (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, 1H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{F}$ (MW = 253,27, Massenspektroskopie (MH⁺ 253)).

Beispiel 75

Synthese von N-(3,4-Difluorphenylacetyl)-L-Phenylglycinmethylester

[0305] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise F und Einsatz von 3,5-Difluorphenyl-Essigsäure (Aldrich) und L-Phenylglycinmethylesterhydrochlorid (Bachem) wurde die genannte Verbindung hergestellt.

[0306] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl₃): $\delta = 7,4\text{--}7,3$ (m, 5H), 6,9–6,7 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, 7,1 Hz), 5,56 (d, 1H, 7 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl₃): $\delta = 197,6, 177,6, 171,8, 169,3, 136,7, 129,6, 129,3, 127,8, 113,0, 112,9, 112,7, 111,4, 103,8, 103,5, 65,1, 57,2, 53,5, 45,1, 43,3, 43,3.$

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}_2$ (MW = 319,31, Massenspektroskopie (MH +320)).

Beispiel 76

Synthese von N-(3,5-Difluorphenylacetyl)-L-Phenylglycin-iso-butylester

[0307] Die 3,5-Difluorphenyl-Essigsäure (Aldrich) wurde über die obige Allgemeine Vorgehensweise F mit L-Phenylglycinmethylesterhydrochlorid (Bachem) EDC-gekuppelt.

[0308] Die resultierende Verbindung wurde in einen großen Überschuß des gewünschten Alkohols eingebracht. Eine katalytische Menge von trockenem NaH wurde zugegeben, und auf die Reaktion folgte tlc, bis die Anwesenheit von Ausgangsmaterial nicht mehr nachgewiesen wurde. Die Reaktion wurde mit einigen Millilitern 1N HCl abgeschreckt, und nach einigen Minuten Röhrens wurde gesättigtes wäßriges NaHCO₃ zugegeben. Das Volumen des Reaktionsgemisches wurde auf einem Rotationsverdunster reduziert, bis der Alkoholüberschuß entfernt war, und der verbleibende Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, und zusätzliches Wasser wurde zugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigtem wäßrigem NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde auf einem Rotationsverdunster von der Lösung abgestreift, und der Rohproduktrückstand wurde dann mittels Chromatographie weiter ausgereinigt.

[0309] Die NMR-Daten waren wie folgt:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl₃): $\delta = 7,35\text{--}7,3$ (m, 5H), 6,8–6,7 (m, 3H), 6,60 (d, 1H, 7 Hz), 5,55 (d, 1H, 7,1 Hz), 3,9 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,85 (m, 1H, 7 Hz), 0,8 (q, 6H, 7 Hz).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl₃): $\delta = 171,3, 169,3, 165,4, 138,5, 137,0, 129,5, 129,2, 127,6, 113,1, 113,0, 112,8, 112,7, 103,8, 103,5, 103,2, 75,5, 57,2, 43,4, 43,3, 28,2, 19,3$

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{F}_2$ (MW = 361,39, Massenspektroskopie (MH +362)).

Beispiel 77

Synthese von N-(Cyclopentylacetyl)-L-Phenylglycinmethylester

[0310] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise D und Einsatz von Cyclopentyl-Essigsäure (Aldrich) mit L-Phenylglycinmethylesterhydrochlorid (Bachem) wurde die genannte Verbindung hergestellt.

[0311] Die NMR-Daten waren wie folgt:

^1H -nmr (CDCl_3): $\delta = 7,35$ (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): $\delta = 172,3, 171,7, 136,7, 129,0, 128,6, 127,3, 56,2, 52,7, 42,5, 36,9, 32,40, 32,38, 24,8$

Beispiel 78

Synthese von N-(Cyclopentylacetyl)-L-Alaninmethylester

[0312] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise D und Einsatz von Cyclopentyl-Essigsäure (Aldrich) mit L-Alaninmethylesterhydrochlorid (Sigma) wurde die genannte Verbindung hergestellt.

[0313] Die NMR-Daten waren wie folgt:

^1H -nmr (CDCl_3): $\delta = 6,38$ (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (bs, 3H), 1,80–1,00 (m (umfaßt d mit 1,30, 3H), 11H)

^{13}C -nmr (CDCl_3): $\delta = 173,7, 172,5, 52,1, 47,6, 42,3, 36,8, 32,15, 32,14, 18,0$

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (MW = 213,28, Massenspektroskopie (MH^+ 214)).

Beispiel 79

Synthese von N-(Cyclopropylacetyl)-L-Phenylglycinmethylester

[0314] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise D und Einsatz von Cyclopropyl-Essigsäure (Aldrich) mit L-Phenylglycinmethylesterhydrochlorid (Bachem) wurde die genannte Verbindung hergestellt.

[0315] Die NMR-Daten waren wie folgt:

^1H -nmr (CDCl_3): $\delta = 7,35$ (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): $\delta = 171,9, 174,6, 136,6, 129,0, 128,5, 127,2, 56,1, 52,7, 41,0, 6,9, 4,37, 4,33$

Beispiel 80

Synthese von N-(Cyclopropylacetyl)-L-Alaninmethylester

[0316] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise D und Einsatz von Cyclopropyl-Essigsäure (Aldrich) mit L-Alaninmethylesterhydrochlorid (Sigma) wurde die genannte Verbindung hergestellt.

[0317] Die NMR-Daten waren wie folgt:

^1H -nmr (CDCl_3): $\delta = 6,60$ (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): $\delta = 173,7, 172,3, 52,3, 47,7, 41,0, 18,2, 6,7, 4,27, 4,22$

Beispiel 81

Synthese von N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]-L-Methionin-iso-butylester

[0318] Unter Anwendung der Allgemeinen Vorgehensweise H und Einsatz von Nitrophenyl-Essigsäure (Aldrich) und L-Methionin (Aldrich) wurde die genannte Verbindung als gelbbraunes Öl hergestellt. Die Reaktion wurde mittels tlc auf Silicagel überwacht.

[0319] Die NMR-Daten waren wie folgt:

^1H -nmr (CDCl_3): $\delta = 8,16$ (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).

$C_{17}H_{24}N_2O_2S$ (MW = 368,4, Massenspektroskopie (MH^+ 368))

Beispiel 82

Zellscreening zum Nachweis von Inhibitoren der β -Amyloidproduktion

[0320] Zahlreiche Verbindungen der obigen Formel I wurden auf ihre Fähigkeit zur Hemmung der β -Amyloidproduktion in einer Zelllinie, welche die schwedische Mutation besitzt, untersucht. Dieser Screening-Assay verwendete Zellen (K293 = Humannieren-Zelllinie), die mit dem Gen für das Amyloidvorläuferprotein 751 (APP751), das die Doppelmutation Lys₆₅₁Met₆₅₂ bis Asn₆₅₁Leu₆₅₂ (APP751-Numerierung) enthielt, stabil transfiziert waren, wie in der Internationalen Patentanmeldung Nr. 94/10569⁸ und von Citron et al¹¹ beschrieben wird. Diese Mutation wird allgemein als die schwedische Mutation bezeichnet, und die Zellen, die als "293 751 SWE" bezeichnet sind, waren in Corning-96-Lochplatten mit 1,5–2,5 × 10⁴ Zellen pro Loch mit minimalem essentielllem Medium plus 10 % fetalem Rinderserum eingebracht. Die Zellanzahl ist wichtig zur Erzielung von β -Amyloid-ELISA-Resultaten innerhalb des linearen Bereichs des Assays (~0,2 bis 2,5 ng pro mL).

[0321] Nach Inkubation über Nacht bei 37 °C in einem Inkubator, der mit 10 % Kohlendioxid equilibriert war, wurde das Medium entfernt und durch Medium, das 200 µL einer Verbindung der Formel I (Arzneistoff) pro Loch enthielt, für eine zweistündige Vorbehandlungsperiode ersetzt, und die Zellen wurden wie oben inkubiert. Arzneistoff-Stammkulturen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid präpariert, so daß bei der endgültigen Arzneistoffkonzentration, die bei der Behandlung eingesetzt wurde, die Konzentration von Dimethylsulfoxid 0,5 % nicht überschritt und tatsächlich gewöhnlich gleich 0,1 % war.

[0322] Am Ende der Vorbehandlungsperiode wurden die Medien erneut entfernt und durch Arzneistoff enthaltendes frisches Medium wie oben ersetzt, und die Zellen wurden für weitere zwei Stunden inkubiert. Nach der Behandlung wurden die Platten in einem Beckman-GPR mit 1200 U/min für fünf Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, um Zellschutt von dem aufbereiteten Medium abzupelletieren. Aus jedem Loch wurde 100 µL aufbereitetes Medium oder geeignete Verdünnungen davon in eine ELISA-Platte überführt, die mit Antikörper 266¹³ gegen Aminosäuren 13–28 von β -Amyloidpeptid vorbeschichtet war, wie in der Internationalen Patentanmeldung Nr. 94/10569⁸ beschrieben wird, und über Nacht aufbewahrt. Ein ELISA-Assay, der markierten Antikörper 6C6¹³ gegen Aminosäuren 1–16 von β -Amyloidpeptid verwendete, wurde am nächsten Tag durchgeführt, um die Menge von erzeugtem β -Amyloidpeptid zu messen.

[0323] Die cytotoxischen Wirkungen der Verbindungen wurden durch eine Modifikation der Methode von Hanse et al.¹² gemessen. Den in der Gewebskulturplatte verbliebenen Zellen wurde 25 µL einer 3(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)2,5-diphenyltetrazoliumbromid(MTT)-Stammlösung (5 mg/mL) auf eine Endkonzentration von 1 mg/mL zugefügt. Die Zellen wurden für eine Stunde bei 37 °C inkubiert, und die Zellaktivität wurde durch Zufügung eines gleichen Volumens von MTT-Lysispuffer (20 % w/v Natriumdodecylsulfat in 50 % Dimethylformamid, pH 4,7) gestoppt. Eine vollständige Extraktion wurde erreicht durch Schütteln über Nacht bei Raumtemperatur. Die Differenz zwischen OD_{562nm} und OD_{650nm} wurde in einem UV_{max}-Mikroplattenlesegerät von Molecular Devices als Indikator der Zell-Lebensfähigkeit gemessen.

[0324] Die Ergebnisse des β -Amyloidpeptid-ELISA wurden an eine Standardkurve angepaßt und als ng/mL β -Amyloidpeptid ausgedrückt. Um in bezug auf die Cytotoxizität zu normalisieren, wurden diese Ergebnisse durch die MTT-Ergebnisse dividiert und als ein Prozentsatz der Ergebnisse von einer arzneistoff-freien Kontrolle ausgedrückt. Alle Ergebnisse sind die mittlere und Standardabweichung von mindestens sechs Replikations-Assays.

[0325] Die Testverbindungen wurden auf die Wirksamkeit der Hemmung der β -Amyloidpeptidproduktion in Zellen unter Anwendung dieses Assays analysiert. Die Ergebnisse dieses Assays demonstrieren, daß jede der untersuchten Verbindungen innerhalb der vorliegenden Erfindung die β -Amyloidpeptidproduktion um wenigstens 30 % im Vergleich mit der Kontrolle reduzierte.

Beispiel 83

In-vivo-Unterdrückung der β -Amyloid-Freisetzung und/oder -Synthese

[0326] Dieses Beispiel zeigt, wie die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf die in vivo Unterdrückung der β -Amyloid-Freisetzung und/oder -Synthese getestet werden konnten. Für diese Experimente werden 3 bis 4 Monate alte PDAPP-Mäuse verwendet [Games et al., (1995) Nature 373:523–527]. In Abhängigkeit davon,

welche Verbindung getestet wird, wird die Verbindung gewöhnlich entweder mit 5 oder 10 mg/ml formuliert. Wegen der niedrigen Löslichkeitsfaktoren der Verbindungen können sie mit verschiedenen Trägern formuliert werden, etwa Maisöl (Safeway, South San Francisco, CA); 10 % EtOH in Maisöl (Safeway); 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (Research Biochemicals International, Natick MA); und Carboxymethylcellulose (Sigma Chemical Co., St. Louis MO). Dabei war der Träger speziell für Beispiel 141 Carboxymethylcellulose (Sigma).

[0327] Den Mäusen wird subkutan eine Dosis mit einer 26-Gauge-Nadel verabreicht, und 3 Stunden später werden die Tiere mittels CO₂-Narkose euthanasiert, und Blut wird mittels Herzpunktion unter Verwendung einer 3 cc 25G 5/8" Tuberkulinspritze-/nadel entnommen, die mit einer Lösung aus 0,5 M EDTA, pH 8,0, beschichtet ist. Das Blut wird in ein Becton-Dickinson-Vakuumrohr, das EDTA enthält, verbracht und für 15 min mit 1500 xg bei 5 °C geschleudert. Dann werden die Gehirne der Mäuse entnommen, und der Cortex und der Hippocampus werden herausgetrennt und auf Eis gelegt.

1. Hirn-Assay

[0328] Um Hippocampus- und Comicalgewebe für Enzymimmunoassays (ELISA) zu präparieren, wird jeder Hirnbereich in 10 Volumen eiskaltem Guanidinpuffer (5,0 M Guanidin-HCl, 50 mM Tris-HCl, pH 8,0) homogenisiert unter Verwendung eines motorisierten Kontes-Mörsers (Fisher, Pittsburgh PA). Die Homogenate werden auf einer Drehplattform für drei bis vier Stunden bei Raumtemperatur sanft geschaukelt und vor der Mengenbestimmung von β -Amyloid bei -20 °C aufbewahrt.

[0329] Die Hirnhomogenate werden 1:10 mit eiskaltem Caseinpuffer [0,25 % Casein, phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS), 0,05 % Natriumazid, 20 µg/ml Aprotinin, 5 mM EDTA, pH 8,0, 10 µg/ml Leupeptin] verdünnt, wodurch die Endkonzentration von Guanidin auf 0,5M reduziert wird, bevor die Zentrifugierung mit 16.000 xg für 20 min bei 4 °C erfolgt. Die β -Amyloid-Standards (Aminosäuren 1–40 oder 1–42) wurden so präpariert, daß die Endzusammensetzung gleich 0,5 M Guanidin in Anwesenheit von 0,1 % Rinderserumalbumin (BSA) war.

[0330] Der Gesamt- β -Amyloid-Sandwich-ELISA, wobei sowohl β -Amyloid (aa 1–40) als auch β -Amyloid (aa 1–42) quantifiziert werden, besteht aus zwei monoklonalen Antikörpern (mAb) zu β -Amyloid. Der Einfang-Antikörper 3D6¹⁴, der für Aminosäuren 1–5 von β -Amyloid spezifisch ist, wird biotinyliert und dient als der Reporter-Antikörper in dem Assay. Das 3D6-Biotinylierungsverfahren verwendet das Protokoll des Herstellers (Pierce, Rockford IL) für die NHS-Biotinmarkierung von Immunglobulinen mit der Ausnahme, daß 100 mM Natriumhydrogencarbonatpuffer, pH 8,5, eingesetzt wird. Der 3D6-Antikörper erkennt kein sekretiertes Amyloid-Vorläuferprotein (APP) oder APP voller Länge, sondern detektiert nur β -Amyloidspezies mit einer Asparaginsäure am Aminoende. Der Assay hat eine Empfindlichkeitsuntergrenze von ~50 pg/ml (11 pM) und zeigt keine Kreuzreaktivität für das endogene Murin- β -Amyloidpeptid bei Konzentrationen bis zu 1 ng/ml.

[0331] Die Konfiguration des Sandwich-ELISA zur Mengenbestimmung des Pegels von β -Amyloid (aa 1–42) verwendet den mAb 21F12¹⁴ (der die Aminosäuren 33–42 von β -Amyloid erkennt) als den Einfang-Antikörper. Biotinylierter 3D6 ist ebenfalls der Reporter-Antikörper bei diesem Assay, der eine Empfindlichkeitsuntergrenze von ~125 pg/ml (28 pM) hat.

[0332] Die Einfang-mAb 266 und 21F12 werden mit 10 µg/ml in 96-Loch-Immunoassayplatten (Costar, Cambridge MA) über Nacht bei Raumtemperatur beschichtet. Die Platten werden dann aspiriert und mit 0,25 % Huhmanserumalbumin in PBS-Puffer für mindestens 1 h bei Raumtemperatur blockiert, dann bis zum Gebrauch dehydratisiert bei 4 °C aufbewahrt. Die Platten werden vor dem Gebrauch mit Waschpuffer (Tris-gepufferte Kochsalzlösung, 0,05 % Tween 20) erneut hydratisiert. Die Proben und Standards werden den Platten zugefügt und über Nacht bei 4 °C inkubiert. Die Platten werden zwischen jedem Schritt des Assays ≥ 3mal mit Waschpuffer gewaschen. Der biotinylierte 3D6, verdünnt auf 0,5 µg/ml in Casein-Inkubationspuffer (0,25 % Casein, PBS, 0,05 % Tween 20, pH 7,4) wird in dem Loch für 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. 1:4000 verdünntes Avidin-HRP (Vector, Burlingame CA) in Casein-Inkubationspuffer wird den Löchern für 1 h bei Raumtemperatur zugegeben. Das kolorimetrische Substrat, Slow TMB-ELISA (Pierce, Cambridge MA), wird zugegeben, und die Reaktion wird für 15 min zugelassen, wonach die enzymatische Reaktion durch Zugabe von 2N H₂SO₄ gestoppt wird. Das Reaktionsprodukt wird quantifiziert unter Verwendung eines Molecular Devices V_{max} (Molecular Devices, Menlo Park, CA), wobei die Differenz des Absorptionsvermögens bei 450 nm und 650 nm gemessen wird.

2. Blut-Assay

[0333] Das EDTA-Plasma wird 1:1 in Probenverdünnner (0,2 g/l Natriumphosphat·H₂O (monobasisch), 2,16 g/l Natriumphosphat·7H₂O (zweibasisch), 0,5 g/l Thimerosal, 8,5 g/l Natriumchlorid, 0,5 ml TritonX-405, 6,0 g/l globulinfreies Rinderserumalbumin; und Wasser) verdünnt. Die Proben und Standards in Probenverdünnner werden analysiert unter Verwendung des gesamten β-Amyloid-Assays (266 Einfang/3D6-Reporter) wie oben beschrieben für den Hirnassay, wobei jedoch der Probenverdünnner anstelle der beschriebenen Caseinverdünnner verwendet wurde.

SEQUENZAULISTUNG

(1) ALLGEMEINE INFORMATIONEN:

- (i) ANMELDER: ATHENA NEUROSCIENCES, INC.
ELI LILLY & COMPANY
JING WU
EUGENE D. THORSETT
JEFFREY S. NISSEN
THOMAS E. MABRY
LEE H. LATIMER
VARGHESE JOHN
LAWRENCE Y. FANG
JAMES E. AUDIA
- (ii) TITEL DER ERFINDUNG: N-(ARYL/HETEROARYLACETYL)-AMINOSÄUREESTER, DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN ZUM HEMMEN EINER β -AMYLOIDPEPTID-FREISETZUNG UND/ODER SEINER SYNTHESE DURCH VERWENDUNG SOLCHER VERBINDUNGEN
- (iii) ZAHL DER SEQUENZEN: 1
- (iv) KORRESPONDENZADRESSE:
(A) ADRESSAT: Burns, Doane, Swecker & Mathis, LLP
(B) STRASSE: P.O. Box 1404
(C) STADT: Alexandria
(D) STAAT: Virginia
(E) LAND: USA
(F) ZIP: 22313-1404
- (v) COMPUTERLESBARE FORM:
(A) DATENTRÄGERTYP: Floppy disk
(B) COMPUTER: IBM-PC-kompatibel
(C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30
- (vi) AKTUELLE ANMELDUNGSDATEN:
(A) ANMELDUNGNSNUMMER: nicht zugeteilt
(B) ANMELDEDATUM: nicht zugeteilt
(C) KLASSIFIKATION:
- (vii) FRÜHERE ANMELDUNGSDATEN:
(A) US-PATENTANMELDUNG NR. 08/754 895
(B) ANMELDEDATUM: 22. November 1996

(viii) INFORMATIONEN ZU ANWALT/VERTRETER:

- (A) NAME: Swiss, Gerald F.
- (B) REGISTRIERUNGSSNUMMER: 30.113
- (C) REFERENZ/DOCKETNUMBER: 002010-051

(ix) TELEKOMMUNIKATIONSSINFORMATIONEN:

- (A) TELEFON: 650-854-7400
- (B) TELEFAX: 650-854-8275

(2) INFORMATIONEN FÜR SEQ ID NR. 1:

(i) SEQUENZCHARAKTERISTIKEN

- (A) LÄNGE: 43 Aminosäuren
- (B) TYP: Peptid
- (C) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NR. 1:

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His
 1 5 10

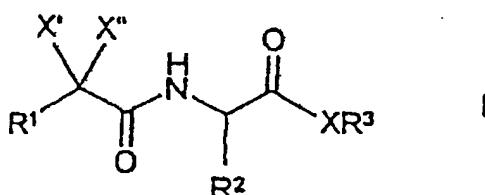
Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
 15 20 25

Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 30 35 40

Thr

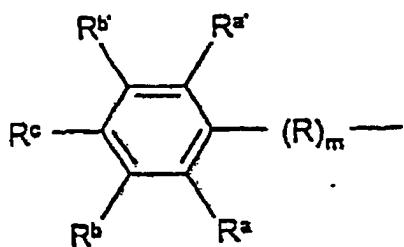
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I oder Gemisch aus Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Medikament, wobei Formel I ist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

- a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;
- b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methil besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methyldioxirring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann können R^a und/oder R^{a'} auch Chloro sein; und

wobei R^a, R^{a'}, R^b, R^{b'} und R^c nicht sämtlich gleichzeitig Wasserstoff sind; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂, ist, und

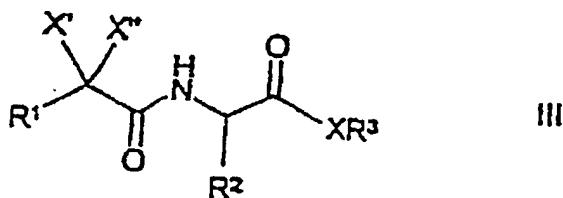
dann, wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist.

2. Verbindung der Formel I oder Gemisch aus Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zum Hemmen einer β-Amyloid-Freisetzung und/oder seiner Synthese in einer Zelle.

3. Verbindung der Formel I oder Gemisch aus Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zum Verhindern des Beginns der Alzheimer Krankheit bei einem Patienten, bei dem das Risiko besteht, daß er die Alzheimer Krankheit entwickelt.

4. Verbindung der Formel I oder Gemisch aus Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Behandlung eines Alzheimer-Patienten, um eine weitere Verschlechterung des Zustands des Patienten zu hemmen.

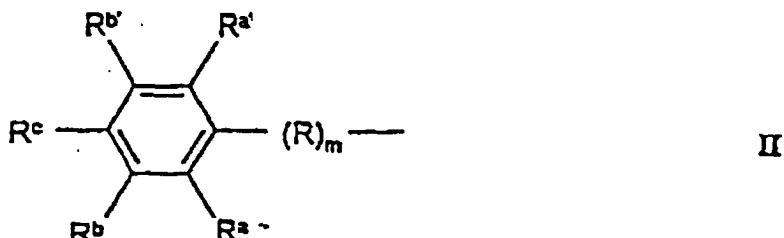
5. Verbindung der Formel III:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus

a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;

b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich U oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylenedioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chloro sein; und

wobei R^a, R^{a'}, R^b, R^{b'} und R^c nicht sämtlich gleichzeitig Wasserstoff sind; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, das an den 5-, (6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei m eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist,

dann, wenn R¹ Butyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht Ethyl ist,

dann, wenn R¹ Methyl, -CH(CH₃)₂, oder Cyclohexyl ist, R²-CH(CH₃)₂ ist, X Sauerstoff ist, X' Wasserstoff ist und

X" Hydroxyl ist, R³ nicht Methyl ist,
 dann, wenn R¹ Ethyl oder C₆H₄Cl-p ist, R² Phenyl, Methyl oder -CH(CH₃)₂ ist, X Sauerstoff ist, X' Wasserstoff ist und X" Fluor ist, R³ nicht Methyl ist, und
 dann, wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thioxadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹ eine unsubstituierte Naphthylgruppe ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Naphthyl und 2-Naphthyl besteht.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹ eine substituierte Phenylgruppe der Formel II ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei die substituierte Phenylgruppe durch folgendes definiert ist:
 (a) monosubstituierte Phenyle, die eine einzige Substitution an den 2-, 3- oder 4-Positionen haben, wobei jeder von den speziellen Substituenten durch die jeweiligen R^a--, R^b- und R^c-Gruppen bestimmt ist;
 (b) disubstituierte Phenyle, die zwei Substituenten an den 2,3-Positionen, 2,4-Positionen, 2,5-Positionen, 2,6-Positionen, 3,4-Positionen, 3,5-Positionen oder 3,6-Positionen haben, wobei jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a--, R^{a'}-, R^b-, R^{b'}- und R^c-Gruppen bestimmt ist; und
 (c) trisubstituierte Phenyle, die drei Substituenten an den 2,3,4-Positionen, 2,3,5-Positionen, 2,3,6-Positionen, 3,4,5-Positionen und 3,4,6-Positionen haben, wobei wiederum jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a--, R^{a'}-, R^b-, R^{b'}- und R^c-Gruppen bestimmt ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die substituierten Phenylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Thiomethoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Methylendioxyphe-nyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl und 2,5-Difluorphenyl.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl-, Alkenyl-, Alkycloalkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen besteht.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei R¹ Alkyl ist.

12. Verbindung nach Anspruch 10, wobei R¹ Cycloalkyl ist.

13. Verbindung nach Anspruch 10, wobei R¹ Alkenyl ist.

14. Verbindung nach Anspruch 14, wobei R¹ Cycloalkenyl ist.

15. Verbindung nach Anspruch 10, wobei die R¹-Alkyl-, -Cycloalkyl-, Alkycloalkyl-, -Alkenyl- und -Cycloal-kenylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus sec-Butyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclohex-1-enyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclobutyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-Cyclopentyl, -CH₂CH₂-Cyclopropyl, -CH₂CH₂-Cyclobutyl, -CH₂CH₂-Cyclohexyl und -CH₂CH₂-Cyclopentyl.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Heteroaryl- und substituierten Heteroarylgruppen besteht.

17. Verbindung nach Anspruch 16, wobei die R¹-Heteroaryl- und substituierten -Heteroarylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Benzothiazol-4-yl, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, Furan-2-yl, Benzofuran-2-yl, Benzothiophen-3-yl, 2-Chlorthien-5-yl, 3-Methylisoxa-zol-5-yl, 2-(Phenylthio)thien-5-yl, 6-Methoxythiophen-2-yl, 3-Phenyl-1,2,4-thioxadiazol-5-yl und 2-Phenyloxa-zol-4-yl.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Alkylthioalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht.

19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, -CH₂CH₂SCH₃ und Phenyl besteht.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei X' und X" beide Wasserstoff sind und X Sauerstoff ist.

21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, Cyclopentyl, Allyl, iso-But-2-enyl, 3-Methylpentyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-(3-Tetrahydrofuryl), -CH₂-Thien-2-yl, -CH₂(1-Methyl)cyclopropyl, -CH₂-Thien-3-yl, -CH₂-C(O)O-tert-Butyl, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -2-Methylcyclopentyl, -Cyclohex-2-enyl, -CH[CH(CH₃)₂]COOCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)=CH₂ und -CH₂CH=C(CH₃)₂.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei X' und X" beide Wasserstoff sind und X Schwefel ist.

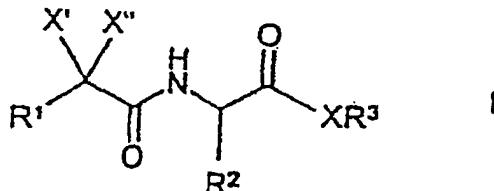
23. Verbindung nach Anspruch 22, wobei R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus iso-But-2-enyl und iso-Butyl besteht.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verbindung der Formel I aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

N-(3-Methylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,4-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(1-Naphthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Naphtyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Phenylbutanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(5-Phenylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 2-[(3,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Methoxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3,4-Methylendioxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Thien-3-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Hydroxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Naphthyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Benzothiazol-4-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Methylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Fluorphenyl)acetamido-buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Trifluormethylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Thienyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclopropylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-(1-Methylcyclopropyl)methylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylcyclopentylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylprop-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclohex-2-enylester
 N-[(2-Phenylbenzoxazal-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylthiophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-4-[(2-Furyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzofuran-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzothiophen-3-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[2-Chlor-5-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester

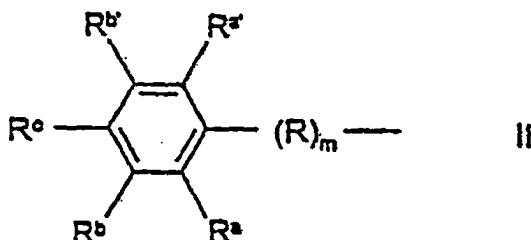
N-[(3-Methylisoxazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylthiothienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(6-Methoxybenzothiophen-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylloxazol-4-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2,5-Difluorophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorophenyl)acetyl]alanin-Ethylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-Ethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-(N,N-Dimethylamino)ethylester
 2-[(3,5-Dichlorphenyl)acetamido]hexylsäure-Methylester
 N-[(3,5-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclohexylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(Cyclohex-1-enyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylthioester
 N-(3,5-Difluorophenylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(3,5-Difluorophenylacetyl)phenylglycin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)alanin-Methylester; und
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-iso-Butylester.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch inerten Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I aufweist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

- a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich U oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;
- b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^c jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und $R^{b'}$ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteraryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und $-C(O)R^4$, wobei R^4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylendioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder $R^{b'}$ und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder $R^{a'}$ auch Chloro sein; und

wobei R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ und R^c nicht sämtlich gleichzeitig Wasserstoff sind; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R_m), das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und

R^3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R^5 und R^6 jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteraryl, heterocyclischer Gruppe, $-NR^7R^8$ ausgewählt sind, wobei R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und $-COOR^9$ sind, wobei R^9 Alkyl ist, und wobei ferner R^5 und R^6 vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R^5 und R^6 sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R^{10} aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt ist, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R^{10} Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R^5 und R^6 vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R^{10} eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß;

dann, wenn R^1 Pyrid-3-yl ist, R^2 Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist, und

dann, wenn R^1 Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thioxoadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R^2 Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei R^1 eine unsubstituierte Naphthylgruppe ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Naphthal und 2-Naphthal besteht.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei R^1 eine substituierte Phenylgruppe der Formel II ist.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei die substituierte Phenylgruppe durch folgendes definiert ist:

(a) monosubstituierte Phenyle, die eine einzige Substitution an den 2-, 3- oder 4-Positionen haben, wobei jeder von den speziellen Substituenten durch die jeweiligen R^a -, R^b - und R^c -Gruppen bestimmt ist;

(b) disubstituierte Phenyle, die zwei Substituenten an den 2,3-Positionen, 2,4-Positionen, 2,5-Positionen, 2,6-Positionen, 3,4-Positionen, 3,5-Positionen oder 3,6-Positionen haben, wobei jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a -, $R^{a'}$ -, R^b -, $R^{b'}$ - und R^c -Gruppen bestimmt ist; und

(c) trisubstituierte Phenyle, die drei Substituenten an den 2,3,4-Positionen, 2,3,5-Positionen, 2,3,6-Positionen, 3,4,5-Positionen und 3,4,6-Positionen haben, wobei wiederum jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a -, $R^{a'}$ -, R^b -, $R^{b'}$ - und R^c -Gruppen bestimmt ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei die substituierten Phenylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Thiomethoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl und 2,5-Difluorphenyl.

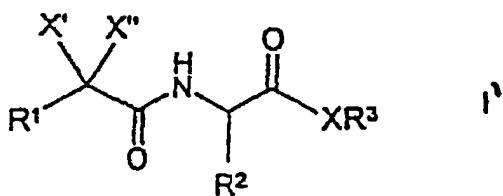
30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkycycloalkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen besteht.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, wobei R^1 Alkyl ist,

32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, wobei R¹ Cycloalkyl ist.
33. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, wobei R¹ Alkenyl ist.
34. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, wobei R¹ Cycloalkenyl ist.
35. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, wobei die R¹-Alkyl-, -Alkenyl-, Alkcycloalkyl-, -Cycloalkyl-, und -Cycloalkenylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus sec-Butyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclohex-1-enyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclobutyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-Cyclopentyl, -CH₂CH₂-Cyclopropyl, -CH₂CH₂-Cyclobutyl, -CH₂CH₂-Cyclohexyl und -CH₂CH₂-Cyclopentyl.
36. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Heteroaryl- und substituierten Heteroarylgruppen besteht.
37. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 36, wobei die R¹-Heteroaryl- und substituierten -Heteroarylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Thien-2-yl, Thi-en-3-yl, Benzothiazol-4-yl, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, Furan-2-yl, Benzofuran-2-yl, Benzothiophen-3-yl, 2-Chlorthien-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, 2-(Phenylthio)thien-5-yl, 6-Methoxythiophen-2-yl, 3-Phenyl-1,2,4-thioxadiazol-5-yl und 2-Phenoxyloxazol-4-yl.
38. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 25 bis 37, wobei R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Alkylthioalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht.
39. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 38, wobei R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, -CH₂CH₂SCH₃ und Phenyl besteht.
40. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 25 bis 39, wobei X' und X" beide Wasserstoff sind und X Sauerstoff ist.
41. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 40, wobei R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, Cyclopentyl, Allyl, iso-But-2-enyl, 3-Methylpentyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-(3-Tetrahydrofuranyl), -CH₂-Thien-2-yl, -CH₂(1-Methyl)cyclopropyl, -CH₂-Thien-3-yl, -CH₂-C(O)O-tert-Butyl, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂CH(-CH₂CH₃)₂, -2-Methylcyclopentyl, -Cyclohex-2-enyl, -CH[CH(CH₃)₂]COOCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)=CH₂ und -CH₂CH=C(CH₃)₂.
42. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 25 bis 39, wobei X' und X" beide Wasserstoff sind und X Schwefel ist.
43. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 42, wobei R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus iso-But-2-enyl und iso-Butyl besteht.
44. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei die Verbindung der Formel I aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:
N-(3-Methylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
N-[(4-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
N-[(3,4-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
N-[(3-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
N-[(1-Naphthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
N-[(2-Napthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
N-[(4-Phenylbutanoyl)alanin-iso-Butylester
N-[(5-Phenylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
N-[(4-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
2-[(3,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
2-[(3-Methoxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
2-[(4-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
2-[(3,4-Methylendioxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
2[(Thien-3-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
2-[(4-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester

2-[(3-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Hydroxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Naphthyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Benzothiazol-4-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Methylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[3-Trifluormethylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Thienyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclopropylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-(1-Methylcyclopropyl)methylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylcyclopentylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylprop-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclohex-2-enylester
 N-[(2-Phenylbenzoxazal-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylthiophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-4-[(2-Furyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzofuran-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzothiophen-3-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[2-Chlor-5-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylisoxazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylthiothienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(6-Methoxybenzothiophen-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylloxazol-4-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-Ethylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-Ethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-(N,N-Dimethylamino)ethylester
 2-[(3,5-Dichlorphenyl)acetamido]hexylsäure-Methylester
 N-[(3,5-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclohexylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(Cyclohex-1-enyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylthioester
 N-(3,5-Difluorphenylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(3,5-Difluorphenylacetyl)phenylglycin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)alanin-Methylester; und
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-iso-Butylester.

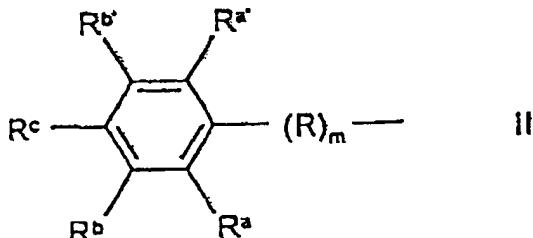
45. Verwendung einer Verbindung der Formel I' oder eines Gemisches aus Verbindungen der Formel I' bei der Herstellung eines Medikaments zum Hemmen der β -Amyloid-Freisetzung und/oder seiner Synthese in einer Zelle, wobei Formel I' ist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Phenyl-(R)_m-, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;

b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylenedioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chlоро sein; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₃)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

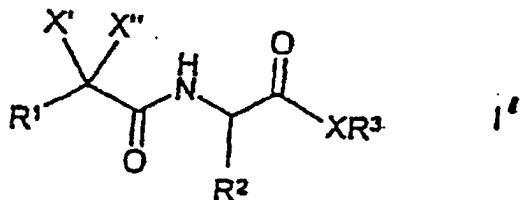
dann, wenn R¹ Phenyl ist, R² -CH(CH₃)CH₂CH₃ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH₃ oder -CH₂CH(CH₃)₂ ist,

dann, wenn R¹ Phenyl ist, R³ -CH₂CH(CH₃)₂ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R² nicht -CH(CH₃)₂ ist,

dann, wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist,

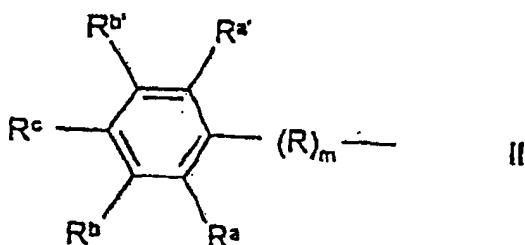
dann, wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazal-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thiooxadiznI-3-yl oder 3,5-Di(triflunrme-thyl)pheyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist, und dann, wenn R¹ -CH₂-Phenyl ist, R³ -CH₂CH₃ ist, X Saucrstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R² nicht -CH₂CH(CH₃)₂, ist.

46. Verwendung einer Verbindung der Formel I' oder eines Gemisches aus Verbindungen der Formel I' bei der Herstellung eines Medikaments, das die Verbindung und einen pharmazeutisch inerten Träger aufweist, zum Verhindern des Beginns der Alzheimer Krankheit bei einem Patienten, bei dem das Risiko besteht, daß er die Alzheimer Krankheit entwickelt, wobei die Formel I' ist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

- a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Phenyl-(R)_m-, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;
- b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylenedioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chlоро sein; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, -NR⁷R⁸ ausgewählt sind, wobei R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und -COOR⁹ sind, wobei R⁹ Alkyl ist, und wobei ferner R⁵ und R⁶ vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heteroarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R⁵ und R⁶ sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R¹⁰ Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R⁵ und R⁶ vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe zu bilden, R¹⁰ eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff, Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R¹ Phenyl ist, R² -CH(CH₃)CH₂CH₃, ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH₃ oder -CH₂CH(CH₃)₂ ist,

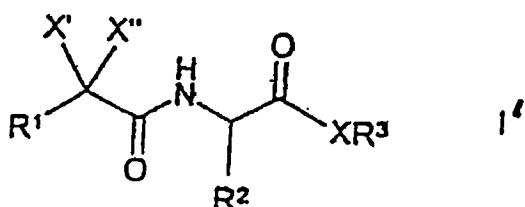
dann, wenn R¹ Phenyl ist, R³ -CH₂CH(CH₃)₂ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R² nicht -CH(CH₃)₂ ist,

dann wenn R¹ Pyrid-3-yl ist, R² Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₂), ist,

dann wenn R¹ Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thionsadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R² Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R³ nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist, und

dann, wenn R¹ -CH₂-Phenyl, R³ -CH₂CH₃ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R² nicht -CH₂CH(CH₃)₂ ist.

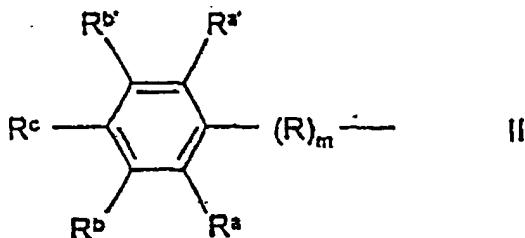
47. Verwendung einer Verbindung der Formel I' oder eines Gemisches aus Verbindungen der Formel I' bei der Herstellung eines Medikaments, das die Verbindung und einen pharmazeutisch inerten Träger aufweist, zum Hemmen einer weiteren Verschlechterung des Zustands eines Alzheimer-Patienten, wobei Formel I' ist:



wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus:

a) Alkyl, Alkenyl, Alkycloalkyl, Phenyl-(R)_m-, Naphthyl-(R)_m-, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und Heteroaryl mit 3 bis 10 Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Heteroarylgruppe fakultativ mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halo, Nitro, Thioalkoxy und Thioaryloxy, mit der Maßgabe, daß für solche Heteroaryle dann, wenn mindestens ein Stickstoff-Heteroatom vorhanden ist, auch mindestens ein Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatom vorhanden ist;

b) einer substituierten Phenylgruppe der Formel II:



wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist,

R^a und R^{a'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluoro und Methyl besteht;

R^b und R^{b'} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Halo, Heteroaryl, heterocyclischer Gruppe, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy und -C(O)R⁴, wobei R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy besteht; und

R^c aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cyano, Halo, Nitro besteht, und wobei R^b und R^c verschmolzen sind, um einen Methylendioxyring mit dem Phenylring zu bilden; und, wenn R^b und/oder R^{b'} und/oder R^c Fluoro, Chloro, Bromo und/oder Nitro ist, dann kann R^a und/oder R^{a'} auch Chlоро sein; und

c) 1- oder 2-Naphthyl-(R)_m-, das an den 5-, 6-, 7- und/oder 8-Positionen mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyano, Nitro, Trihalomethyl und Thioalkoxy, wobei R eine Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m eine ganze Zahl gleich 0 oder 1 ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylalkoxy, Alkylthioalkoxy besteht; und

R^3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ besteht, wobei n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, R^5 und R^6 jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteraryl, heterocyclischer Gruppe, $-NR^7R^8$ ausgewählt sind, wobei R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder Alkyl und $-COOR^9$ sind, wobei R^9 Alkyl ist, und wobei ferner R^5 und R^6 vereinigt sein können, um eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Heterarylgruppe und eine heterocyclische Gruppe zu bilden, und dann, wenn R^5 und R^6 sich nicht vereinigen, um eine Aryl- oder Heterarylgruppe zu bilden, R^{10} aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt wird, mit der Maßgabe, daß dann, wenn n null ist, R^{10} Wasserstoff ist, und dann, wenn n größer als null ist und R^5 und R^6 vereinigt sind, um eine Aryl- oder Heterarylgruppe zu bilden, R^{10} eine Bindung innerhalb dieser Gruppe wird;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

X' Wasserstoff Hydroxy oder Fluoro ist;

X" Wasserstoff Hydroxy oder Fluoro ist oder X' und X" gemeinsam eine Oxogruppe und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bilden, mit den Maßgaben, daß:

dann, wenn R^1 Phenyl ist, $R^2 -CH(CH_3)CH_2CH_3$ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH_3$ oder $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist,

dann, wenn R^1 Phenyl ist, $R^3 -CH_2CH(CH_3)_2$ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^2 nicht $-CH(CH_3)_2$ ist,

dann, wenn R^1 Pyrid-3-yl ist, R^2 Ethyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist,

dann, wenn R^1 Indoxazin-3-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,5-thioxadizol-3-yl oder 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl ist, R^2 Methyl ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^3 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist, und

dann, wenn $R^1 -CH_2$ -Phenyl ist, $R^3 -CH_2CH_3$ ist, X Sauerstoff ist und X' und X" Wasserstoff sind, R^2 nicht $-CH_2CH(CH_3)_2$ ist.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei R^1 eine unsubstituierte Phenylgruppe ist.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei R^1 eine unsubstituierte Naphthylgruppe ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1-Naphthyl und 2-Naphthyl besteht.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei R^1 eine unsubstituierte Phenylgruppe der Formel II ist.

51. Verwendung nach Anspruch 50, wobei die substituierte Phenylgruppe durch folgendes definiert ist:

(a) monosubstituierte Phenyle, die eine einzige Substitution an den 2-, 3- oder 4-Positionen haben, wobei jeder von den speziellen Substituenten durch die jeweiligen R^a -, R^b - und R^c -Gruppen bestimmt ist;

(b) disubstituierte Phenyle, die zwei Substituenten an den 2,3-Positionen, 2,4-Positionen, 2,5-Positionen, 2,6-Positionen, 3,4-Positionen, 3,5-Positionen oder 3,6-Positionen haben, wobei jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a -, $R^{a'}$ -, R^b -, $R^{b'}$ - und R^c -Gruppen bestimmt ist; und

(c) trisubstituierte Phenyle, die drei Substituenten an den 2,3,4-Positionen, 2,3,5-Positionen, 2,3,6-Positionen, 3,4,5-Positionen und 3,4,6-Positionen haben, wobei wiederum jeder von diesen Substituenten durch die jeweiligen R^a -, $R^{a'}$ -, R^b -, $R^{b'}$ - und R^c -Gruppen bestimmt ist.

52. Verwendung nach Anspruch 51, wobei die substituierten Phenylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Thiomethoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl und 2,5-Difluorphenyl.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei R^1 eine Phenyl-(R)_m-Gruppe ist, wobei R Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und m gleich 1 ist.

54. Verbindung nach Anspruch 53, wobei R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Benzyl, 3-Phenyl-n-Propyl und 4-Phenyl-n-Butyl besteht.

55. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkcycloalkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen besteht.

56. Verwendung nach Anspruch 55, wobei R^1 Alkyl ist.

57. Verbindung nach Anspruch 55, wobei R^1 Cycloalkyl ist.

58. Verbindung nach Anspruch 55, wobei R¹ Alkenyl ist.

59. Verbindung nach Anspruch 55, wobei R¹ Cycloalkenyl ist.

60. Verbindung nach Anspruch 55, wobei die R¹-Alkyl-, -Cycloalkyl-, -Alkcycloalkyl-, -Alkenyl- und -Cycloalkenylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus sec-Butyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclohex-1-enyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclobutyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-Cyclopentyl, -CH₂CH₂-Cyclopropyl, -CH₂CH₂-Cyclobutyl, -CH₂CH₂-Cyclohexyl und -CH₂CH₂-Cyclopentyl.

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Heteroaryl- und substituierten Heteroarylgruppen besteht.

62. Verwendung nach Anspruch 61, wobei die R¹-Heteroaryl- und substituierten -Heteroarylgruppen aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Benzothiazol-4-yl, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, Furan-2-yl, Benzofuran-2-yl, Benzothiophen-3-yl, 2-Chlorthien-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, 2-(Phenylthio)thien-5-yl, 6-Methoxythiophen-2-yl, 3-Phenyl-1,2,4-thioxadiazol-5-yl und 2-Phenylisoxazol-4-yl.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 62, wobei R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Alkylthioalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht.

64. Verwendung nach Anspruch 63, wobei R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, -CH₂CH₂SCH₃ und Phenyl besteht.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 64, wobei X' und X" beide Wasserstoff sind und X Sauerstoff ist.

66. Verwendung nach Anspruch 65, wobei R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, Cyclopentyl, Allyl, iso-But-2-enyl, 3-Methylpentyl, -CH₂-Cyclopropyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂(3-Tetrahydrofuranyl), -CH₂-Thien-2-yl, -CH₂(1-Methyl)cyclopropyl, -CH₂-Thien-3-yl, -CH₂-C(O)O-tert-Butyl, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -2-Methylcyclopentyl, -Cyclohex-2-enyl, -CH[CH(CH₃)₂]COOCH₃, -CH₂CH₃N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)=CH₂ und -CH₂CH=C(CH₃)₂.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 64, wobei X' und X" beide Wasserstoff sind und X Schwefel ist.

68. Verwendung nach Anspruch 67, wobei R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus iso-But-3-cnyl und iso-Butyl besteht.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 45 bis 47, wobei die Verbindung der Formel I aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

N-(Phenylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-(Phenylpropionyl)alanin-iso-Butylester
 N-(3-Methylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,4-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(1-Naphthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Naphthyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-(4-Phenylbutanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-(5-Phenylpentanoyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Pyridyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 2-[(3,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Methoxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3,4-Methylendioxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Thien-3-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Nitrophenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester

2-[(2-Hydroxyphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Naphthyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2,4-Dichlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Chlorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(Benzothiazol-4-yl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Methylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(4-Fluorphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Bromphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(3-Trifluormethylphenyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-[(2-Thienyl)acetamido]buttersäure-iso-Butylester
 2-(Phenylacetamido)buttersäure-iso-Butylester
 N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester
 N-(Phenylacetyl)methionin-iso-Butylester
 N-(Phenylacetyl)leucin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclopropylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-(1-Methylcyclopropyl)methylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Thienylmethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylcyclopentylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-Methylprop-2-enylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-Cyclohex-2-enylester
 N-[(2-Phenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylthiophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-4-[(2-Furyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzfuran-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(Benzothiophen-3-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Chlor-5-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylisoxazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylthiothienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(6-Methoxylbezothiophen-2-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2-Phenylloxazol-4-yl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(2,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Thienyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(4-Methylphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester.
 N-(Phenylacetyl)alanin(1-Methoxycarbonyl)-iso-Butylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3,5-Difluorphenyl)acetyl]alanin-Ethylester
 N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-Ethylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-2-(N,N-Dimethylamino)ethylester
 2-[(3,5-Dichlorphenyl)acetamido]hesylsäure-Methylester
 N-[(3,5-Dichlorphenyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclohexylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-iso-Butylester
 N-[(Cyclohex-1-enyl)acetyl]alanin-iso-Butylester
 N-[(3-Chlorphenyl)acetyl]alanin-3-Methylbut-2-enylthioester
 N-[(2-Phenyl)-2-fluoracetyl]alanin-Ethylester
 N-(3,5-Difluorphenylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(3,5-Difluorphenylacetyl)phenylglycin-iso-Butylester
 N-(Cyclopentylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopentylacetyl)alanin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)phenylglycin-Methylester
 N-(Cyclopropylacetyl)alanin-Methylester; und

N-[(3-Nitrophenyl)acetyl]methionin-iso-Butylester.

70. Verfahren zum Hemmen einer β -Amyloid-Freisetzung und/oder seiner Synthese in einer Zelle in vitro, wobei das Verfahren aufweist: an eine solche Zelle wird eine Menge einer Verbindung der Formel I oder eines Gemischs aus Verbindungen der Formel I' verabreicht, die wirksam ist, um die zelluläre Freisetzung und/oder Synthese von β -Amyloidpeptid zu hemmen, wobei die Formel I' gemäß der Definition in einem der Ansprüche 45 bis 69 ist.

71. Verbindung zur Verwendung als Medikament, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:
N-(Phenylacetyl)alanin-iso-Butylester
N-(3-Phenylpropinnyl)alanin-iso-Butylester
2-(Phenylacetamido)buttersäure-iso-Butylester
N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester
N-(Phenylacetyl)methionin-iso-Butylester
N-(Phenylacetyl)leucin-iso-Butylester
N-(Phenylacetyl)alanin-(1-Methoxycarbonyl)-iso-Butylester
N-[(2-Phenyl)-2-fluoracetyl]alanin-Ethylester.

72. Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:
N-(Phenylacetyl)alanin-iso-Butylester
N-(3-Phenylpropionyl)alanin-iso-Butylester
2-(Phenylacetamido)buttersäure-iso-Butylester
N-(Phenylacetyl)valin-2-Methylbutylester
N-(Phenylacetyl)methionin-iso-Butylester
N-(Phenylacetyl)leucin-iso-Butylester
N-(Phenylacetyl)alanin-(1-Methoxycarbonyl)-iso-Butylester
N-[(2-Phenyl)-2-fluoracetyl]alanin-Ethylester.

73. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch inerten Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 71 oder 72 aufweist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen